

REPÚBLICA DOMINICANA  
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**"ANÁLISIS CLÍNICO Y PATOLÓGICO DEL LIQUEN PLANO ORAL EN  
UNA POBLACIÓN DIAGNOSTICADA DE LA REPÚBLICA DOMINICANA  
(2015-2024)"**

TRABAJO FINAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE DOCTOR EN ODONTOLOGÍA

Sustentantes

Cynthia Menendez 23-1160

Marian Hernández 23-0301

Docente Especializado y Titular  
Dra. Helen Josefina Rivera Estaba

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Santo Domingo, DN.  
29 de julio de 2025

## Resumen

Se realizó un estudio experimental, transversal, correlacional y analítico que incluyó 192 individuos que acudieron al Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de piel “Dr. Huberto Bogaert” (IDCP) y del Laboratorio de Histopatología, diagnosticados con liquen plano oral a través de estudio histopatológico en el período 2015-2024. El objetivo consistió en analizar la clínica y la patología del liquen plano oral en pacientes diagnosticados en la población dominicana. De los 192 pacientes se observó un predominio en edades comprendidas entre 41-60 años 48% (n=92), seguido del grupo de 61-91 años 30.0% (n=57). El rango de edad fue de 5 a 91 años, con una edad promedio de 51.6 años. Hubo mayor predilección en género femenino 74.0% (n=142), mientras que el 26.0% (n=50) corresponde a género masculino en relación 3:1. Las variantes del LPO más comunes fueron atrófico 24.7% (n=94), reticular 21.0% (n=80), erosivo 19.7% (n=75), en placa 13.6% (n=52) y ampollar 13.4% (n=51). La zona anatómica más frecuente fueron los carrillos 30.2% (n=89), seguido de los labios 27.1% (n=80) y la lengua 22.0% (n=65). Se identificó la ocurrencia multifocal en 37.0% (n=71) de los pacientes. Con respecto a la transformación maligna se observó un 3.65% (n=7), todos del género femenino en edad promedio de 58.7 años. Los pacientes con LPO que presentan transformación maligna muestran mayor riesgo de progresión a carcinoma oral de células escamosas oral.

Palabras clave: Liquen plano oral, histopatología, mucosa oral, lesión potencialmente malignizable.

## **Abstract**

An experimental, cross-sectional, correlational, and analytical study was conducted including 192 individuals who attended the Dominican Dermatological Institute and Skin Surgery “Dr. Huberto Bogaert” (IDCP) and the Histopathology Laboratory, all diagnosed with oral lichen planus (OLP) through histopathological examination during the period 2015–2024. The objective was to analyze the clinical and pathological features of oral lichen planus in patients diagnosed within the Dominican population. Among the 192 patients, a predominance was observed in the age group of 41–60 years, representing 48% (n=92), followed by the 61–91 age group with 30.0% (n=57). The age range was 5 to 91 years, with a mean age of 51.6 years. A greater female predominance was found at 74.0% (n=142), while 26.0% (n=50) were male, with a gender ratio of 3:1. The most common OLP variants were atrophic (24.7%, n=94), reticular (21.0%, n=80), erosive (19.7%, n=75), plaque-like (13.6%, n=52), and bullous (13.4%, n=51). The most frequently affected anatomical site was the buccal mucosa (30.2%, n=89), followed by the lips (27.1%, n=80), and the tongue (22.0%, n=65). Multifocal occurrence was identified in 37.0% (n=71) of patients. Regarding malignant transformation, a rate of 3.65% (n=7) was observed, all of whom were female, with a mean age of 58.7 years. Patients with OLP who undergo malignant transformation show a higher risk of progression to oral squamous cell carcinoma.

**Keywords:** Oral lichen planus, histopathology, oral mucosa, potentially malignant lesion.

## **Agradecimientos y dedicatoria**

A la vida, por darme la fuerza, la perseverancia y la claridad necesarias para llegar hasta aquí, superando cada obstáculo con fe y determinación.

A mi madre, que desde el cielo me acompaña. Este logro es para ti, con todo mi amor. Sé que estarías orgullosa de lo que he alcanzado y de la persona que soy hoy.

A mi padre, Jorge Menéndez, por sembrar en mí el amor por esta carrera. A Cristina Menéndez, mi madrastra, por su apoyo constante y su presencia firme en cada etapa de mi vida. A mis hermanos, con la esperanza de que este logro sea inspiración para que sigan sus propios sueños con valentía y convicción. Espero verlos triunfar tanto o más de lo que hoy me toca a mí.

A mi esposo, Miguel Martín, mi mayor apoyo, mi fuerza y mi paz. Gracias por sostenerme en cada momento. Este triunfo también es tuyo.

A la Universidad Iberoamericana (UNIBE), por brindarme una formación académica integral y de excelencia. A todos los docentes que, con vocación, entrega y paciencia, aportaron valiosas enseñanzas a lo largo de esta carrera.

A la Dra. Helen Rivera, mi asesora, por su orientación, paciencia y confianza en nuestro trabajo. También al Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel “Dr. Huberto Bogaert” y al Laboratorio de Histopatología por permitirnos acceder a la información clínica y a los estudios histopatológicos necesarios para el desarrollo de esta investigación.

A mi compañera de tesis, Marian Hernández, que ha sido mucho más que eso; ha sido mi compañera de carrera. Gracias por tu paciencia, tu entrega y por compartir este camino juntas.

A la Dra. Jadiye Reinoso, por su apoyo en momentos decisivos y por guiarme en mis primeros pasos en la universidad.

A mis compañeros de clases, por cada experiencia compartida, por el aprendizaje y la compañía a lo largo de estos años.

Muchas gracias a todos, de corazón. Este logro también les pertenece.

-Cynthia Menendez.

## **Agradecimientos y dedicatoria**

En primer lugar, doy gracias a Dios por haberme concedido la fuerza, la salud y la perseverancia necesaria para alcanzar este gran logro.

A mi madre por ser mi roca, por tus palabras de aliento en los momentos difíciles, por tu apoyo constante e incondicional. Este logro también es tuyo.

A mis abuelos, por su amor puro y por las enseñanzas que han dejado grabadas en mi vida. Su apoyo, sus oraciones y sus palabras de aliento han sido una bendición invaluable.

A mis tíos, gracias por su por formar parte de mi vida. Cada gesto, cada palabra y cada momento compartido han sido parte del entorno que me ha ayudado a crecer y seguir adelante.

A mi pareja, gracias por tu comprensión, tu paciencia, por motivarme a seguir cuando sentía que no podía más y por hacerme sentir que nunca estuve sola en esta travesía. Tu apoyo ha sido fundamental, y tu amor, un motor poderoso.

A mis suegros, por recibirme con cariño, por sus palabras de ánimo y por su presencia durante este proceso. Gracias por formar parte de esta etapa tan significativa en mi vida.

A mis docentes y asesores, quienes con paciencia, profesionalismo y sabiduría me guiaron en mi formación académica. En especial, agradezco a la Dra. Helen Rivera por su orientación durante la realización de esta tesis, por confiar en nosotros, por sus observaciones oportunas y por su disposición en todo momento. A la Dra. Alina Santiago por sus consejos y su apoyo en cada paso de este camino.

A mis compañeros de carrera, en especial a Cynthia quien se convirtió en una segunda familia. Gracias por la paciencia, las risas y también las dificultades, que juntas pudimos superar.

Finalizo estos agradecimientos con el corazón lleno de emoción, sabiendo que este logro no es solo mío, sino también de todos los que me acompañaron y creyeron en mí a lo largo de este camino.

-Marian Hernandez

## Índice

<b>Resumen</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Agradecimientos y dedicatoria</b> .....	4
<b>Agradecimientos y dedicatoria</b> .....	5
<b>1. Introducción</b> .....	9
<b>2. Planteamiento del problema</b> .....	12
2.1 Interrogantes de investigación .....	16
<b>3. Objetivos</b> .....	17
3.1 Objetivo General.....	17
3.2 Objetivos Específicos.....	17
<b>4.0 Marco Teórico</b> .....	18
4.1 Antecedentes históricos .....	18
4.2 Clasificación de los desórdenes orales potencialmente malignizables .....	20
4.3 Marco conceptual.....	22
4.3.1 Desorden oral potencialmente malignizable.....	22
4.3.2 Degeneración por licuefacción .....	22
4.3.3 Linfocitos T en banda .....	23
4.3.4 Cuerpos de Civatte.....	25
4.4 Marco Teórico.....	26
4.4.1 Etiopatogénesis del LPO.....	26
4.4.1.1 Teoría autoinmune .....	26
4.4.1.2 Teoría infecciosa .....	27
4.4.1.3 Papel de la microbiota oral .....	28
4.4.2 Modalidades de Tratamiento del LPO .....	30
4.4.3 Variantes clínicas e histopatológicas del LPO.....	34
4.4.3.1 LPO Reticular .....	35
4.4.3.2 LPO en placa.....	36
4.4.3.3 LPO papular .....	37

4.4.3.4 LPO atrófico.....	38
4.4.3.5 LPO erosivo .....	39
4.4.3.6 LPO ampollar.....	40
4.4.3.7 LPO escleroso .....	42
4.4.4 Diagnósticos diferenciales clínicos del LPO .....	45
4.4.4.1 Reacciones liquenoides orales .....	45
4.4.4.2 Leucoplasia oral .....	47
4.4.5.3 Candidiasis pseudomembranosa y candidiasis hiperplásica .....	47
4.4.4.4 Lupus eritematoso discoide oral .....	47
4.4.4.5 Penfigoide de las membranas mucosas.....	48
4.4.4.6 Pénfigo vulgar.....	48
4.4.4.7 Carcinoma de células escamosas .....	48
4.4.5 Potencial de transformación del LPO .....	49
4.4.5.1 Factores de riesgo para la transformación maligna.....	49
4.4.5.1.1 Variante clínica .....	49
4.4.5.1.2 Localización anatómica .....	50
4.4.5.1.3 Factores de riesgo tradicionales para cáncer oral .....	50
4.4.5.1.4 Displasia epitelial.....	50
4.4.5.1.5 Marcadores moleculares .....	50
4.4.6 Revisión de la literatura .....	52
4.4.6.1 Estudios de prevalencia e incidencia del LPO.....	53
4.4.6.2 Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el LPO.....	56
<b>5. Marco metodológico.....</b>	<b>58</b>
5.1 Tipo de estudio.....	58
5.2 Población estudiada .....	58
5.3 Selección de la muestra.....	58
5.4 Criterios de inclusión .....	59
5.5 Criterios de exclusión .....	59
5.6 Operacionalización de las variables.....	60

5.7 Aspectos éticos.....	61
5.8 Plan de análisis de los resultados .....	61
<b>6. Análisis de resultados .....</b>	<b>63</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>84</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>91</b>
<b>10. Recomendaciones .....</b>	<b>93</b>
<b>11. Prospectiva.....</b>	<b>94</b>
<b>12. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>95</b>

## 1. Introducción

El liquen plano oral (LPO) es un desorden potencialmente malignizable de acuerdo a la OMS (2022), que generalmente se diagnostica por la afectación de la mucosa oral, que ocurre aproximadamente en un 0.5%-2% de la población adulta general, con un predominio en su mayoría en el género femenino. Este produce una respuesta de tipo inflamatoria originada por el sistema inmune, dirigida por los linfocitos T, que atacan el epitelio de la mucosa oral.<sup>1</sup>

En respuesta a dicha agresión, se activa un mecanismo molecular en las células afectadas cuyo principal objetivo es la reparación del ADN o inducir apoptosis en caso de daño irremediable. Con el pasar de los años se ha identificado que las células epiteliales en el LPO suelen responder a la injuria incrementando su tasa de proliferación. Por lo que, puede afirmarse que los mecanismos que se encargan a nivel molecular de regular el crecimiento, maduración, proliferación y apoptosis de dichas células juegan un rol crucial en la transformación maligna de las mismas.<sup>2</sup>

Es preciso realizar una evaluación clínica e histopatológica para realizar un diagnóstico definitivo de LPO, cumpliendo múltiples criterios clínicos que pueden ser unilaterales o bilaterales. El de mayor importancia clínica es la presencia de lesiones simétricas de color blanquecino bilateralmente, llamadas estrías de Wickham, siendo dicho patrón mas común en la forma de LPO reticular. Existen diversas variantes de clasificación para el LPO, siendo estos el ya mencionado tipo reticular, la variante atrófica, erosiva, ampollar y en placa. Como esta es una condición que afecta primordialmente a las mucosas puede observarse en las encías, lengua y labios. Mientras que las variantes atrófica y erosiva pueden causar diferentes grados de malestar o dolor, además de una tasa de transformación a malignidad de 1% al 2%.<sup>3</sup>

En el año 2020, en Glasgow, se celebró un consenso científico sobre los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM), convocado por el Centro Colaborador de la Organización

Mundial de la Salud (OMS), para la investigación el cáncer, en el mismo se consideró al LPO como una condición potencial de riesgo de progresar a cáncer oral.<sup>4</sup>

Se han desarrollado algunas hipótesis con el fin de explicar la forma en la que el LPO puede convertirse en una condición maligna, una de las principales basadas en cómo este proceso está vinculado a mutaciones genéticas y/o sobreexpresión de proteínas clave como la p53, la E-cadherina y la 90 (HSP90). Las mismas juegan un rol fundamental en desregular el ciclo celular, favoreciendo de esta forma la proliferación descontrolada de células y eventualmente la transformación de las mismas en malignas.<sup>5</sup>

El LPO a través del tiempo en su etiopatogénesis ha sido asociado con múltiples virus, aunque dicha asociación no se comprende completamente del todo. El más importante de estos es el virus de la hepatitis C (VHC), donde en pacientes que presentan una afección crónica del mismo se ha observado una mayor prevalencia de LPO, lo que ha sugerido que la respuesta crónica inmune desencadenada por la presencia de este virus en el organismo contribuye al desarrollo de esta condición.<sup>6</sup> De igual forma el virus del herpes simple (VHS), en pacientes inmunocomprometidos principalmente, ha sido asociado con exacerbación de los cuadros de LPO. El virus del papiloma humano (VPH), especialmente los genotipos 16 y 18, se ha identificado como factor contribuyente en ciertos casos de LPO, esto puede atribuirse con la relación que tienen dichos genotipos con el desarrollo de malignidades en la mucosa oral. El virus del Epstein-Barr (VEB), conocido por causar mononucleosis infecciosa, también ha sido asociado en diversos casos como posible factor desencadenante de LPO. Aunque existen diversas investigaciones que han asociado el desarrollo de LPO con estos microorganismos es importante destacar que la presencia del mismo es multifactorial, y se requieren otros factores como predisposición genética y alteraciones en el sistema inmunológico.<sup>7</sup>

El LPO afecta un 2% variable de la población aproximadamente según la distribución geográfica, pero dicha cifra no ha sido confirmada por estudios de metaanálisis. Cuando se compara con la leucoplasia oral, la cual es otro TOPM, en la cual no se han identificado con certeza si las variaciones geográficas influyen en su prevalencia, dicha incertidumbre resalta la necesidad e importancia de los estudios epidemiológicos multicéntricos amplios que nos ayuden a comprender mejor esta patología y cómo varía en perspectiva de la región o población estudiada.<sup>8</sup>

Existen notables diferencias geográficas en la prevalencia del LPO, en Europa se ha registrado la más alta tasa (1.43%), mientras que la más baja se registró en la India (0.49%), donde se ha observado que la queratosis asociada al uso de tabaco enmascara al LPO, siendo probablemente atribuible a la reducción de su prevalencia en la región. Cuando se habla de nuestra región la prevalencia del LPO varía según el país y la población que se estudie, pero las cifras oscilan entre el 0.5% y el 1.3%, lo que es visiblemente más bajo que en otras regiones como Europa. Específicamente países como Brasil y México, se reportan cifras similares que rondan el 1%, lo que es similar a la media global, mientras que países como Chile y Argentina se han encontrado cifras más bajas cercanas al 0.6%. En países como Puerto Rico la prevalencia del LPO es aproximadamente del 1% en la población adulta, lo que es similar a las cifras globales.<sup>9</sup> Un estudio realizado por González-Moles et al. (2014) indicó que en Puerto Rico existe una prevalencia del 0.6% en una población de adultos mayores. La prevalencia del LPO en estos países puede verse afectada por el consumo de tabaco, lo que dificulta su diagnóstico debido a lesiones similares. En países como la República Dominicana, la ausencia de datos epidemiológicos complica aún más la identificación del LPO.<sup>10</sup>

En el presente estudio se realizó un análisis de prevalencia de los casos diagnosticados con LPO en una población dominicana en el periodo de tiempo 2015-2024.

## 2. Planteamiento del problema

En el entorno clínico, el LPO se clasifica en diversas variantes, la forma reticular, atrófica, ampollar, erosiva, y en placa, estos en su mayoría afectan a toda la mucosa oral. La forma reticular es primordialmente asintomática, además es la variante más común, se caracteriza por la presencia de estrías blancas entrelazadas, conocidas como estrías de Wickham, las cuales son patognomónicas. Los diagnósticos diferenciales para esta forma incluyen candidiasis pseudomembranosa, leucoplasia homogénea y lesiones liquenoides orales.<sup>11</sup>

La etiología precisa del LPO es controversial, lo cual representa un obstáculo importante en el desarrollo de nuevos tratamientos. Se han considerado varios factores como posibles causas del LPO, tales como infecciones, inmunidad, factores genéticos, estrés y trauma. Sin embargo, los roles precisos de estos factores han sido objeto de debate. En la última década, la infección microbiana ha recibido creciente atención en el contexto de la patogénesis del LPO.<sup>12</sup>

La candidiasis oral pseudomembranos se presenta como placas eritematosas y blanquecinas en la mucosa bucal, lengua o paladar, confirmándose mediante examen con hidróxido de potasio. Se manifiesta como placas blanquecinas o amarillentas, blandas y cremosas, semiadherentes, clásicamente descritas como copos de nieve o coágulos de leche, fácilmente eliminados por frotamiento dejando áreas de mucosa normal o ligeramente eritematosa. La diferenciación con el LPO es fundamental. El signo decisivo es su separabilidad y eliminabilidad. Esta propiedad permite descartar, por regla general, la leucoplasia, el liquen oral y las mordeduras de las mejillas. El LPO presenta estrías blancas en las mejillas similares a un encaje, llamadas estrías de Wickham, que suelen ser asintomáticas, mientras que las lesiones candidiásicas son removibles.<sup>13</sup>

Sólo una buena respuesta al tratamiento antifúngico confirma el diagnóstico de candidiasis, ya que el LPO no responde a antifúngicos sino a corticosteroides. La presencia de micelios

abundantes en las muestras citológicas facilita el diagnóstico de candidiasis, constituyendo un elemento diagnóstico diferencial crucial.<sup>14</sup>

La leucoplasia homogénea es una condición potencialmente malignizable que se presenta como placas blanquecinas y endurecidas en la mucosa oral. Se define como lesiones predominantemente blancas, uniformes, de apariencia delgada y de superficie lisa y suave, a veces cuarteada, arrugada u ondulada. Generalmente son asintomáticas, por lo que suelen descubrirse de forma casual durante una exploración habitual. El diagnóstico se establece mediante criterios histopatológicos específicos. La característica microscópica distintiva fue la hiperparaqueratosis, existiese desarrollo anormal de tejido o no. Los cambios histológicos no displásicos observables varían desde hiperqueratosis (orto y/o para), a acantosis y a papilomatosis. Este patrón clínico muestra un bajo riesgo de malignización a largo plazo (5%). El diagnóstico diferencial es fundamental, especialmente con otras lesiones blancas como el LPO y la candidiasis. El diagnóstico es provisionalmente clínico hasta la confirmación mediante biopsia cuando la lesión persista entre 2 y 4 semanas tras la eliminación de posibles factores etiológicos.<sup>15</sup>

Las lesiones liquenoides orales suelen localizarse en la mucosa bucal y los bordes laterales de la lengua, generalmente en áreas adyacentes al alérgeno. Entre los alérgenos más comunes se encuentran materiales restauradores como la amalgama dental, el acrílico dental, el cromo, el cobalto y el níquel. El diagnóstico se confirma mediante una prueba de parche positiva y la mejora de las lesiones al eliminar el alérgeno.<sup>16</sup>

Se han reportado reacciones medicamentosas liquenoides orales asociadas a medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos), penicilamina, antipalúdicos, sulfonilureas, sales de oro y antirretrovirales para el VIH. La resolución de las lesiones ocurre tras la suspensión

del medicamento.<sup>17</sup>

El objetivo principal del tratamiento del LPO es aliviar los síntomas. Las medidas no farmacológicas incluyen mantener una adecuada higiene bucal, dejar de fumar, evitar el consumo de alcohol y restringir la ingesta de alimentos irritantes como los ácidos, picantes, frutas cítricas, alimentos crujientes o salados, pan con corteza y bebidas con cafeína.<sup>18</sup>

La modalidad terapéutica de elección del LPO va a incluir esteroides tópicos o locales y terapia sistémica con esteroides. Localmente resalta la triamcinolona al 0.01% en gel o el propionato de clobetasol al 0.05% durante un periodo de 1 a 2 meses. Mientras que a nivel sistémico el esteroide más utilizado es la prednisona o metilprednisolona (1-1,5 mg/kg al día). Otros tratamientos incluyen inhibidores tópicos de la calcineurina, retinoides orales, hidroxicloroquina, micofenolato de mofetilo, y ciclosporina, tanto oral como tópica.<sup>19, 20</sup>

Los biomarcadores salivales podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial del LPO. Un ejemplo de esto es el uso de microARN exosomales salivales. Las proteínas salivales en pacientes con LPO, identificando al menos 20 polipéptidos específicos, entre los cuales se destacaron tres proteínas como biomarcadores potenciales: la fracción del complemento C3c, el fragmento de fibrinógeno D y la cistatina SA. Se propusieron biomarcadores adicionales que podrían ayudar a identificar la fase potencialmente malignizable, como moduladores de la apoptosis (p53, MCL-1), reguladores del ciclo celular (BMI1, p16), factores de remodelación tisular (MMP) y factores relacionados con la inflamación (TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2).<sup>21</sup>

Otro enfoque sería monitorear la expresión de tenascina-C, una proteína ampliamente estudiada en la familia de las tenascinas. Esta glicoproteína hexamérica, presente en el desarrollo embrionario y en algunos tumores, indicaría que la lesión de LPO ha alcanzado un estado potencialmente malignizable. Se concluyó que un pequeño porcentaje de las lesiones de LPO podrían evolucionar a tumores orales.<sup>22</sup>

Es importante tener en cuenta que el LPO, especialmente en su forma erosiva, es el que presenta mayor porcentaje de malignización, lo que aumenta el riesgo de progresión hacia un carcinoma de células escamosas, por lo que se recomienda un seguimiento periódico para detectar posibles complicaciones.<sup>23</sup>

En la República Dominicana, el reconocimiento, manejo y diagnóstico del LPO sigue siendo controversial, lo que resalta la necesidad urgente de realizar investigaciones sobre su prevalencia, diagnóstico y tratamientos más eficaces. A pesar de que se han propuesto varios enfoques terapéuticos, como corticosteroides tópicos y tratamientos inmunomoduladores, el tratamiento sigue siendo controversial y depende en gran medida de la severidad de la condición y de la respuesta del paciente. Además, la falta de datos epidemiológicos precisos en la región subraya la importancia de estudiar la prevalencia y las características clínicas del liquen plano oral para optimizar el manejo de los pacientes.<sup>24</sup>

Este estudio busca analizar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con el LPO en la población de la República Dominicana, así como evaluar las alternativas terapéuticas empleadas en su manejo. A través de este análisis, se espera proporcionar información útil para mejorar el diagnóstico temprano, el tratamiento personalizado y, en última instancia, la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad en el contexto local.

La realización de esta investigación principalmente tiene como aporte el diagnóstico precoz de este TOPM, contribuyendo al profundo conocimiento de sus características clínicas y evolución en una población de la República Dominicana. Además de que esto lleva a mejor comprensión de los factores de riesgo locales, identificando como condiciones ambientales, hábitos de salud, dieta, genética o el uso de sustancias como el tabaco o el alcohol puede influir en el desarrollo de esta condición. Además, este estudio fomenta la concientización sobre el cáncer oral, dado el potencial malignizable de este trastorno, este estudio permite sensibilizar

a la población sobre las visitas periódicas al especialista y las revisiones preventivas para posteriormente implementar políticas para el desarrollo de programas de prevención en áreas vulnerables.

Investigaciones de este tipo fortalecen la investigación local, contribuyendo a una base de datos científica sobre patologías orales en la República Dominicana. Esto permite capacitar a los profesionales de la odontología, médicos, estudiantes en formación y especialistas, proporcionándoles información relevante y actualizada sobre el LPO y otras condiciones relacionadas. De esta manera, se mejora la calidad de la atención y el manejo adecuado de las enfermedades bucales en la población, promoviendo un enfoque más integral y especializado en la salud oral del país.

## **2.1 Interrogantes de investigación**

1. ¿Existe una asociación significativa entre el grupo de edad, el género y el sitio anatómico con la presencia de liquen plano oral (LPO) en pacientes diagnosticados en la República Dominicana?

2. ¿Qué grado de concordancia existe entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico en pacientes con liquen plano oral en la República Dominicana?

3. ¿Cuál es la relación entre el liquen plano oral y la presencia de desórdenes potencialmente malignos o cáncer en la población estudiada?

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo General**

Analizar clínico-patológicamente el LPO en una población diagnosticada de la República Dominicana en el periodo 2015 al 2024.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Analizar la asociación de las variables del LPO como grupo de edad, género y sitio anatómico, en pacientes con LPO en la República Dominicana.
2. Evaluar la asociación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico en pacientes con LPO en la República Dominicana.
3. Determinar la asociación del LPO con desórdenes potencialmente malignos y cáncer.

## **4.0 Marco Teórico**

### **4.1 Antecedentes históricos**

El LPO fue inicialmente descrito en 1869 por el dermatólogo británico Erasmus Wilson, quien lo identificó como una enfermedad cutánea caracterizada por pápulas pruriginosas de color violáceo. Posteriormente, en 1895, el médico Wickham observó un patrón distintivo de estrías blanquecinas en las lesiones de la piel, que posteriormente serían conocidas como “estrías de Wickham”, un hallazgo característico del LP. Este descubrimiento fue crucial para la identificación y diagnóstico de la enfermedad.<sup>25</sup>

El interés en el LP comenzó a crecer en la primera mitad del siglo XX, cuando se estableció su relación con lesiones en la mucosa oral. Fue en 1937 cuando los investigadores Graham y Walton lograron describir específicamente el LPO, diferenciándolo de otras enfermedades mucosas con manifestaciones clínicas similares. A medida que avanzaban los estudios, en especial durante la segunda mitad del siglo XX, surgió la hipótesis de que el LPO tenía un origen autoinmune. Esta teoría fue apoyada por la observación de infiltrados de linfocitos T citotóxicos en las lesiones del LPO, lo que apuntaba a un proceso inflamatorio mediado por el sistema inmunológico.<sup>26</sup>

A partir de las décadas de 1980 y 1990, se comenzó a investigar más a fondo el potencial maligno del LPO, especialmente su capacidad para evolucionar a carcinoma oral de células escamosas. Esta preocupación llevó a la OMS a incluir el LPO en su lista de DOPM en el año 2007 hasta la actualidad. En las últimas décadas, además del estudio de su origen autoinmune, también se han explorado otros factores que pueden influir en su aparición y progresión, como los factores genéticos, ambientales e infecciosas.<sup>27</sup>

Las investigaciones han avanzado en la comprensión de los mecanismos inmunológicos

subyacentes al LPO. Investigaciones más recientes han identificado la participación de linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> en las lesiones del LPO, así como la expresión de citoquinas proinflamatorias, lo que confirma el componente autoinmune de la enfermedad. En 2017, un estudio publicado detalló el papel de citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y IL-17 en la persistencia de la inflamación en el LPO, abriendo el camino para la exploración de terapias biológicas dirigidas específicamente a estos mediadores inflamatorios.<sup>28</sup>

En cuanto a su potencial maligno, el LPO tiene un riesgo aumentado de malignización que varía significativamente según su presentación clínica. En un estudio multicéntrico, que siguió a más de 300 pacientes durante un período de 10 años, subrayó la necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes con formas erosivas y ulcerativas, que presentan un riesgo hasta tres veces mayor de desarrollar displasia epitelial y eventualmente carcinoma oral de células escamosas. La investigación documentó una tasa de transformación maligna acumulativa del 3.5% en pacientes con LPO, siendo esta significativamente mayor en pacientes con factores de riesgo concurrentes como tabaquismo, consumo de alcohol y presencia de candida sp. Además, se identificaron ciertos marcadores moleculares en las biopsias de LPO, como la sobreexpresión de p53, Ki-67 y ciclina D1, así como alteraciones en los patrones de metilación del ADN, que podrían ser utilizados como biomarcadores para predecir su evolución hacia un cáncer oral.<sup>29</sup>

Recientemente un estudio reveló que ciertos factores genéticos, como la predisposición a enfermedades autoinmunes y ciertas variantes en los genes relacionados con la regulación inmune, están estrechamente vinculados con una mayor susceptibilidad al LPO. Esta investigación, que analizó perfiles genómicos de 150 pacientes con LPO en comparación con controles sanos, identificó polimorfismos específicos en los genes HLA-DR, TNF- $\alpha$  e IL-10 que confieren una predisposición significativa. Además, se observaron patrones epigenéticos

distintivos, particularmente en la metilación de genes relacionados con la respuesta inmunitaria y la reparación tisular, que podrían explicar la heterogeneidad en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento. Estos descubrimientos han llevado a muchos investigadores a sugerir un enfoque genético personalizado para el diagnóstico y tratamiento del LPO, proponiendo el desarrollo de paneles genéticos predictivos que podrían identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad o resistencia a tratamientos convencionales.<sup>30</sup>

#### **4.2 Clasificación de los desórdenes orales potencialmente malignizables**

En 1968, Andreasen propuso una de las primeras clasificaciones formales del LPO, dividiendo la enfermedad en seis formas clínicas: reticular, papular, en placa, atrófico (eritematoso), erosivo (ulcerativo) y ampollar. Esta clasificación puramente morfológica sentó las bases para sistemas posteriores. En 1985, Silverman simplificó esta clasificación agrupando las lesiones en tres categorías principales: reticular (incluyendo las formas reticular, papular y en placa), atrófico y erosivo (incluyendo las formas ulcerativa y ampollar).<sup>31</sup>

Bagán y Scully introdujeron en 1992 una clasificación basada en la presencia o ausencia de erosiones, estableciendo tres tipos: Tipo I (lesiones solo blancas), Tipo II (lesiones blancas y rojas) y Tipo III (lesiones erosivas/ulcerativas). Esta clasificación resultó útil para la práctica clínica por su simplicidad y correlación con los síntomas del paciente, ya que las formas erosivas generalmente son más sintomáticas. La OMS estableció en 1978 criterios clínicos e histopatológicos para el diagnóstico de LPO, los cuales fueron revisados en 1997. Sin embargo, estos criterios fueron criticados por su falta de especificidad, lo que motivó varias revisiones posteriores. La distinción entre LPO y lesiones liquenoides orales (LLO) se convirtió en un tema de debate considerable en la comunidad científica.<sup>32</sup>

En 2003, van der Meij y van der Waal propusieron una modificación de los criterios de la OMS que clasificaba las lesiones en cuatro categorías según su presentación clínica e histopatológica: LPO clínica e histopatológicamente típico, LPO clínicamente típico pero histopatológicamente compatible, LPO clínicamente compatible pero histopatológicamente típico, y LPO clínica e histopatológicamente compatible. Esta clasificación intentó abordar la controversia sobre el diagnóstico diferencial entre LPO y lesiones liquenoides orales.<sup>33</sup>

La Academia Americana de Medicina Oral (AAOM) propuso en el 2016 criterios más estrictos para distinguir entre diferentes entidades: liquen plano oral, reacción liquenoide oral, lesiones liquenoides orales de contacto, lesiones liquenoides a medicamentos y otras lesiones liquenoides. Estos criterios reflejaban una comprensión más profunda de las diferentes etiologías de las lesiones liquenoides. Una de las propuestas más recientes es la clasificación de consenso de Aguirre-Urizar, que introduce el concepto de "Enfermedad Liquenoide Oral" (ELO) como término paraguas, dividiendo las lesiones en: ELO genuina (correspondiente al LPO clásico), ELO específica (incluyendo las reacciones liquenoides por contacto, medicamentos, etc.) y lesiones liquenoides orales no específicas (lesiones con características clínicas e histológicas que podrían ser confundidas con LPO pero tienen otra etiología).<sup>34</sup>

Esta evolución en la nomenclatura y clasificación del LPO refleja el avance continuo en la comprensión de su patogénesis, la identificación de factores desencadenantes específicos, y la necesidad de criterios diagnósticos precisos tanto para el manejo clínico como para la investigación. El refinamiento de estos sistemas de clasificación ha permitido mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad crónica de la mucosa oral.<sup>35</sup>

### **4.3 Marco conceptual**

#### *4.3.1 Desorden oral potencialmente malignizable*

Un desorden oral potencialmente malignizable (DOPM) es una condición clínica que se caracteriza por alteraciones en los tejidos orales que, aunque no son cancerosas en su estado inicial, tienen el potencial de evolucionar hacia un cáncer oral. Estas alteraciones pueden involucrar cambios en el epitelio oral, como displasia o transformaciones celulares anormales, que aumentan el riesgo de desarrollar malignidad con el tiempo. Los DOPM suelen estar relacionados con factores inmunológicos, inflamatorios, genéticos o ambientales, y requieren vigilancia constante para detectar posibles transformaciones malignas a tiempo. El diagnóstico y seguimiento temprano son esenciales para prevenir la progresión de estas afecciones hacia cáncer oral.<sup>36</sup>

#### *4.3.2 Degeneración por licuefacción*

La degeneración por licuefacción es un proceso patológico caracterizado por la destrucción celular y la transformación del tejido en una sustancia líquida o semilíquida, generalmente como resultado de la acción enzimática en tejidos con alto contenido celular, como por ejemplo el sistema nervioso central. En el LPO, este fenómeno se observa en la capa basal del epitelio, donde la infiltración de linfocitos T citotóxicos (CD8+) provoca apoptosis de los queratinocitos basales, llevando a su fragmentación y posterior degeneración. Esta alteración histopatológica genera una pérdida de definición celular en la capa basal y la acumulación de material eosinofílico subepitelial, además de la presencia de cuerpos de Civatte, que corresponden a restos de células apoptóticas. La degeneración por licuefacción en el LPO contribuye a la formación de una banda inflamatoria densa en la lámina propia, lo que puede debilitar la integridad epitelial y predisponer a erosiones, ulceraciones y displasia epitelial, aumentando el riesgo de transformación maligna a carcinoma de células escamosas. Su presencia en el LPO

refuerza la hipótesis de su origen autoinmune y la necesidad de un seguimiento clínico riguroso para prevenir posibles complicaciones.<sup>37</sup>

#### *4.3.3 Linfocitos T en banda*

Los linfocitos T constituyen un tipo de leucocito esencial para la respuesta inmune adaptativa. Se originan en la médula ósea, pero maduran en el timo, donde desarrollan receptores específicos para reconocer antígenos. Existen diferentes tipos de linfocitos T con funciones especializadas: los linfocitos T colaboradores (CD4+) que activan otras células inmunitarias como macrófagos, células B y linfocitos T citotóxicos; los linfocitos T citotóxicos (CD8+) los cuales destruyen células infectadas por virus o células tumorales mediante la liberación de perforinas y granzimas; los linfocitos T reguladores (Treg) modulan la respuesta inmune para evitar reacciones autoinmunes; y los linfocitos T de memoria permiten una respuesta más rápida y eficiente ante futuras exposiciones al mismo patógeno. Su papel es fundamental en la defensa contra infecciones, en la inmunovigilancia contra el cáncer y en la regulación de respuestas inflamatorias. Además, están involucrados en enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes y son el principal objetivo del virus del VIH, que ataca específicamente a los linfocitos T CD4+, debilitando el sistema inmunológico.<sup>38</sup>

Los linfocitos T en banda son un hallazgo característico en la histopatología del LP y se refieren a la acumulación de linfocitos T en una banda densa y bien definida ubicada justo por debajo de la capa basal del epitelio afectado. Esta formación de una banda linfocítica es uno de los aspectos distintivos de la respuesta inmune en el LP y es esencial para comprender su mecanismo patogénico.<sup>39</sup>

En el contexto del LPO, la banda de linfocitos T se forma como resultado de una respuesta inmunológica mediada principalmente por linfocitos T citotóxicos (CD8+). Estos linfocitos atacan a los queratinocitos basales del epitelio oral, lo que lleva a la apoptosis de estas células

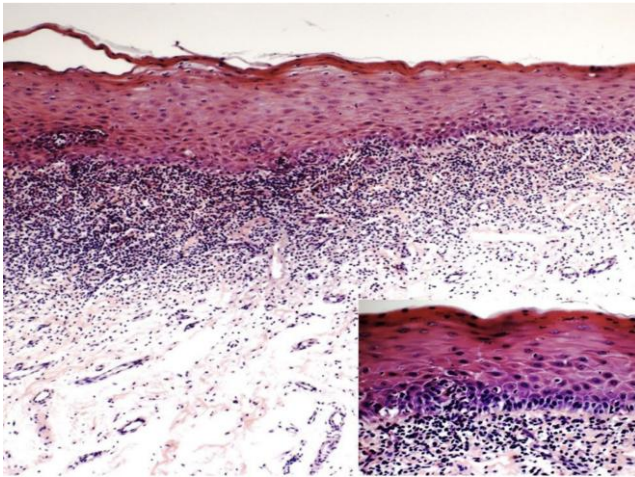
y genera una reacción inflamatoria local. Como respuesta a este ataque, los linfocitos T CD8+ se acumulan en la lámina propia y en la zona subepitelial, formando una banda linfocítica densa que se observa claramente en histopatología.<sup>40</sup>

Además de los linfocitos T CD8+, también se encuentran linfocitos T CD4+, aunque en menor cantidad, que juegan un papel en la amplificación de la respuesta inmune al liberar citoquinas inflamatorias. La presencia de estos linfocitos en banda refleja una respuesta inmunitaria crónica y una desregulación del sistema inmune, que está estrechamente relacionada con la naturaleza autoinmune del LPO.<sup>41</sup>

Histológicamente, estas bandas linfocíticas son un marcador confiable de la respuesta inmunológica característica del LPO y pueden ser utilizadas para diferenciarlo de otros trastornos orales que presentan manifestaciones similares. Además, el patrón de los linfocitos T en banda está relacionado con la progresión de la enfermedad, ya que este tipo de infiltrado inflamatorio se asocia con formas más graves y crónicas del LPO, las cuales pueden ser más propensas a desarrollar complicaciones, como erosiones o úlceras, que aumentan el riesgo de displasia y malignización a carcinoma oral de células escamosas.<sup>42</sup>

La comprensión del papel de los linfocitos T en banda también ha llevado a la exploración de tratamientos dirigidos a modulación inmunológica. Terapias que suprimen o alteran la función de estos linfocitos T, como los corticosteroides o incluso terapias biológicas específicas, están siendo consideradas para controlar la inflamación y prevenir el daño crónico asociado con la enfermedad. (Fig 1).<sup>43</sup>

Figura 1: Aspecto histopatológico del LPO.



Fuente: García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(9):444-451.

#### *4.3.4 Cuerpos de Civatte*

Los cuerpos de Civatte tienen una relación particularmente significativa con el LPO, siendo uno de sus hallazgos histopatológicos característicos. Estos aparecen como resultado de la destrucción de queratinocitos basales por el proceso autoinmune subyacente.

En el LPO, estas estructuras se observan predominantemente en la unión dermoepidérmica y en la dermis papilar superior. Histológicamente, aparecen como cuerpos redondeados eosinofílicos que representan queratinocitos apoptóticos. La presencia abundante de estos cuerpos, junto con otros hallazgos como la hiperqueratosis orto-hiperqueratósica, la hipergranulosis, la degeneración vacuolar de la capa basal y el infiltrado inflamatorio linfocitario en banda, conforman la imagen histológica característica del LPO. El mecanismo de formación de los cuerpos de Civatte en el LPO difiere del observado en la piel fotodañada. En el LPO, su aparición está mediada principalmente por el ataque inmunológico de linfocitos T citotóxicos contra los queratinocitos basales, lo que desencadena la apoptosis celular. Este proceso es parte fundamental de la patogénesis de la enfermedad y refleja la intensidad del

daño epitelial.

La identificación y cuantificación de Cuerpos de Civatte tiene valor diagnóstico para el liquen plano, ayudando a diferenciarlo de otras dermatosis liquenoides como las reacciones liquenoides a fármacos, el lupus eritematoso o la dermatitis de interfase. Además, su abundancia puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad, siendo más numerosos en las lesiones activas del liquen plano.

#### **4.4 Marco Teórico**

##### *4.4.1 Etiopatogénesis del LPO*

Las teorías sobre la etiología del LPO han evolucionado con el tiempo, y aunque aún no se comprende completamente su origen, se han propuesto varias hipótesis que explican su aparición y desarrollo. Estas teorías incluyen factores autoinmunes e infecciosos.<sup>44</sup>

##### *4.4.1.1 Teoría autoinmune*

El mecanismo específico de antígeno sugiere que la presentación antigénica por parte de células de Langerhans o queratinocitos basales activa a los linfocitos T CD4+, lo que estimula la liberación de citocinas proinflamatorias de tipo Th1, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ). Esto provoca una reacción citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ contra la capa basal del epitelio, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos a través de mecanismos mediados por TNF- $\alpha$ , granzimas o la vía Fas-Fas ligando. Por otro lado, el mecanismo no específico plantea que la activación de los mastocitos libera mediadores proinflamatorios, como proteasas y metaloproteinasas de la matriz, lo que facilita la infiltración de linfocitos T en la lámina propia superficial, la disrupción de la membrana basal y, finalmente, la apoptosis de los queratinocitos. Se ha sugerido que la cronicidad del LPO está relacionada con la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y la

inhibición de la vía de control del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ /Smad), lo que conduce a hiperqueratosis y la formación de lesiones blancas características. Además, se ha postulado que polimorfismos genéticos en el primer intrón del gen promotor del IFN $\gamma$  podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo del LPO.<sup>45</sup>

#### *4.4.1.2 Teoría infecciosa*

La teoría infecciosa sobre la etiología del LPO sugiere que ciertos microorganismos podrían jugar un papel importante en su desarrollo o exacerbación al alterar la respuesta inmunológica del cuerpo. El Citomegalovirus (CMV) ha sido identificado en algunos estudios como un posible factor contribuyente al LPO, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se cree que el CMV podría estar involucrado en la alteración del sistema inmunológico local, lo que podría llevar a la inflamación crónica y las lesiones características del LPO.<sup>21</sup>

El VHB, aunque tradicionalmente se asocia con enfermedades hepáticas, también ha sido estudiado en relación con el LPO. Algunos estudios sugieren que los pacientes con hepatitis crónica por VHB podrían tener un mayor riesgo de desarrollar LPO debido a los efectos inmunológicos de la infección crónica. Sin embargo, esta relación es menos clara que con otros virus, como el VHC o el VEB. El VHC es otro patógeno que ha sido fuertemente asociado con el LPO. La infección crónica por el VHC puede inducir una alteración en la respuesta inmunológica que favorece la aparición de reacciones autoinmunes, como el LPO. De hecho, algunos estudios han demostrado una prevalencia significativamente mayor de LPO en pacientes con hepatitis C crónica.<sup>32</sup>

Finalmente, el VEB, conocido por su rol en enfermedades como la mononucleosis infecciosa, también ha sido relacionado con el LPO. El VEB puede desencadenar respuestas inmunológicas anormales que favorecen la inflamación crónica y la alteración de la mucosa oral. En algunos estudios, se ha encontrado que el VEB puede estar presente en las lesiones de

LPO, sugiriendo una posible relación en su patogénesis.<sup>16</sup>

En cuanto a los microorganismos bacterianos, se ha encontrado una posible asociación entre el LPO y *helicobacter pylori*, un patógeno conocido por su papel en la gastritis y úlceras gástricas. Algunos estudios sugieren que la presencia de *h. pylori* en la cavidad bucal podría influir en la aparición del LPO en pacientes predispuestos, aunque esta relación aún necesita ser confirmada por investigaciones adicionales. Igualmente, se ha observado una posible relación con *streptococcus mutans*, una bacteria común en la cavidad bucal, aunque el papel exacto de este microorganismo en la patogénesis del LPO es controversial.<sup>18</sup>

#### 4.4.1.3 Papel de la microbiota oral

La relación entre la microbiota oral y el LPO ha sido objeto de creciente interés científico en los últimos años. Diversos estudios han revelado que los pacientes con LPO presentan una disbiosis en su microbiota oral comparada con individuos sanos. Específicamente, se ha observado un aumento en la abundancia relativa de bacterias potencialmente patógenas como *porphyromonas gingivalis*, *fusobacterium nucleatum*, *prevotella intermedia* y *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, junto con una disminución de bacterias comensales beneficiosas como *streptococcus salivarius*, *streptococcus mitis*, *actinomyces naeshundii* y *veillonella parvula*. Esta alteración del equilibrio microbiano podría contribuir a mantener un estado inflamatorio crónico en la mucosa oral.<sup>28</sup>

Se ha identificado también un incremento de especies como *tannerella forsythia*, *treponema denticola* y *capnocytophaga spp.* en lesiones de LPO activas. Además, bacterias del género *lactobacillus*, especialmente *l. salivarius* y *l. rhamnosus*, que normalmente ejercen efectos antiinflamatorios y reguladores del sistema inmune, se encuentran disminuidas en pacientes con esta patología, lo que podría reducir su capacidad de contrarrestar los procesos inflamatorios. Investigaciones mediante secuenciación de nueva generación han permitido

caracterizar más detalladamente estos cambios en la composición microbiana. Se ha documentado que los pacientes con LPO tienden a mostrar una menor diversidad alfa (diversidad dentro de cada muestra) y mayores diferencias en la diversidad beta (diferencias entre muestras de distintos grupos), sugiriendo una homogeneización de la comunidad microbiana en estos pacientes que podría estar relacionada con el proceso patológico.<sup>39</sup>

La interacción entre microorganismos orales y el sistema inmune parece jugar un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento del LPO. Se ha propuesto que ciertos antígenos bacterianos, particularmente los derivados de *p. gingivalis* y su capacidad para producir enzimas como las gingipaínas, podrían desencadenar una respuesta inmune exagerada en individuos genéticamente predispuestos, llevando a una activación anormal de linfocitos T CD8+ que atacan a los queratinocitos basales. Además, metabolitos bacterianos y componentes estructurales como lipopolisacáridos pueden estimular la producción de citocinas proinflamatorias, perpetuando el daño tisular.<sup>35, 39</sup>

En cuanto a la etiología micótica, los estudios han explorado ampliamente la relación entre *candida albicans* y el LPO, encontrando una mayor prevalencia de colonización por este microorganismo en pacientes con la forma erosiva de la enfermedad. Otras especies de *candida spp.* también han sido identificadas e incluyen *c. tropicalis*, *c. glabrata* y *c. parapsilosis*. La interacción entre estas levaduras y las bacterias orales podría formar complejos biofilms que alteran la respuesta inmunitaria local. *malassezia spp.*, tradicionalmente asociada con piel, también ha sido detectada en algunos estudios en la cavidad oral de pacientes con LPO.<sup>46</sup>

También se han identificado arqueas metanogénicas como *methanobrevibacter oralis* en muestras de LPO, aunque en menor abundancia que en otras enfermedades inflamatorias orales como la periodontitis. Estas arqueas podrían participar en interacciones metabólicas complejas con bacterias anaerobias, potencialmente contribuyendo al ambiente disódico que favorece el

crecimiento de patógenos. Los avances en el conocimiento de la relación entre microbiota y LPO han abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Estrategias como el uso de probióticos (especialmente cepas de *Lactobacillus reuteri*, *L. brevis* y *Bifidobacterium longum*), prebióticos o trasplantes de microbiota oral están siendo consideradas como potenciales tratamientos complementarios. Estudios preliminares con ciertos probióticos han mostrado resultados prometedores en la reducción de síntomas y mejora de lesiones, posiblemente mediante la modulación de la respuesta inmune local y el restablecimiento de un equilibrio microbiano más favorable.<sup>47</sup>

Las técnicas de metagenómica funcional están permitiendo no solo identificar qué microorganismos están presentes, sino también qué funciones metabólicas están alteradas en el microbioma oral de pacientes con LPO. Este enfoque podría ayudar a comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes y desarrollar biomarcadores diagnósticos basados en perfiles microbianos o metabolómicos específicos. A pesar de estos avances, aún existen importantes limitaciones y desafíos en esta área de investigación. La heterogeneidad clínica del LPO, las diferencias metodológicas entre estudios, y la dificultad para establecer relaciones causales claras entre cambios microbianos y manifestaciones de la enfermedad son aspectos que necesitan ser abordados en futuras investigaciones con diseños más robustos y cohortes más amplias.<sup>48</sup>

#### *4.4.2 Modalidades de Tratamiento del LPO*

No existe tratamiento para el LPO, el objetivo principal del tratamiento es reducir la inflamación y aliviar los síntomas. Los corticosteroides tópicos son la primera línea de tratamiento y pueden aplicarse en forma de gel adhesivo o en enjuagues bucales. Se prefiere el uso de agentes tópicos debido a su eficacia y menor riesgo de efectos secundarios en comparación con los sistémicos. Aunque la triamcinolona en gel es comúnmente utilizado,

corticosteroides de mayor potencia como el propionato de clobetasol ofrecen un mejor alivio sintomático. Para maximizar la efectividad del gel tópico, se recomienda que el paciente seque la mucosa oral antes de su aplicación y evite comer o beber durante 30 minutos después. En casos de lesiones extensas o difíciles de alcanzar, los enjuagues con dexametasona pueden ser una opción beneficiosa. Además, las lesiones erosivas persistentes pueden requerir inyecciones intralesionales de corticosteroides. Sin embargo, uno de los efectos adversos más frecuentes del uso prolongado de corticosteroides tópicos es la candidiasis orofaríngea, por lo que puede ser necesario el uso de antifúngicos tópicos o sistémicos como terapia complementaria.<sup>46</sup>

En el LPO erosivo, los corticosteroides sistémicos se reservan para casos de LPO severo y resistente a terapias tópicas, especialmente cuando hay ulceraciones extensas, eritema generalizado o afectación en otros sitios fuera de la cavidad oral. La dosis y frecuencia deben ajustarse progresivamente a medida que las lesiones mejoran. En pacientes con LPO refractario que no responde a corticosteroides tópicos, se pueden considerar terapias de segunda línea, que incluyen inhibidores de la calcineurina (como ciclosporina y tacrolimus), retinoides, agentes ahorradores de esteroides (como azatioprina o hidroxiclороquina) o micofenolato mofetil. No obstante, los retinoides y la ciclosporina pueden provocar una sensación de ardor transitoria, lo que limita su uso en pacientes con LPO erosivo. El uso de tacrolimus debe ser cauteloso debido a la advertencia de la FDA sobre un posible aumento del riesgo de carcinoma escamoso y linfoma. Por otro lado, los retinoides están contraindicados en mujeres embarazadas por su efecto teratogénico, y los agentes ahorradores de esteroides como la azatioprina y la hidroxiclороquina deben usarse con precaución debido a sus riesgos de aplasia medular y daño retiniano, respectivamente.<sup>47</sup>

La fototerapia PUVA (psoraleno con ultravioleta A) ha mostrado eficacia en casos refractarios, especialmente en formas erosivas. El procedimiento implica la aplicación tópica

de 8-metoxipsoraleno seguida de irradiación UVA, con sesiones dos veces por semana durante 4-8 semanas. Los resultados reportan mejoras significativas en aproximadamente 70-80% de los pacientes, aunque existe riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria y malestar transitorio.<sup>48</sup>

El láser de baja potencia ha emergido como una alternativa prometedora en el manejo del LPO. Estudios recientes con láser de diodo (630-980 nm) han demostrado reducción del dolor y mejora clínica en 60-85% de los pacientes tras 4-6 sesiones semanales. Su mecanismo involucra bioestimulación tisular y efectos antiinflamatorios sin daño térmico. La terapia fotodinámica, que combina un fotosensibilizante (generalmente ácido 5-aminolevulínico) con irradiación láser específica, también ha mostrado resultados alentadores en estudios preliminares.<sup>49</sup>

Los agentes biológicos, particularmente inhibidores del TNF- $\alpha$  como adalimumab y etanercept, han sido explorados en casos severos multirresistentes. Estudios de series de casos reportan respuestas favorables en 60-70% de pacientes seleccionados, aunque su uso está limitado por el alto costo y potenciales efectos adversos graves como infecciones oportunistas y reactivación de tuberculosis latente. El alefacept, un inhibidor de células T, ha sido investigado en pequeños ensayos con resultados preliminares positivos.<sup>50</sup>

Las terapias inmunomodulatorias más recientes incluyen el metotrexato a dosis bajas (7.5-15 mg semanales), efectivo en aproximadamente 65% de casos refractarios según estudios observacionales. El efalizumab y abatacept han sido utilizados experimentalmente en casos selectos con resistencia múltiple, mientras estudios piloto con tofacitinib (inhibidor JAK) muestran resultados prometedores.<sup>51</sup>

La Colchicina se utiliza como alternativa terapéutica para casos de LPO resistentes a tratamientos convencionales. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la migración de

neutrófilos y la fagocitosis, reducir la liberación de citocinas proinflamatorias y disminuir la expresión de moléculas de adhesión celular. El régimen terapéutico habitual comienza con 0.5-0.6 mg dos veces al día por vía oral durante 3-6 meses, pudiendo incrementarse hasta 1.5 mg diarios en casos necesarios. Estudios clínicos documentan mejoras en 60-70% de pacientes resistentes a corticosteroides, con reducción de eritema, erosiones y síntomas en 2-3 meses.<sup>52</sup>

Los probióticos orales, principalmente cepas de *Lactobacillus reuteri* y *Bifidobacterium*, han sido investigados por su potencial modulador de la microbiota oral. Estudios preliminares sugieren beneficios en reducción de síntomas y mejora de biomarcadores inflamatorios en aproximadamente 50-60% de pacientes, aunque se requieren ensayos más amplios.<sup>53</sup>

La terapia inmunológica con células madre mesenquimales ha emergido como opción experimental en casos severos. Estudios fase I/II reportan resultados preliminares prometedores, con mejoría clínica sostenida en 65-75% de pacientes seleccionados tras infusiones intravenosas o aplicaciones locales de células madre derivadas de médula ósea o tejido adiposo.<sup>54</sup>

El plasma rico en plaquetas aplicado como inyecciones intralesionales o en forma de membrana ha mostrado potencial regenerativo en lesiones erosivas persistentes. Estudios piloto reportan aceleración en la cicatrización y reducción del dolor en 70-80% de casos tratados, atribuido a la liberación sostenida de factores de crecimiento. Los modificadores de respuesta biológica como imiquimod al 5% han sido investigados para casos específicos, con resultados mixtos. La pentoxifilina oral (400 mg tres veces al día) ha demostrado efectos antiinflamatorios y mejora sintomática en aproximadamente 55-65% de pacientes según estudios observacionales, particularmente útil en casos con compromiso vascular asociado.<sup>55</sup>

Tabla 1: Modalidades de tratamiento en el LPO.

Categoría	Agente terapéutico	Dosificación/Aplicación	Eficacia reportada	Efectos adversos	Observaciones
<b>Corticosteroides tópicos</b>	Acetonido de triamcinolona	Orabase 0.1% aplicación 3-4 veces/día	Moderada-Alta (70-85%)	Candidiasis oral, sensación de quemazón	Primera línea para formas reticulares y erosivas leves
	Propionato de clobetasol	Gel/Pomada 0.05% aplicación 2-3 veces/día	Alta (75-95%)	Candidiasis, atrofia mucosa, supresión adrenal (uso prolongado)	Más potente, indicado para formas erosivas/atróficas refractarias
	Acetonido de fluocinolona	Gel 0.025-0.05% aplicación 2-3 veces/día	Moderada-Alta (65-80%)	Candidiasis, irritación local	Buena adherencia a mucosa, menor potencia
	Dexametasona	Enjuague 0.1 mg/ml, 3 veces/día	Moderada (60-75%)	Candidiasis, disgeusia	Útil para lesiones extensas o múltiples
<b>Corticosteroides intralesionales</b>	Acetonido de triamcinolona	10-20 mg/ml, inyección cada 2-4 semanas	Alta en lesiones refractarias (80-90%)	Dolor, atrofia, hipopigmentación	Para lesiones recalcitrantes localizadas
<b>Corticosteroides sistémicos</b>	Prednisona	0.5-1 mg/kg/día, 2-3 semanas con reducción gradual	Alta para casos severos (85-95%)	Supresión adrenal, osteoporosis, hiperglucemia	Reservado para casos graves o diseminados
<b>Inmunomoduladores tópicos</b>	Tacrolimus	Pomada 0.03-0.1%, 2 veces/día	Alta (70-90%)	Sensación de quemazón, picor, potencial riesgo carcinogénico	Eficaz en casos resistentes a corticoides
	Pimecrolimus	Crema 1%, 2 veces/día	Moderada-Alta (65-85%)	Irritación, quemazón transitoria	Menos irritante que tacrolimus
	Ciclosporina	Solución oral 100 mg/ml, enjuagues 3 veces/día	Moderada (60-80%)	Sabor desagradable, costo elevado	Alternativa en casos resistentes
<b>Láser</b>	Láser de CO <sub>2</sub>	1-2 W, modo desenfocado	Variable (50-80%)	Dolor, cicatrización, recurrencia	Para lesiones refractarias focales
	Láser de diodo	810-980 nm, 1.5-2 W	Moderada (55-75%)	Molestias postoperatorias, recurrencia	Menos invasivo que CO <sub>2</sub>
<b>Agentes antiinflamatorios</b>	Dapsona	50-150 mg/día, 3-6 meses	Moderada (50-70%)	Hemólisis, metahemoglobinemia, agranulocitosis	Para casos resistentes con predominio inflamatorio
	Hidroxicloroquina	200-400 mg/día, 3-6 meses	Moderada (55-75%)	Toxicidad retiniana, trastornos gastrointestinales	Eficaz en casos con componente autoinmune sistémico
	Colchicina	0.5-0.6 mg dos veces al día por vía oral durante 3-6 meses			
<b>Eliminación de factores de riesgo</b>	Remoción de restauraciones metálicas	-	Variable, alta en RLO verdaderas (60-90%)	Costo, necesidad de sustitución	Primera línea para RLO por contacto
	Cambio de medicación	-	Variable (40-85%)	Dependiente del fármaco alternativo	Útil en RLO medicamentosas

Fuente: Yang SW, Lee YS, Chang LC, Yang CH, Luo CM. An anatomical perspective on clinicopathological characteristics and treatment outcomes of dorsal and ventrolateral tongue leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. BMC Oral Health. 2021;21(1):45. García-Pola MJ, González-Álvarez L, García-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. Med Clin (Barc). 2021;156(9):444-451. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020;11(2):E126-9.

#### 4.4.3 Variantes clínicas e histopatológicas del LPO

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con LPO presentan síntomas, con períodos de exacerbación y remisión. La intensidad de los síntomas varía, pero los pacientes suelen reportar sensibilidad a alimentos picantes o ácidos, mucosa oral dolorosa, rugosidad en la superficie mucosa y sensación de tirantez en la mucosa. El signo clínico inicial del LPO generalmente se manifiesta en las encías como “gingivitis descamativa”, y el lugar de mayor

predominio de las lesiones orales del LPO son los carrillos. Los subtipos de LPO pueden presentarse de manera individual o combinada, y la clasificación se basa en el subtipo predominante. Las presentaciones más comunes son las formas reticular, erosiva y en placa. El LPO reticular se caracteriza por la presencia de estrías de Wickham junto con placas hiperqueratósicas. El LPO erosivo o atrófico se caracteriza por eritema y ulceraciones, generalmente acompañadas de dolor y sensibilidad. Los subtipos papular o en placa se presentan como pápulas o placas queratósicas blancas que pueden semejarse a leucoplasia oral. En individuos con fototipos de piel más oscura, es posible que se observe la aparición de pigmentación postinflamatoria, manifestándose como áreas difusas de pigmentación marrón o negra adyacentes a las lesiones.<sup>30, 35</sup>

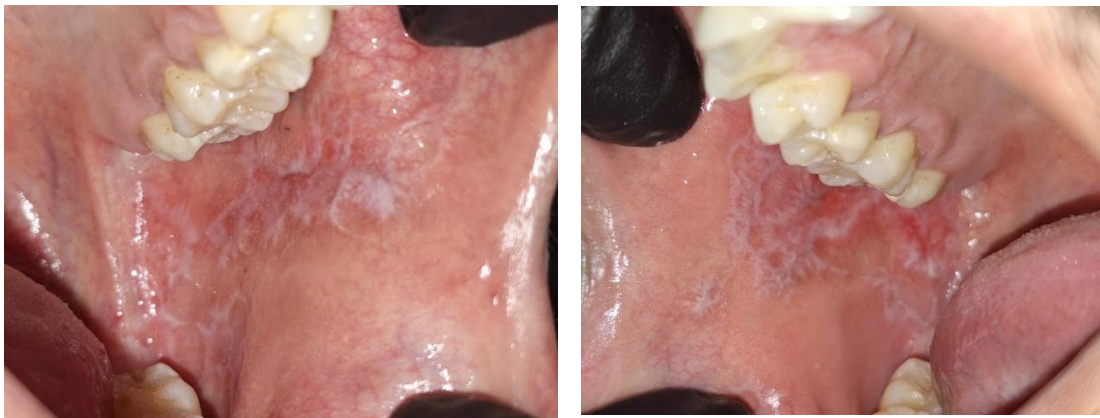
Generalmente, las lesiones de LPO tienen una distribución bilateral y afectan más comúnmente la mucosa bucal, la lengua y las encías, seguidas de la mucosa labial y el labio inferior. El fenómeno de Koebner, en el que las lesiones aparecen en sitios con trauma mecánico, puede explicar por qué las lesiones son más frecuentes en áreas propensas a la fricción, como la mucosa bucal y la lengua. Aproximadamente el 10% de los pacientes con LPO presentan lesiones limitadas únicamente a las encías, apareciendo como “gingivitis descamativa”.<sup>21, 28</sup>

#### *4.4.3.1 LPO Reticular*

Se caracteriza por la presencia de líneas blanquecinas conocidas como estrías de Wickham, las cuales no se desprenden al raspado y presentan una disposición ligeramente elevada con un patrón arboriforme o estrellado. Estas líneas pueden entrelazarse formando un entramado reticular sobre un fondo de mucosa de aspecto normal o con un ligero eritema. Generalmente, se localiza en la mucosa de las mejillas y el vestíbulo oral, siendo la forma más frecuente de manifestación del LPO. En la mucosa bucal, las lesiones suelen ser bilaterales y presentan

cierto grado de simetría. Este tipo de lesión es, por lo general, asintomático y se detecta de manera incidental en exploraciones clínicas. Aunque es la variante más común, frecuentemente coexiste con otras formas clínicas, como el LPO erosivo o atrófico. Las estrías de Wickham constituyen el principal signo clínico para el diagnóstico del LPO. (Fig 2).<sup>32, 47, 51</sup>

Figura 2: Forma reticular del LPO.



Fuente: Doctora contribuyente Valentina Mujica. Patología y Medicina Bucal, Facultad de Odontología Universidad Central de Venezuela.

#### 4.4.3.2 LPO en placa

Es una variante menos frecuente, con una apariencia clínica similar a la leucoplasia, lo que hace imprescindible realizar un diagnóstico diferencial entre ambas condiciones. Se manifiesta como lesiones blancas elevadas, de aspecto granuloso y textura rugosa, que no se desprenden al raspado. Su localización más común es en la lengua y encía, y suele presentar una respuesta limitada al tratamiento, lo que la convierte en una forma más persistente de la enfermedad. Se ha propuesto que esta variante pudiera representar una evolución de las formas reticular y atrófica, especialmente en pacientes expuestos a factores irritativos crónicos, como el consumo de tabaco. (Fig 3).<sup>52</sup>

Figura 3: LPO en placa en el dorso de la lengua.



Fuente: Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023;135(2):126-143.

#### 4.4.3.3 LPO papular

El LPO papular se caracteriza por la presencia de pequeñas pápulas blanquecinas que tienden a confluir formando patrones reticulares, anulares o en forma de encaje, conocidos como estrías de Wickham. Estas lesiones blanquecinas suelen localizarse principalmente en la mucosa yugal de forma bilateral y simétrica, aunque también pueden aparecer en la lengua, encías, labios y paladar.<sup>53</sup>

A nivel histopatológico, el LPO papular muestra los hallazgos típicos del liquen plano: degeneración hidrópica de la capa basal, presencia de numerosos cuerpos de Civatte, infiltrado inflamatorio linfocitario en banda en la lámina propia superficial y alteración de la arquitectura epitelial con hiperqueratosis. A diferencia de otras formas de liquen plano oral, la variante papular suele ser asintomática o provocar molestias mínimas, como sensación de rugosidad o ligera sensibilidad a alimentos ácidos o picantes. Esta característica explica por qué muchos pacientes desconocen la presencia de estas lesiones hasta que son identificadas durante una

exploración odontológica rutinaria.<sup>50</sup>

El LPO papular generalmente sigue un curso crónico con periodos de exacerbación y remisión, siendo una enfermedad que puede persistir durante años o incluso décadas. Los factores desencadenantes o agravantes incluyen el estrés, ciertos alimentos, traumatismos locales y algunos fármacos. Se considera que la forma papular reticular tiene menor potencial de malignización en comparación con las variantes erosivas o atróficas, requiriendo principalmente seguimiento periódico sin necesidad de tratamientos agresivos cuando es asintomática.<sup>51</sup>

#### *4.4.3.4 LPO atrófico*

Se manifiesta como un área de color rosado o eritematoso, resultado del adelgazamiento del epitelio, lo que permite la visualización de los pequeños vasos sanguíneos en las zonas inflamadas. Debido a la presencia de áreas rojizas e inflamatorias, su apariencia clínica puede ser similar a la eritroplasia, lo que hace necesario un diagnóstico diferencial. Suele localizarse principalmente en la lengua, presentándose en forma de zonas despapiladas, así como en la mucosa yugal y la encía. Cuando afecta el tejido gingival, se denomina signo de “gingivitis descamativa”, comprometiendo toda la encía, tanto en la cara vestibular como en la palatina o lingual. Esta variante se asocia con una sintomatología variable, que puede ir desde una leve sensación urente hasta un dolor intenso que afecta la calidad de vida del paciente. Esta variante presenta una mayor predisposición a la malignización debido a la atrofia epitelial que la caracteriza, lo que genera un adelgazamiento progresivo del epitelio y una mayor exposición a factores irritativos y carcinogénicos. Esta alteración facilita el daño celular crónico y promueve un ambiente inflamatorio persistente, que puede favorecer la transformación maligna. (Fig. 4).<sup>37, 42, 49</sup>

Figura 4: Lesiones en encía como signo clínico de “gingivitis descamativa” crónica en un paciente con LPO.

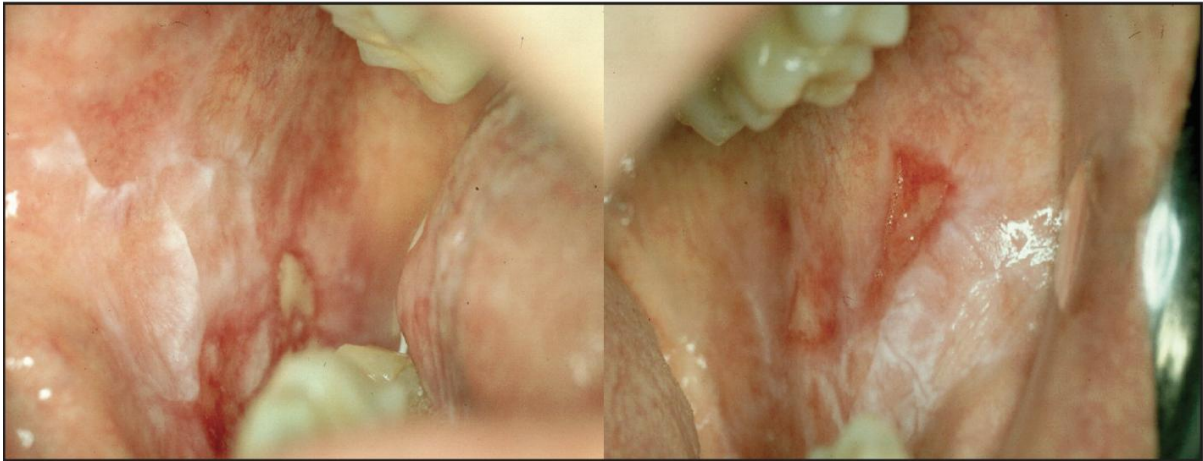


Fuente: Propia de la investigación. Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de piel Dr. Huberto Bogaert, Consulta de Estomatología.

#### 4.4.3.5 LPO erosivo

Se generan discontinuidades en la mucosa, resultando en úlceras crónicas que pueden ser únicas o múltiples, con características clínicas que sugieren benignidad. Se considera que su aparición está relacionada con traumas sobre la forma atrófica, debido a la gran fragilidad epitelial. Con frecuencia, estas lesiones presentan patrones reticulares en los bordes. Aunque pueden manifestarse en cualquier área de la cavidad oral, son más comunes en la mucosa yugal y la lengua, así como en la encía, mucosa labial y paladar. Los pacientes con esta variante suelen experimentar una sintomatología evidente, que incluye dolor de moderado a intenso, además de una importante limitación funcional.<sup>54</sup>

Figura 5: Lesiones erosivas de LPO en mucosa yugal de forma bilateral y simétrica, periféricamente a las úlceras aparecen estrías de Wickham .



Fuente: Alves MGO, Fonsêca JM, Balani PHDC, Martins F, Azevedo RS, Montalli VAM, et al. Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients: A systematic review. *Oral Dis.* 2022;28(1):59-69.

Dentro de esta presentación clínica, se establecen dos subtipos, el erosivo menor, que representa aproximadamente el 65% de los casos y se distingue por ser poco profundo, apareciendo generalmente junto con lesiones reticulares y el erosivo mayor que presenta en un 7% de los pacientes, afectando principalmente a personas de mayor edad. Su inicio es súbito y las lesiones se extienden ampliamente en la mucosa oral. Se caracterizan por ser úlceras extensas, recubiertas por una placa amarillenta, con áreas no erosivas intercaladas. A medida que cicatrizan, evolucionan a lesiones blancas, que finalmente desaparecen dejando una superficie lisa en la mucosa. Esta es la forma con mayor riesgo de malignización, debido a su naturaleza crónica y las alteraciones epiteliales que la acompañan. Se caracteriza por la presencia de úlceras persistentes, erosiones dolorosas y atrofia del epitelio, lo que genera una mayor vulnerabilidad a factores irritantes y carcinogénicos como el tabaco, el alcohol y la infección por virus oncogénicos.<sup>55, 56</sup>

#### *4.4.3.6 LPO ampollar*

Algunos autores han descrito esta manifestación como una forma poco común del liquen plano oral. Su presentación clínica varía desde pequeñas vesículas hasta grandes ampollas,

cuya formación se atribuye al edema del tejido conectivo y a alteraciones en la membrana basal. Su localización más frecuente es la mucosa vestibular adyacente a los últimos molares, y debido a sus características, puede ser necesario un diagnóstico diferencial con otras enfermedades vesículo ampollares.<sup>57</sup>

Existe una variante en la que se combinan lesiones erosivas y ampollas, conocida como liquen erosivo-buloso. Se distingue por la presencia de lesiones dendríticas que contienen en su interior formaciones bullosas, las cuales persisten por pocas horas antes de evolucionar a una ulceración cubierta por una pseudomembrana. Estas lesiones son altamente dolorosas, tanto de forma espontánea como al ingerir alimentos. En los bordes de la zona úlcero-bullosa suelen aparecer lesiones reticuladas, que, en las fases de involución, pueden expandirse y cubrir toda la región previamente ulcerada.<sup>58</sup>

Figura 6: LPO ampollar en dorso de la lengua.



Fuente: Propia de la investigación.

#### 4.4.3.7 LPO escleroso

Este representa una variante específica del LPO clásico caracterizada por cambios fibróticos y esclerosis del tejido conectivo submucoso. La fibrosis es una complicación reconocida de las condiciones inflamatorias crónicas, que no había sido previamente descrita en el LPO. Esta variante poco frecuente ha sido identificada afectando aproximadamente un tercio de los pacientes con LPO, con bandas fibróticas bucales palpables en 22 pacientes (30.1%), siendo 13 (59%) bilaterales.<sup>54, 55</sup>

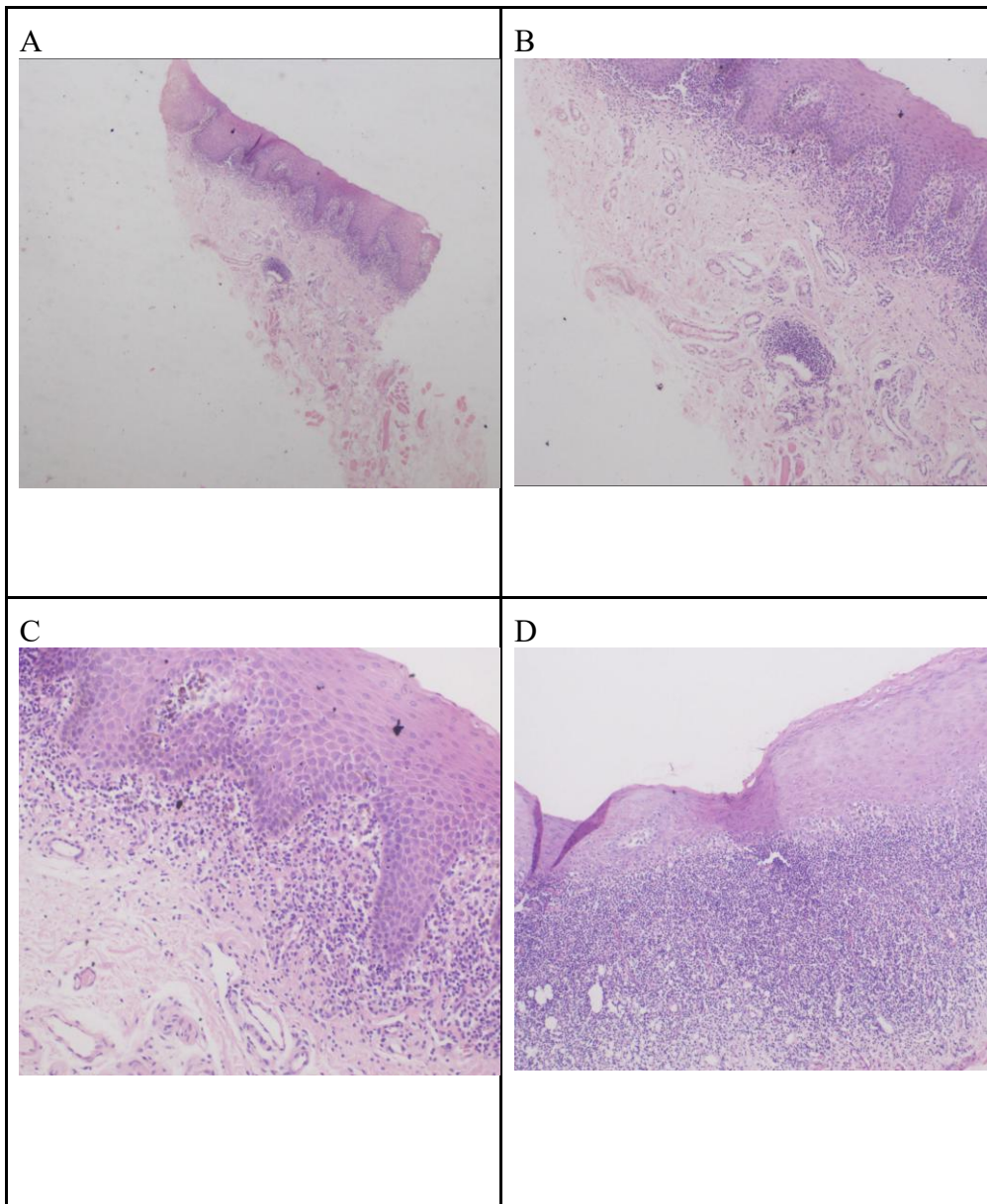
La patogénesis involucra linfocitos T CD8+ citotóxicos que desencadenan apoptosis de células basales del epitelio oral, evolucionando hacia fibrosis. Los mastocitos tienen un papel reconocido en el inicio de la fibrosis, proporcionando una explicación biológica para las bandas fibróticas submucosas. Clínicamente, produce restricción de apertura bucal y rigidez significativamente asociadas con las bandas fibrosas. Histopatológicamente, la tinción tricrómica de Masson muestra formación aumentada de colágeno.<sup>48, 57</sup>

Figura 7: LPO escleroso en dorso de la lengua.

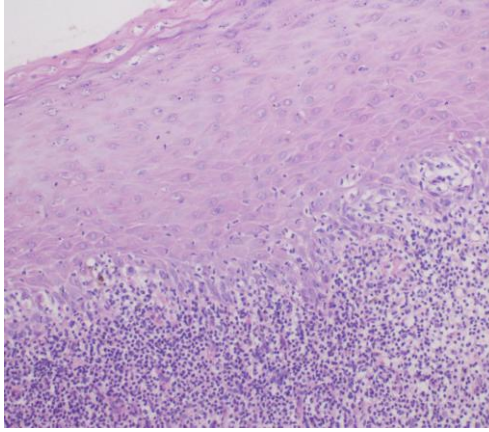


Fuente: Propia de la investigación.

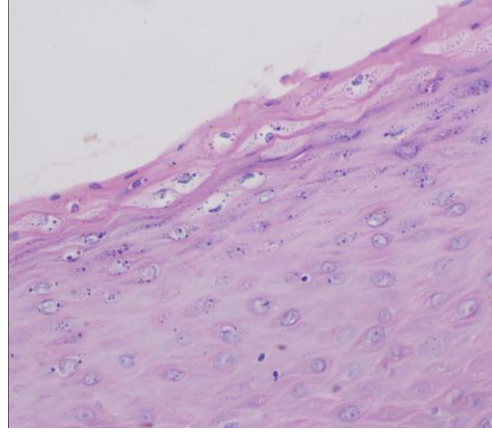
Tabla 2: Aspecto histopatológico del LPO



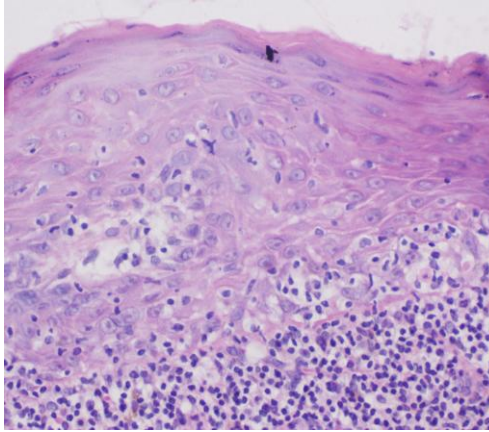
E



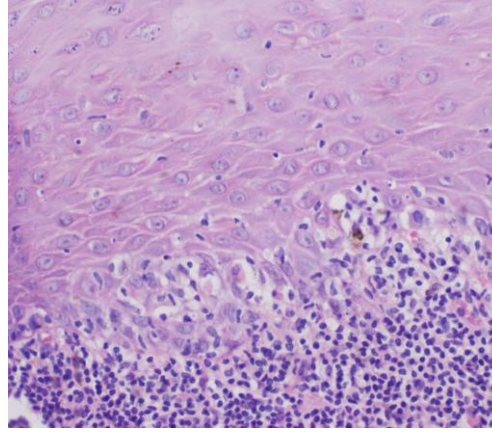
F



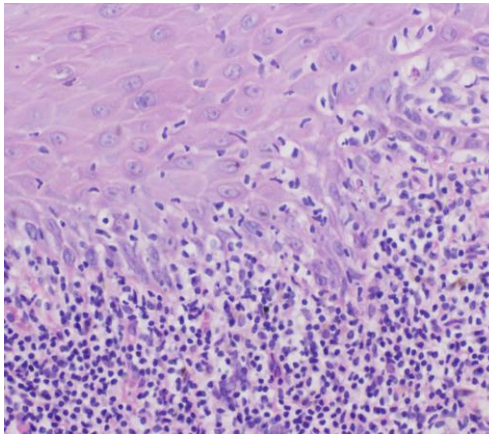
G



H



I



#### *4.4.4 Diagnósticos diferenciales clínicos del LPO*

##### *4.4.4.1 Reacciones liquenoides orales*

Las reacciones liquenoides orales (RLO) son lesiones clínica e histológicamente similares al LPO, pero con una causa identificable. A diferencia del LPO idiopático, las RLO tienen un agente etiológico específico que puede ser detectado mediante una historia clínica detallada y pruebas complementarias. El reconocimiento de este factor causal es fundamental para el manejo terapéutico, ya que su eliminación suele conducir a la resolución o mejoría significativa de las lesiones.<sup>59</sup>

Las reacciones liquenoides por contacto están principalmente asociadas a materiales dentales como restauraciones de amalgama, resinas compuestas y aleaciones metálicas. El mercurio y otros componentes metálicos de las amalgamas son los desencadenantes más frecuentemente documentados, con una prevalencia de sensibilidad entre el 16-28% en pacientes con lesiones liquenoides adyacentes. Las aleaciones que contienen níquel, cromo, cobalto y paladio, presentes en prótesis parciales removibles y coronas, también pueden provocar estas reacciones. Asimismo, ciertos componentes de las resinas compuestas como los monómeros residuales (Bis-GMA, UDMA y TEGDMA) han sido reportados como potenciales agentes causales.<sup>60</sup>

La característica distintiva de las reacciones liquenoides por contacto es su distribución topográfica, ya que las lesiones suelen estar limitadas a las zonas en contacto directo con el material restaurador o protésico, presentándose generalmente de forma unilateral o asimétrica. Morfológicamente, aunque similares al LPO, tienden a ser más irregulares y localizadas. Las pruebas epicutáneas o de parche pueden resultar positivas para el alérgeno relevante, proporcionando evidencia de la relación causal. El aspecto más determinante es la respuesta terapéutica: tras la eliminación del material dental implicado, se observa una remisión completa

o significativa de las lesiones, generalmente en un período de 3 a 6 meses.<sup>59</sup>

Las reacciones liquenoides a medicamentos constituyen el segundo gran grupo de RLO y están inducidas por diversos fármacos de uso común. Entre los medicamentos más frecuentemente implicados se encuentran los antihipertensivos, particularmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como captopril, enalapril y lisinopril, así como los beta-bloqueantes (propranolol, atenolol, metoprolol). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tanto tradicionales como inhibidores selectivos de la COX-2, también pueden desencadenar estas reacciones. Los antidiabéticos orales, especialmente las sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida), han sido bien documentados como agentes causales de RLO, mientras que otros fármacos como antimicrobianos, antimaláricos, anticonvulsivantes y estatinas se han asociado con menor frecuencia.<sup>44, 57</sup>

Las reacciones liquenoides a medicamentos presentan características diferenciales respecto al LPO clásico. Su inicio suele ser más abrupto, apareciendo dentro de semanas o meses después de comenzar el tratamiento farmacológico. La distribución de las lesiones tiende a ser asimétrica, menos bilateral y predecible que el LPO, pudiendo afectar cualquier localización de la mucosa oral. Morfológicamente, existe mayor tendencia a formas erosivas o ulcerativas, con patrones reticulares menos definidos. El aspecto más significativo es la mejoría o resolución completa tras la suspensión del fármaco implicado, generalmente en un periodo de 2 a 8 semanas, dependiendo de la vida media del medicamento.<sup>32, 45</sup>

El diagnóstico diferencial entre LPO y RLO requiere un abordaje multidisciplinario que incluye una minuciosa historia clínica, examen físico detallado, evaluación histopatológica y, en casos seleccionados, pruebas de alergia. La biopsia es esencial para confirmar el patrón liquenoide y descartar displasia, pero los hallazgos histopatológicos por sí solos no siempre permiten distinguir entre LPO y RLO. Los cambios histológicos en las RLO tienden a mostrar

un infiltrado inflamatorio más profundo, menos confinado a la región subepitelial, con presencia de eosinófilos y células plasmáticas, además de paraqueratosis focal y degeneración irregular de la capa basal.<sup>59</sup>

#### *4.4.4.2 Leucoplasia oral*

La OMS en su clasificación de 2022 de tumores de cabeza y cuello abandonó el término genérico "leucoplasia oral" como entidad diagnóstica específica. En su lugar, adoptó un sistema basado en el grado de displasia epitelial para las lesiones blancas orales: displasia epitelial oral de bajo grado (cambios limitados al tercio inferior del epitelio), displasia epitelial oral de alto grado (alteraciones en los dos tercios superiores) y carcinoma in situ (alteraciones en todo el espesor epitelial sin invasión). Este enfoque prioriza la evaluación histopatológica sobre la apariencia clínica para determinar el riesgo de transformación maligna, reconociendo también la importancia de factores como localización, tamaño, homogeneidad y marcadores moleculares/genéticos.

A diferencia del LPO reticular, la esta carece del patrón de estrías de Wickham y no suele presentar un componente eritematoso. El riesgo de transformación maligna de la leucoplasia (3-17%) es considerablemente mayor que el del LPO (0.4-2%).<sup>60</sup>

#### *4.4.5.3 Candidiasis pseudomembranosa y candidiasis hiperplásica*

La candidiasis pseudomembranosa presenta placas blanquecinas que se desprenden al raspado, dejando una superficie eritematosa, a diferencia del LPO. La candidiasis hiperplásica crónica puede confundirse con formas en placa del LPO, pero carece del patrón reticular característico y mejora con tratamiento antifúngico.<sup>32</sup>

#### *4.4.4.4 Lupus eritematoso discoide oral*

Las lesiones orales del lupus eritematoso discoide pueden mostrar áreas atróficas y erosivas similares al LPO erosivo, pero suelen presentar un borde eritematoso más marcado, con estrías radiales periféricas (en lugar de las estrías reticulares del LPO) y afectación labial más frecuente. La presencia de manifestaciones sistémicas y autoanticuerpos específicos ayuda en la diferenciación.<sup>34</sup>

#### *4.4.4.5 Penfigoide de las membranas mucosas*

El penfigoide mucoso puede confundirse con el LPO erosivo, pero se caracteriza por la formación de ampollas subepiteliales que se rompen fácilmente dejando erosiones dolorosas. Típicamente afecta a la encía con gingivitis descamativa y puede involucrar otras mucosas (conjuntival, genital). La inmunofluorescencia directa muestra un depósito lineal de IgG y C3 en la membrana basal, a diferencia del depósito de fibrinógeno en "cuerpos coloides" del LPO.<sup>35</sup>

#### *4.4.4.6 Pénfigo vulgar*

El pénfigo vulgar oral presenta lesiones vesículo-ampollares que se rompen rápidamente, dejando áreas erosivas extensas y dolorosas. A diferencia del LPO, rara vez muestra lesiones reticulares asociadas. El signo de Nikolsky positivo (formación de ampollas por presión lateral) y la inmunofluorescencia directa que revela depósitos intercelulares de IgG en el epitelio son característicos.<sup>36</sup>

#### *4.4.4.7 Carcinoma de células escamosas*

Las formas erosivas persistentes de LPO deben diferenciarse del carcinoma oral de células escamosas, especialmente cuando se presentan como lesiones únicas, asintomáticas y de larga evolución. La biopsia es esencial para establecer el diagnóstico definitivo.<sup>38</sup>

La diferenciación precisa entre estas entidades requiere una cuidadosa evaluación clínica,

correlación con la historia médica y farmacológica del paciente, y con frecuencia confirmación histopatológica e inmunológica mediante biopsia incisional y técnicas de inmunofluorescencia directa.<sup>40</sup>

#### *4.4.5 Potencial de transformación del LPO*

Las tasas reportadas de transformación maligna del LPO varían significativamente entre los diferentes estudios, se realizó un metaanálisis de 33 estudios con 12,838 pacientes con LPO, encontrando una tasa global de transformación maligna del 1.14% con un tiempo medio de seguimiento de 81.51 meses. La tasa anual de transformación fue calculada en 0.2%. En un metaanálisis que incluyó 20,095 pacientes con LPO o reacciones liquenoides orales (RLO) se reportó una tasa de transformación maligna del 1.1% para LPO y 2.5% para RLO, sugiriendo que las RLO podrían tener mayor potencial de malignización. En una revisión sistemática de 16 estudios se encontraron tasas de transformación entre 0% y 3.5%, con una incidencia global del 1.09%. Un estudio longitudinal publicado en 2021 siguió a 807 pacientes con LPO durante una media de 6.7 años, observando transformación maligna en el 2.1% de los casos, con una tasa anual de 0.33%. Se realizó un seguimiento de 2,119 pacientes chinos con LPO durante un período medio de 5.1 años, detectando transformación maligna en el 0.71% de los casos, con una tasa de transformación anual del 0.14%. (Tab. 2).<sup>58</sup>

##### *4.4.5.1 Factores de riesgo para la transformación maligna*

###### *4.4.5.1.1 Variante clínica*

La forma erosiva/atrófica del LPO ha sido consistentemente identificada como de mayor riesgo. Se encontró que el 85% de los casos de transformación ocurrían en lesiones erosivas/atróficas. Mientras que otro estudio confirma que las formas no reticulares presentan un riesgo 4.25 veces mayor de malignización.<sup>38</sup>

#### *4.4.5.1.2 Localización anatómica*

La lengua y la mucosa yugal han sido identificadas como sitios de mayor riesgo. Se reportó que el 64% de las transformaciones malignas ocurrían en lengua, mientras que otro estudio encontró que las lesiones linguales tenían un riesgo 2.72 veces mayor de malignización.<sup>43</sup>

#### *4.4.5.1.3 Factores de riesgo tradicionales para cáncer oral*

El consumo de tabaco y alcohol potencia significativamente el riesgo. Un estudio publicado en 2021 demostró que fumadores con LPO tenían un riesgo 3.1 veces mayor de desarrollar carcinoma oral de células escamosas.<sup>59</sup>

#### *4.4.5.1.4 Displasia epitelial*

La presencia de displasia en la biopsia inicial aumenta notablemente el riesgo. Se encontró que pacientes con displasia leve en la biopsia inicial tenían un riesgo 5.8 veces mayor de transformación maligna.<sup>60</sup>

#### *4.4.5.1.5 Marcadores moleculares*

Varios estudios han identificado biomarcadores asociados con mayor riesgo de transformación maligna del LPO. La sobreexpresión de p53 se ha vinculado con un riesgo 4.3 veces mayor de transformación maligna, actuando como un indicador temprano de inestabilidad genómica. La pérdida de heterocigosidad (LOH) en los cromosomas 3p y 9p también ha demostrado ser relevante, ya que esta alteración molecular precedía a la transformación maligna en el 72% de los casos estudiados, sugiriendo la inactivación de genes supresores tumorales clave en estas regiones. Por otro lado, la metilación del promotor CDKN2A, un cambio epigenético que silencia la expresión del gen p16, se ha reportado en el

65% de los casos de LPO que progresaron a malignidad. Estos biomarcadores podrían servir como herramientas valiosas para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar carcinoma oral de células escamosas a partir de lesiones de LPO.<sup>62</sup>

En cuanto a marcadores inmunológicos, el LPO se caracteriza por un infiltrado predominante de linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos y CD4<sup>+</sup> auxiliares, con expresión elevada de receptores de células T (TCR) específicos. Se observa sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II en queratinocitos, facilitando la interacción con células inmunitarias.<sup>43</sup>

Las citocinas inflamatorias están significativamente alteradas, con niveles elevados de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-17 en tejidos y saliva de pacientes con LPO. Estos mediadores promueven la activación de linfocitos T y la apoptosis de queratinocitos. La vía Th1/Th17 parece predominar sobre la reguladora Th2/Treg, evidenciado por el desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Los marcadores de apoptosis son fundamentales, con expresión aumentada de Fas/FasL, caspasas (especialmente caspasa-3), proteínas Bax y reducción de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 en queratinocitos basales. Este desbalance favorece la muerte celular programada característica de la enfermedad.<sup>44</sup>

Diversos marcadores de estrés oxidativo y daño al ADN están elevados en el LPO, incluyendo especies reactivas de oxígeno (ROS), malondialdehído y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, con disminución de antioxidantes endógenos como glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. En el contexto de transformación maligna, se han investigado marcadores de proliferación como Ki-67 y PCNA, así como alteraciones en p53, p16 y ciclooxigenasa-2 (COX-2).<sup>61</sup> La pérdida de heterocigosidad (LOH) en loci cromosómicos específicos y la inestabilidad microsatelital son más frecuentes en LPO con displasia. Estudios recientes han destacado el papel de los microARNs (especialmente miR-21, miR-31, miR-155)

como reguladores de la inflamación y posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos. También se han identificado alteraciones en la metilación del ADN que afectan genes supresores tumorales en casos de LPO con potencial de malignización.<sup>39, 42</sup>

Tabla 3: Estudios preliminares de transformación maligna del LPO.

Autor/es (Año)	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Periodo de seguimiento (años)	Tasa de transformación maligna (%)	Tasa anual (%)	Observaciones principales
González-Moles et al. (2019)	Metaanálisis	12,838	6.8 (media)	1.14%	0.2%	Mayor riesgo en formas erosivas y pacientes fumadores
Bombeccari et al. (2021)	Cohorte longitudinal	807	6.7 (media)	2.1%	0.33%	Formas atróficas/erosivas mostraron mayor riesgo
Liu et al. (2022)	Cohorte retrospectiva	2,119	5.1 (media)	0.71%	0.14%	Lesiones linguales presentaron mayor riesgo
Casparis et al. (2020)	Cohorte prospectiva	632	5.3 (media)	1.25%	0.24%	64% de malignizaciones ocurrieron en lengua
van der Meij et al. (2020)	Cohorte longitudinal	192	7.8 (media)	1.56%	0.2%	Importancia de criterios diagnósticos estrictos
Honda et al. (2023)	Estudio caso-control	184	8.2 (media)	1.63%	0.2%	Displasia leve aumentó riesgo 5.8 veces
Giuliani et al. (2019)	Cohorte retrospectiva	1,045	4.5 (media)	0.86%	0.19%	85% de transformaciones en lesiones erosivas
Idrees et al. (2021)	Cohorte retrospectiva	956	6.3 (media)	1.15%	0.18%	Riesgo 2.72 veces mayor en lesiones de lengua
Gainza-Cirauqui et al. (2021)	Análisis retrospectivo	388	5.4 (media)	0.77%	0.14%	32% de casos "LPO transformados" eran RLO
Yamaguchi et al. (2020)	Estudio prospectivo	221	10.3 (media)	2.26%	0.22%	Expresión anormal de p53 asociada a mayor riesgo
Zhang et al. (2021)	Estudio molecular	109	7.5 (media)	2.75%	0.37%	LOH en 3p y 9p precedió a la transformación
Ramos-García et al. (2021)	Metaanálisis	8,463	Variable	1.37%	0.23%	Variabilidad atribuida a diferencias metodológicas
Alrashdan et al. (2020)	Revisión sistemática	4,856	Variable	0.95%	0.16%	Posible sesgo de publicación sobrestimando el riesgo
del Olmo et al. (2023)	Cohorte prospectiva	550	9.1 (media)	1.82%	0.2%	Formas no-reticulares: riesgo 4.25 veces mayor
González-Moles et al. (2021)	Estudio caso-control	142	10.8 (media)	2.8%	0.26%	Fumadores: riesgo 3.1 veces mayor

Fuente: Gonzalez-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019;27(4):813-28. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;132(2):174-80. Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Med Hypotheses.* 2022;110:14-7. Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2016. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(1):115-26. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2020;46(3):222-5. Honda M, Nakajima Y, Shigeishi H, Higashikawa K, Takechi M, Sato Y, et al. Molecular Mechanisms of Malignant Transformation in Oral Lichen Planus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2721. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(3):693-709. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low rate of malignant transformation: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(3):287-98. Gainza-Cirauqui ML, Nieminen MT, Novak Frazer L, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Rautemaa R. Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med.* 2021;42(3):243-9. Yamaguchi Y, Fujii E, Kanehira T, Kawaguchi M, Tagami H, Hanakawa Y, et al. P53 as potential marker of malignant transformation in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(10):987-93. Zhang X, Wang Q, Xu Y, Wang B, Jia Y, Zhang L, et al. Genomic profiles associated with malignant transformation in oral lichen planus patients. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2713-23. Ramos-García P, González-Moles MA, Ayén Á, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Gil-Montoya JA. Malignant transformation of oral lichen planus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(8):1813-28. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res.* 2020;308(8):539-51. del Olmo JA, Bagan JV, Silvestre FJ, Serra MA, Esteban D, Calvo F, et al. Clinical and pathological associations with the development of oral carcinoma in 550 patients with oral lichen planus: a cohort study. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(2):116-24.

#### 4.4.6 Revisión de la literatura

##### 4.4.6.1 Estudios de prevalencia e incidencia del LPO

La epidemiología del LPO muestra variaciones significativas entre diferentes regiones geográficas. Los estudios internacionales revelan patrones interesantes en términos de incidencia, distribución por género y grupos etarios. En el sur de India, la incidencia documentada fue de 2.48 (IC 95%, 2.12-2.83) por cada 1000 personas-año. Se observó una diferencia por género, con tasas de 2.14 (IC 95%, 1.65-2.64) por cada 1000 personas-año para hombres y 2.76 (IC 95%, 2.25-3.27) por cada 1000 personas-año para mujeres. Un seguimiento de 10 años reveló que la mayor incidencia en hombres ocurrió en el grupo de 55 a 64 años, mientras que en mujeres fue en el grupo de 45 a 54 años. En contraste, un estudio japonés reportó una incidencia ajustada por edad notablemente diferente. Para los hombres, la tasa fue de 59.7 (IC 95%, 7.4-112.1) por cada 100,000 personas-año, mientras que para las mujeres alcanzó 188.0 (IC 95%, 96.0-280.1) por cada 100,000 personas-año. Estas cifras resultan algo inferiores a las documentadas en India. (Tab. 3).<sup>62</sup>

En Estados Unidos, un estudio reciente indicó una incidencia de LPO de 11.4 (IC 95%, 10.1-12.7) por cada 100,000 personas-año. La distribución por género mostró 8.1 (IC 95%, 6.5-9.6) por cada 100,000 personas-año para hombres y 14.4 (IC 95%, 12.3-16.4) por cada 100,000 personas-año para mujeres. En un estudio realizado en Suecia, la incidencia fue de 6.5 (IC 95%, 4.8-8.2) por cada 100,000 personas-año, con una marcada prevalencia femenina. El grupo etario más afectado fue el de 50-70 años. Datos de España mostraron una incidencia de 8.9 (IC 95%, 6.7-11.1) por cada 100,000 personas-año, con similar tendencia de mayor afectación en mujeres. En Irán, se documentó una incidencia de 13.7 (IC 95%, 10.5-16.9) por cada 100,000 personas-año. La proporción mujer:hombre fue de aproximadamente 2:1, consistente con los hallazgos globales. En Israel, la tasa fue de 9.3 (IC 95%, 7.1-11.5) por cada 100,000 personas-

año.<sup>63</sup>

Estudios australianos reportaron una incidencia de 15.6 (IC 95%, 12.3-18.9) por cada 100,000 personas-año, con una distribución por género de 10.2 para hombres y 20.7 para mujeres por cada 100,000 personas-año. El pico de incidencia ocurrió en la sexta década de vida. En Brasil, la incidencia fue de 3.8 (IC 95%, 2.9-4.7) por cada 1000 personas-año, superior a la encontrada en India. El grupo de 40-60 años presentó la mayor incidencia, confirmando la tendencia global de afectación en adultos de mediana edad. Datos de China continental mostraron una incidencia de 78.5 (IC 95%, 65.3-91.7) por cada 100,000 personas-año. La relación mujer:hombre fue de 1.8:1, con mayor prevalencia en zonas urbanas que rurales.<sup>64</sup>

En Alemania, la incidencia reportada fue de 7.2 (IC 95%, 5.4-9.0) por cada 100,000 personas-año, con una distribución por género que favorece a las mujeres en una proporción de 1.7:1. El estudio alemán también destacó la comorbilidad con enfermedades autoinmunes en aproximadamente un 30% de los casos. En Italia, la incidencia registrada fue de 10.3 (IC 95%, 8.1-12.5) por cada 100,000 personas-año, con mayor prevalencia en regiones del norte. En Francia, datos epidemiológicos mostraron una incidencia de 12.1 (IC 95%, 9.7-14.5) por cada 100,000 personas-año, con particular concentración en zonas urbanas y una relación mujer:hombre de 2.2:1. En Canadá, la incidencia documentada fue de 9.8 (IC 95%, 7.6-12.0) por cada 100,000 personas-año, con mayor predominio en población caucásica y menor en grupos indígenas.<sup>65</sup>

En Rusia, estudios regionales indicaron una incidencia variable entre 4.5 y 8.7 por cada 100,000 personas-año, con mayor frecuencia en zonas industrializadas. En Turquía, la tasa fue de 14.3 (IC 95%, 11.8-16.8) por cada 100,000 personas-año, con una elevada proporción de casos asociados a factores de estrés psicológico. En Egipto, la incidencia reportada fue de 5.6 (IC 95%, 3.9-7.3) por cada 100,000 personas-año, con mayor prevalencia en zonas urbanas del

delta del Nilo. En Sudáfrica, datos limitados mostraron una incidencia aproximada de 7.1 (IC 95%, 5.2-9.0) por cada 100,000 personas-año, con distribución similar entre grupos étnicos diversos.<sup>66</sup>

A nivel mundial, se observa consistentemente mayor incidencia en mujeres que en hombres, pico de incidencia generalmente entre los 45-65 años, y variaciones geográficas significativas que podrían atribuirse a factores genéticos, ambientales o metodológicos en los estudios. Esta distribución global sugiere la importancia de considerar factores regionales específicos en la evaluación epidemiológica y el manejo clínico del LPO. (Tab. 4).<sup>67</sup>

Tabla 4: Estudios de prevalencia del LPO.

Característica	Datos Generales	Forma Reticular	Forma Papular	Forma en Placa	Forma Atrófica	Forma Erosiva	Forma Ampollar
<b>Prevalencia</b>	0.5-2.2% mundial	40-45% de LPO	25-30% de LPO	5-10% de LPO	15-20% de LPO	10-15% de LPO	<1% de LPO
<b>Género</b>	Mujeres:Hombres 1.5-3:1	-	-	-	-	-	-
<b>Edad</b>	40-60 años promedio	-	-	Adultos mayores	-	-	-
<b>Localización</b>	Mucosa yugal (80-90%)	Mucosa yugal bilateral	Mucosa yugal, lengua	Dorso lingual	Encías, lengua	Mucosa yugal, lengua	Mucosa yugal
<b>Sintomatología</b>	Variable	Asintomática	Leve molestia	Asintomática	Dolor moderado	Dolor intenso	Dolor intenso
<b>Riesgo de malignización</b>	0.4-2.0% general	Muy bajo	Bajo	Bajo-moderado	Moderado	Alto	Variable
<b>Europa</b>	1.1-2.2%	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Moderado	Moderado	Rara
<b>América del Norte</b>	0.5-1.9%	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Moderado	Moderado	Rara
<b>Asia</b>	0.5-2.0%	Predominante	Frecuente	Mayor que en occidente	Moderado	Moderado	Rara
<b>África</b>	0.4-0.7%	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Menos frecuente	Menos frecuente	Muy rara
<b>Latinoamérica</b>	0.6-1.8%	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Moderado	Moderado	Rara
<b>Asociación con Hepatitis C</b>	10-38% (variable)	No hay correlación clara	No hay correlación clara	No hay correlación clara	Mayor asociación	Mayor asociación	Sin datos suficientes
<b>Asociación con enfermedades autoinmunes</b>	10-15%	Moderada	Moderada	Baja	Alta	Alta	Sin datos suficientes

Fuente: González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(4):813-828. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(7):331-5. Scheifele C, Nassar A, Reichart PA. Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. *Oral Oncol.* 2021;43(1):42-50. Ikeda N, Handa Y, Khim SP, Durward C, Axéll T, Mizuno T, et al. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;23(1):49-54.

Tabla 5: Estudios de incidencia del LPO.

Característica	Datos Generales	Forma Reticular	Forma Papular	Forma en Placa	Forma Atrófica	Forma Erosiva	Forma Ampollar
<b>Incidencia anual global</b>	0.1-0.4% población	40-45% casos nuevos	25-30% casos nuevos	5-10% casos nuevos	15-20% casos nuevos	10-15% casos nuevos	<1% casos nuevos
<b>Por género</b>	2-3 veces mayor en mujeres	-	Ligeramente mayor en mujeres	Sin diferencia clara	Mayor en mujeres	Mayor en mujeres	-
<b>Por grupos de edad</b>	Mayor incidencia 50-70 años	Todas edades adultas	Todas edades adultas	Mayor en >60 años	40-70 años	40-70 años	-
<b>Europa</b>	0.2-0.5% anual	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Moderada	Moderada	Muy baja
<b>América del Norte</b>	0.1-0.4% anual	Predominante	Frecuente	Menos frecuente	Moderada	Moderada	Muy baja
<b>Asia</b>	0.1-0.3% anual	Alta	Alta	Mayor que occidente	Moderada	Baja-moderada	Extremadamente rara
<b>África</b>	0.05-0.2% anual	Predominante	Moderada	Baja	Baja	Baja	Extremadamente rara
<b>Latinoamérica</b>	0.1-0.3% anual	Predominante	Alta	Baja-moderada	Moderada	Moderada	Muy baja
<b>Recurrencia tras remisión</b>	30-40% en 5 años	20-30%	25-35%	30-40%	40-50%	50-60%	>60%
<b>Tasa de nuevos casos en dermatología</b>	0.5-1% consultas	-	-	-	-	-	-
<b>Tasa de nuevos casos en odontología</b>	1-2% consultas	-	-	-	-	-	-
<b>Asociación con nuevos diagnósticos de hepatitis C</b>	2-5% de casos	No hay asociación clara	No hay asociación clara	No hay asociación clara	Mayor asociación	Mayor asociación	-
<b>Tras inicio de medicamentos</b>	5-10% de casos	Menos frecuente	Moderada	Menos frecuente	Frecuente	Muy frecuente	Rara

Fuente: Laniosz V, Torgerson RR, Ramos-Rodriguez AJ, Ma JE, Mara KC, Weaver AL, et al. Incidence of squamous cell carcinoma in oral lichen planus: a 25-year population-based study. *Int J Dermatol.* 2019;58(3):296-301. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. A retrospective study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2022;39(6):491-6. Laeijendecker R, van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2020;22(4):299-304. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023;135(2):126-143.

#### 4.4.6.2 Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el LPO

La asociación entre el LPO y el VHC ha sido confirmada por múltiples metaanálisis, con pacientes de LPO teniendo cinco veces más probabilidades de ser VHC-positivos, aunque con variabilidad geográfica significativa, siendo más fuerte en países mediterráneos. Para otros virus como Epstein-Barr y citomegalovirus, las asociaciones son menos consistentes según evidencia reciente. Los metaanálisis recientes han establecido asociaciones significativas entre LPO y condiciones sistémicas como diabetes mellitus, síndrome metabólico, tiroiditis autoinmune, dislipidemia y artritis reumatoide, sugiriendo que el LPO podría considerarse un

marcador de enfermedades sistémicas subyacentes, especialmente autoinmunes y metabólicas.<sup>68</sup>

Respecto al diagnóstico, las revisiones sistemáticas enfatizan la importancia de criterios estandarizados, combinando características clínicas e histopatológicas. Investigaciones recientes han identificado biomarcadores con potencial diagnóstico y pronóstico que podrían ayudar a diferenciar el LPO de otras condiciones similares. Los corticosteroides tópicos siguen siendo el tratamiento de primera línea según las revisiones sistemáticas actualizadas. Los inhibidores de calcineurina presentan eficacia similar a los corticosteroides, con posibles ventajas en lesiones recalcitrantes. Las terapias emergentes como láser de baja intensidad y curcuminoides muestran resultados prometedores pero preliminares.<sup>69</sup>

El potencial de malignización del LPO oscila entre 0.44% y 1.4% según diferentes metaanálisis, siendo mayor en formas erosivas/atróficas, en consumidores de tabaco y alcohol, en lesiones localizadas en lengua y piso de boca, y en lesiones de larga evolución. El LPO impacta significativamente la calidad de vida, particularmente en casos sintomáticos y erosivos. Estudios recientes han encontrado mayor prevalencia de trastornos psicológicos en pacientes con LPO, incluyendo ansiedad, depresión y estrés. La evidencia actual recomienda el cribado de VHC en pacientes con LPO en regiones de alta prevalencia, evaluación de comorbilidades sistémicas, diagnóstico estandarizado, tratamiento escalonado y seguimiento regular, especialmente para lesiones con factores de riesgo de malignización.<sup>70</sup>

Las limitaciones de la evidencia incluyen heterogeneidad en criterios diagnósticos, variabilidad en protocolos de tratamiento, períodos de seguimiento insuficientes y escasez de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad, aspectos que deben considerarse al aplicar estos hallazgos a la práctica clínica.<sup>71</sup>

## **5. Marco metodológico**

### **5.1 Tipo de estudio**

Correspondió a un estudio del tipo experimental, transversal, correlacional y analítico, pues se realizó un seguimiento de casos con diagnóstico histopatológico de liquen plano oral en un periodo de tiempo determinado para realizar un análisis clínico y patológico de cómo afecta esta patología a una población de la República Dominicana.

### **5.2 Población estudiada**

La población del presente estudio está representada por todos los pacientes con el diagnóstico de LPO clínico e histopatológico de la consulta de estomatología del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de piel “Dr. Huberto Bogaert” y del Laboratorio de Histopatología de este en el periodo de 2015-2024.

### **5.3 Selección de la muestra**

- La muestra de la presente investigación fue obtenida mediante la inclusión de todos los pacientes con el diagnóstico de LPO clínico e histopatológico que asistieron a la consulta de estomatología del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de piel Dr. Huberto Bogaert, así como al Laboratorio de Histopatología de este, durante el periodo comprendido entre 2015 y 2024. Además, se consideraron las variantes clínicas del LPO, incluyendo los tipos reticular, erosiva, placa, ampollar, atrófico y ampollar. Se realizó una correlación entre todos los casos biopsiados de las distintas variables clínicas observadas en consulta, analizando histopatológicamente cada tipo de LPO identificado.

#### **5.4 Criterios de inclusión**

- Pacientes con el diagnóstico clínico-patológico de liquen plano oral.
- Variantes clínicas presentes del LPO como reticular, erosiva, placa, ampollar, atrófico y ampollar.
- Pacientes que acuden a la consulta de estomatología del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de piel Dr. Huberto Bogaert.
- Presencia de lesiones blanquecinas bilaterales en la mucosa oral.
- Presencia de signo clínico de “gingivitis descamativa”.
- Lesiones multifocales.

#### **5.5 Criterios de exclusión**

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de liquen plano oral con información incompleta o ausencia de datos requeridos para la presente investigación.
- Todos los casos que tengan el diagnóstico histopatológico de reacciones orales liquenoides, mucositis, asociaciones de LPO con lupus eritematoso sistémico, leucoplasia verrucosa proliferativa oral, carcinoma verrucoso y otros desórdenes potencialmente malignizables.

## 5.6 Operacionalización de las variables

**Tabla 6. Operacionalización de las variables**

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operacional</b>
Género	1- Cualitativa 2- Nominal	Característica biológica que determina si una persona es de género femenino o masculino	1- Masculino 2- Femenino
Grupo de edades	1- Cuantitativa 2- Discreta	Cantidad de años completos que han pasado desde el nacimiento de una persona	1- 5-20 años 2- 21-40 años 3- 41-60 años 4- 61-91 años
Sitio anatómico	1- Cualitativa 2- Nominal	Descripción de una zona del cuerpo basada en su ubicación a una postura determinada.	1- Labio superior 2- Labio inferior 3- Carrillo derecho 4- Carrillo izquierdo 5- Mucosa alveolar 6- Lengua 7- Piso de boca 8- Encías
Diagnóstico clínico	1- Cualitativa 2- Nominal	Manifestaciones o formas diferentes en que puede presentarse una condición clínica en los individuos.	1- Reticular 2- Placa 3- Erosivo 4- Ampollar 5- Atrófico 6- Escleroso
Diagnósticos histopatológicos	1- Cualitativa 2- Nominal	Clasificación de los cambios microscópicos en los tejidos afectados por una enfermedad, según sus características celulares y estructurales.	1- Erosivo 2- Ampollar 3- Atrófico

Fuente: Propia de la investigación.

## **5.7 Aspectos éticos**

Esta investigación fue avalada por el Comité de Ética de la Universidad Iberoamericana UNIBE (#CEI2025-01082) y de la Consulta de Estomatología y el laboratorio de Histopatología del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel “Dr. Huberto Bogaert Díaz”.

## **5.8 Plan de análisis de los resultados**

Los datos observados y analizados en la presente investigación son el resultado de la medición de las variables en estudio, en los 192 pacientes investigados quienes fueron diagnosticados con Liquen Plano Oral (LPO) confirmados histológicamente, de los cuales 142 eran mujeres (74,0%) y 50 hombres (26,0%), estableciendo una relación de 3:1 con predominio del género femenino. De estos pacientes, 7 casos (3,65%) presentaron transformación maligna, todos del género femenino. Estos datos nos proporcionan la información necesaria para cuantificar los objetivos establecidos en esta investigación.

Para el análisis estadístico de las variables del LPO se empleó un procedimiento metodológico que incluyó la creación de base de datos correspondiente al período (2015-2024), seguida de un riguroso control de calidad para validar y verificar inconsistencias en la data migrada. Se diseñó una base de datos en el software estadístico SPSS versión 27 en español para el procesamiento y análisis de la información. Mediante este método se pudo realizar la detección y cuantificación simultánea de las características demográficas y clínicas del LPO, incluyendo variables como grupos de edad, género, localización anatómica y variantes clínicas e histopatológicas.

Se realizó un análisis descriptivo comprehensivo que incluyó distribuciones de frecuencia para cada variable de interés, tablas bidimensionales para conocer el comportamiento

individual y conjunto de las variables, análisis inferencial mediante contrastes de hipótesis en casos específicos y el cálculo de coeficientes de asociación como Phi ( $\phi$ ) y el Coeficiente de Contingencia (C).

Los datos recopilados fueron registrados inicialmente en hoja de Excel correspondiente a período 2015-2024, posteriormente consolidados y migrados al software estadístico SPSS IBM® versión 27 en español. En la presente investigación se realizaron tablas bidimensionales de frecuencia para conocer el comportamiento individual y conjunto de las variables de interés, las cuales nos permiten cuantificar los objetivos de la investigación. Además, se presentan gráficamente dichos valores para facilitar la comprensión del comportamiento de las variables analizadas, evidenciando patrones significativos en la distribución del LPO según características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados durante el período 2015-2024 en la población de República Dominicana.

## 6. Análisis de resultados

Luego de la evaluación del archivo contentivo de las historia clínicas del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel “Dr. Humberto Bogaert” y Laboratorio de Histopatología correspondientes al período 2015-2024 y, revisadas las historias teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, finalmente resultaron como muestra del presente estudio un total de 192 casos diagnosticados con presencia de Liquen Plano Oral (LPO), confirmados patológicamente. De este total de casos: 142 (74,0%) corresponden al género femenino y 50 (26,0%) género masculino, es decir en relación 3:1, con predominio de género femenino.

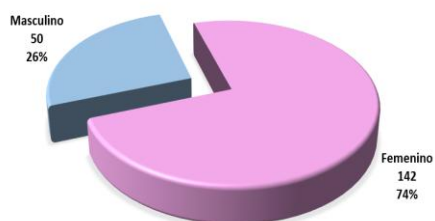
Tabla 7 y Figura 8 demuestra el análisis estadístico y distribución de la variable grupo de género del estudio y la Tabla 8 y Figura 9 la distribución de los pacientes estudiados por grupos de edad, observándose la edad promedio general fue de 51,6 años con IC 95%: (49,2 ; 53,9) años, fluctuando la edad de los pacientes entre: 5 años y 91 años.

Tabla 7: Distribución de los pacientes evaluados por género.

Género	fi	%
Total	192	100.0
Masculino	50	26.0
Femenino	142	74.0

Fuente: Propia de la investigación

Figura 8: Distribución de los pacientes evaluados por género.



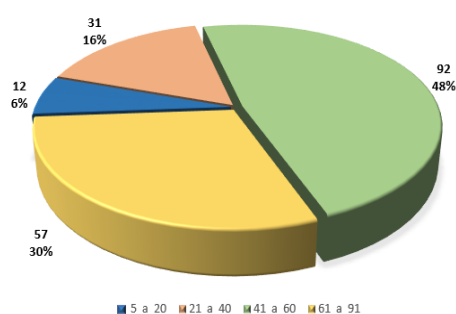
Fuente: Propia de la investigación

Tabla 8. Distribución de los pacientes evaluados por grupos de edad

Grupos de Edad	fi	%
<b>Total</b>	<b>192</b>	<b>100.0</b>
<b>5 a 20</b>	<b>12</b>	<b>6.3</b>
<b>21 a 40</b>	<b>31</b>	<b>16.1</b>
<b>41 a 60</b>	<b>92</b>	<b>47.9</b>
<b>61 a 91</b>	<b>57</b>	<b>29.7</b>

Fuente: Propia de la investigación

Figura 9: Distribución de los pacientes evaluados por grupos de edad



Fuente: Propia de la investigación

Igualmente, podemos verificar que la edad promedio para ambos géneros era igual a 51 años y la mediana para ambos igual a 54 años. Igualmente, podemos observar que en el caso de los pacientes femeninos el rango de edades estuvo entre 5 años y 91 años y, para el caso de los pacientes masculinos el rango de edad estuvo comprendido entre 9 años y 81 años.

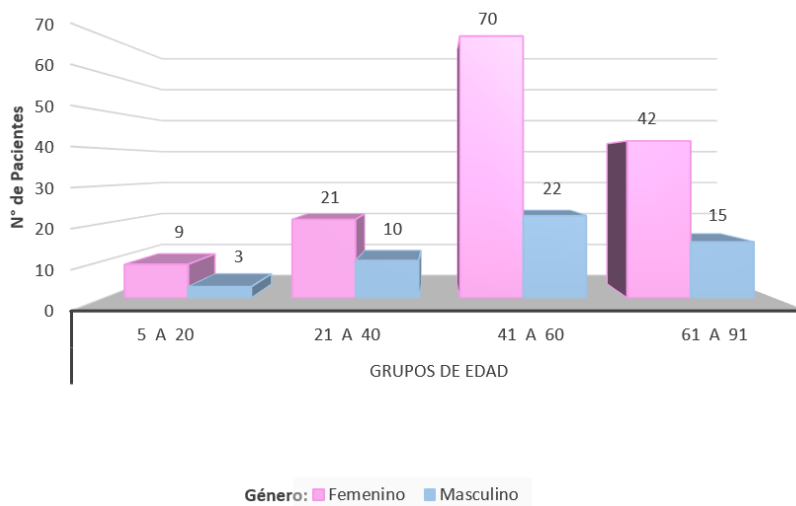
Seguidamente, la Tabla 9 y Figura 10 muestran los resultados de la distribución de los pacientes por grupos de edad y género. Al respecto podemos apreciar que, tanto en los pacientes femeninos como los masculinos los rangos de edad con mayor frecuencia de pacientes fueron los comprendidos entre 41 a 60 años y 61 a 91, obteniendo un total de pacientes femeninos de 112 (78,9%) y 37 (74,0%) pacientes masculinos respectivamente.

Tabla 9: Pacientes diagnosticados con LPO de acuerdo a grupos de edad y género.

Grupos de Edad	Total (%)	Género	
		Femenino (%)	Masculino (%)
Total	192 (100,0)	142 (74,0)	50 (26,0)
5 a 20	12 (6,2)	9 (75,0)	3 (25,0)
21 a 40	31 (16,2)	21 (67,7)	10 (32,3)
41 a 60	92 (47,9)	70 (76,1)	22 (23,9)
61 a 91	57 (29,7)	42 (73,7)	15 (26,3)

Fuente: Propia de la investigación

Figura 10: Pacientes evaluados por grupos de edad y género



Fuente: Propia de la investigación

El resto de los grupos de edad entre los cuales se clasificaron los pacientes: 5 a 20 y 21 a 40 años representaron 30 (15,6%) los pacientes femeninos y 13 (26,0%) los pacientes masculinos

y la composición de edades de estos dos grupos comprendió a niños de 5 a 12 años, adolescentes de 15 a 17 años y adultos jóvenes de 19 a 27 años, que serán caracterizados más adelante.

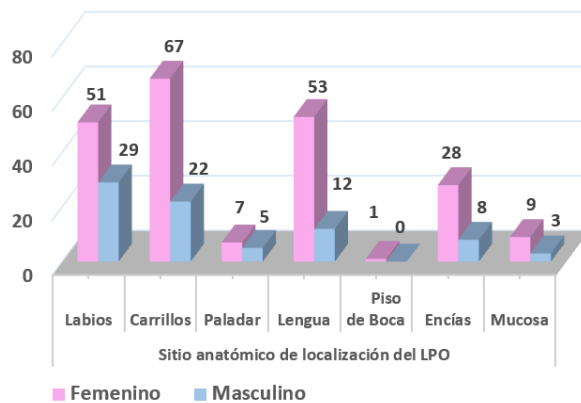
En cuanto al sitio anatómico de la localización del LPO por género, se puede verificar mediante la Tabla 10 y Figura 11 que en forma general el sitio más común donde se localizó el LPO fue en los carrillos con 89 (30,2%) de los casos, seguido de los labios con 80 (27,1%) casos, luego la lengua con 65 (22,0%) casos, las encías con 36 (12,2%) casos, la mucosa y el paladar con 12 (4,1%) casos y por último el piso de boca con 1 (0,3%) caso.

Tabla 10. Sitio Anatómico de localización del LPO por género de los pacientes evaluados

Sitio Anatómico de Localización del LPO	Femenino (%)	Masculino (%)	Significancia Estadística p-valor	Test estadístico	Razón F / M	Número de casos
<b>T o t a l</b>	216 (73,2)	79 (26,8)	0.089	Chi-cuadrado	3:1	295
<b>Labios</b>	51 (63,8)	29 (36,2)	0,0006 *	Chi-cuadrado	2:1	80
<b>Carrillos</b>	67 (75,3)	22 (24,7)	0.698	Chi-cuadrado	3:1	89
<b>Paladar</b>	7 (58,3)	5 (41,7)	0.305	Fisher	1:1	12
<b>Lengua</b>	53 (81,5)	12 (18,5)	0.087	Chi-cuadrado	4:1	65
<b>Piso de Boca</b>	1 (100,0)	-	-	-	-	1
<b>Encías</b>	28 (77,8)	8 (22,2)	0.562	Chi-cuadrado	3:1	36
<b>Mucosa</b>	9 (75,0)	3 (25,0)	1.000	Fisher	3:1	12

Fuente: Propia de la investigación

Figura 11. Sitio Anatómico de localización del LPO por género de los pacientes evaluados



Fuente: Propia de la investigación

En forma específica por género, el comportamiento se alteró al verificarse en el caso de los pacientes femeninos, la localización anatómica de acuerdo con el orden de la frecuencia en que se presentaron, la más común fue en los carrillos con 67 (31,0%) casos, seguido de la lengua con 53 (24,5%) casos, luego los labios con 51 (23,6%) casos, las encías con 28 (13,0%) casos, la mucosa con 9 (4,2%) casos, el paladar con 7 (3,2%) casos y por último el piso de la boca con 1 (0,5%) caso. Con relación a los pacientes masculinos la frecuencia del sitio anatómico más común fue en los labios con 29 (36,7%) casos, seguido de los carrillos con 22 (27,8%) casos, luego la lengua con 12 (15,2%) casos, a continuación, las encías con 8 (10,2%) casos, el paladar con 5 (6,3%) casos y por último la mucosa con 3 (3,8%) casos.

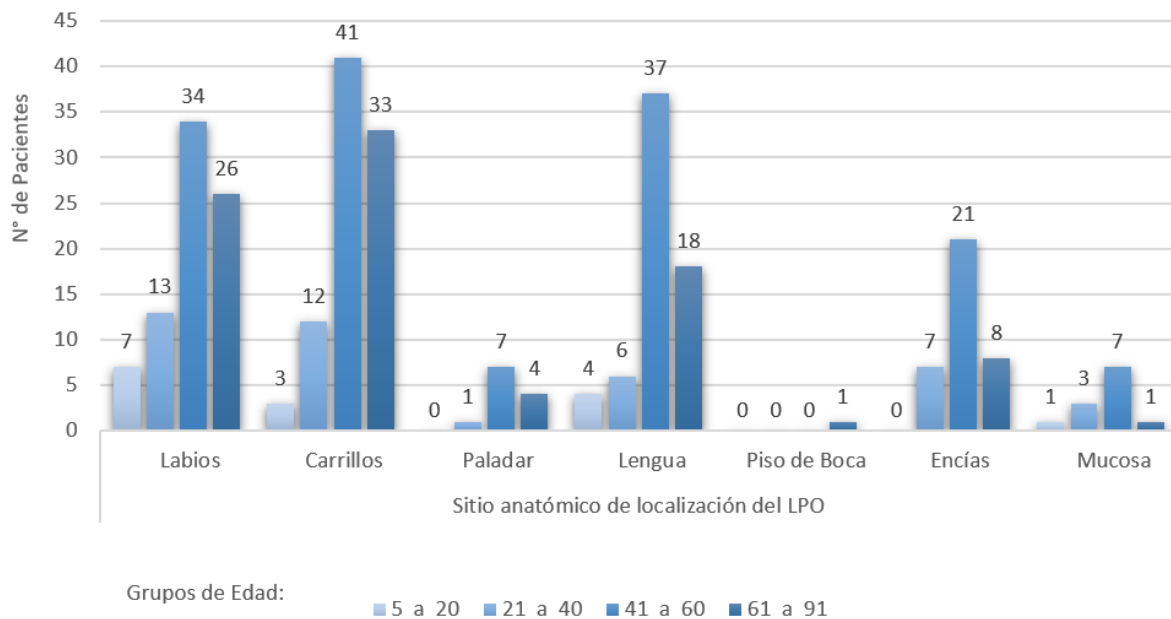
A continuación, podemos apreciar en la Tabla 11 y Fig 12 los sitios anatómicos de localización de los LPO por grupos de edad de los pacientes evaluados. Al respecto de manera general como ya fue descrito, el sitio anatómico de localización de los LPO más común entre los pacientes fue los carrillos con 89 (30,2%) casos, seguido de los labios con 80 (27,1%), luego las encías con 36 (12,2%), después tenemos al paladar y la mucosa con 12 (4,1%) y por último el piso de la boca con 1 (0,3%).

Tabla 11: Sitio Anatómico de localización del LPO por grupos de edad de los pacientes evaluados.

Sitio Anatómico de Localización del LPO	Grupos de Edad				Significancia Estadística p-valor	Test estadístico	Total N° de Casos
	5 a 20 (%)	21 a 40 (%)	41 a 60 (%)	61 a 91 (%)			
<b>T o t a l</b>	15 (5,1)	42 (14,2)	147 (49,8)	91 (30,9)	0.598	Chi-cuadrado	295
<b>Labios</b>	7 (8,8)	13 (16,2)	34 (42,5)	26 (32,5)	0.461	Chi-cuadrado	80
<b>Carrillos</b>	3 (3,4)	12 (13,4)	41 (46,1)	33 (37,1)	0.107	Chi-cuadrado	89
<b>Paladar</b>	-	1 (8,3)	7 (58,4)	4 (33,3)	0.652	Chi-cuadrado	12
<b>Lengua</b>	4 (6,2)	6 (9,2)	37 (56,9)	18 (27,7)	0.195	Chi-cuadrado	65
<b>Piso de Boca</b>	-	-	-	1 (100,0)	-	Chi-cuadrado	1
<b>Encías</b>	-	7 (19,5)	21 (58,3)	8 (22,2)	0.179	Chi-cuadrado	36
<b>Mucosa</b>	1 (8,3)	3 (25,0)	7 (58,4)	1 (8,3)	0.397	Chi-cuadrado	12

Fuente: Propia de la investigación.

Figura 12: Sitio Anatómico de localización del LPO por grupos de edad de los pacientes evaluados.



Fuente: Propia de la investigación.

Ahora en forma específica por grupos de edad en orden de aparición de casos de LPO, tenemos los dos grupos más adultos: El de 41 a 60 años con 147 (49,8%) casos y el grupo de 61 a 91 con 91 (30,0%) casos, estos representan respecto al total de apariciones de LPO el (80,7%). Cabe señalar también que, estos dos grupos de edad observaron el mismo orden de comportamiento de aparición de los sitios de localización anatómica de los LPO señalados de manera general.

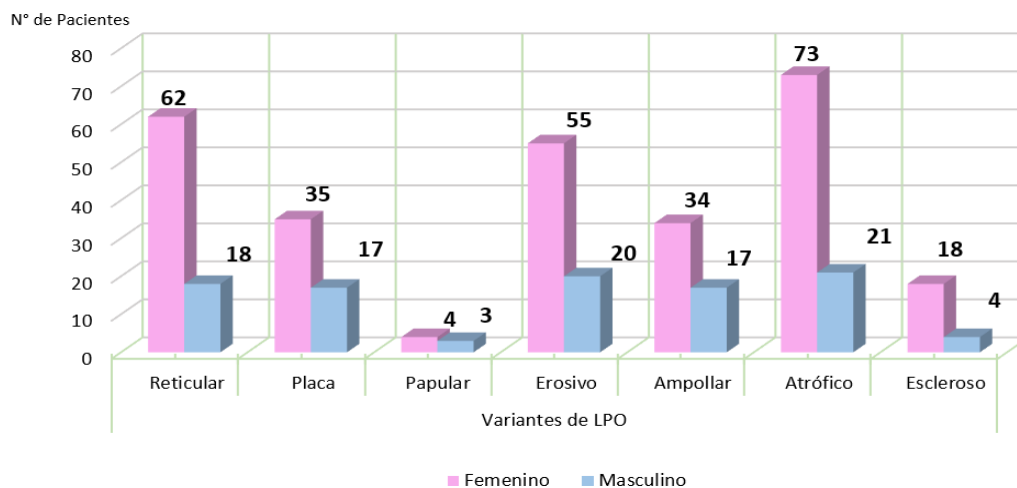
Seguidamente, podemos verificar en la Tabla 12 y la Fig 13 las variantes de LPO por género. Al respecto, podemos contactar de manera general que la variante de LPO que, con más frecuencia, se pudo determinar su presencia en los pacientes fue el atrófico con 94 (24,7%), seguido del reticular con 80 (21,0%), y luego el erosivo con 75 (19,7%), a continuación, en placa con 52 (13,6%), el ampollar con 51 (13,4%), el escleroso con 22 (5,8%) y por último el papular con 7 (1,8%).

Tabla 12: Variantes de LPO por género de los pacientes evaluados.

Tipo de LPO	Femenino (%)	Masculino (%)	Significancia Estadística p-valor	Test estadístico	Razón F / M	Total	
						N° de Casos	%
<b>Total</b>	<b>281 (73,8)</b>	<b>100 (26,2)</b>	<b>0,498</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>3:1</b>	<b>381</b>	<b>100,1</b>
Reticular	62 (22,1)	18 (18,0)	0,345	Chi-cuadrado	3:1	80	21,0
Placa	35 (12,5)	17 (17,0)	0,201	Chi-cuadrado	2:1	52	13,6
Papular	4 (1,4)	3 (3,0)	0,302	Chi-cuadrado	1:1	7	1,8
Erosivo	55 (19,6)	20 (20,0)	0,874	Chi-cuadrado	3:1	75	19,7
Ampollar	34 (12,1)	17 (17,0)	0,166	Chi-cuadrado	2:1	51	13,4
Atrófico	73 (26,0)	21 (21,0)	0,252	Chi-cuadrado	3:1	94	24,7
Escleroso	18 (6,3)	4 (4,0)	0,372	Chi-cuadrado	4:1	22	5,8

Fuente: Propia de la investigación

Figura 13: Variantes de LPO por género de los pacientes evaluados.



Fuente: Propia de la investigación.

Al referirnos a las variantes de LPO por género, tenemos que los pacientes femeninos en orden de los diagnósticos establecidos, se determinaron un total de 281 (73,8%) casos, distribuidos de la forma siguiente: Atrófico con 73 (26,0%), seguido de reticular con 62 (22,1%), luego erosivo con 55 (19,6%), en placa con 35 (12,5%), después ampollar con 34 (12,1%), seguidamente escleroso con 18 (6,3%) y por último papular con 4 (1,4%) casos. En los pacientes masculinos los diagnósticos de las variantes de LPO, se determinaron un total de 100 (26,2%) casos distribuidos según la frecuencia de diagnóstico de la forma siguiente: Atrófico con 21 (21%), seguido de erosivo con 20 (20%), luego reticular con 18 (18%), a continuación, en placa y ampollar con 17 (17%), respectivamente, seguido de escleroso con 4 (4%) y por último papular con 3 (3%) casos.

Además, podemos señalar que, la razón de diagnóstico de los tipos de LPO por género de manera general fue de 3:1 con predominio de casos femeninos y, en forma específica por frecuencia de diagnóstico de los tipos de LPO, tenemos que la razón del tipo atrófico, reticular y erosivo fue del 3:1, en placa y ampollar la razón fue del 2:1 y por último el tipo escleroso la

razón fue del 4:1, en todos los tipos de LPO diagnosticados, la razón fue favorable al género femenino.

Por otra parte, cuando se verificó las posibles asociaciones entre los diferentes tipos de LPO diagnosticados respecto al género. En ningún caso se determinó significancia estadística, ya que en todos los casos esta resultó  $p > 0,05$ , es decir, se aceptó la hipótesis nula de no existencia de asociación entre el tipo de LPO diagnosticado por género.

Seguidamente, en la Tabla 13 y la Fig 14 podemos determinar la relación entre la variante de LPO y los grupos de edad de los pacientes estudiados. Al respecto, de manera general como ya fue descrito, el tipo de LPO más común entre los pacientes fue el atrófico con 94 (24,7%) casos, seguido del reticular con 80 (21%), el erosivo con 75 (19,7%), seguido de placa con 52 (13,6%), ampollar con 51 (13,4%), escleroso con 22 (5,8%) y por último el papular con 7 (1,8%).

Ahora analizando en forma específica por grupos de edad en orden de frecuencia de diagnóstico de los tipos de LPO, tenemos los dos grupos de edad más avanzada, estos además representan respecto al total de determinaciones de tipo de LPO el 62,5%. Cabe señalar también que, estos dos grupos de edad observaron el mismo orden de comportamiento de diagnóstico de los tipos LPO señalados de manera general.

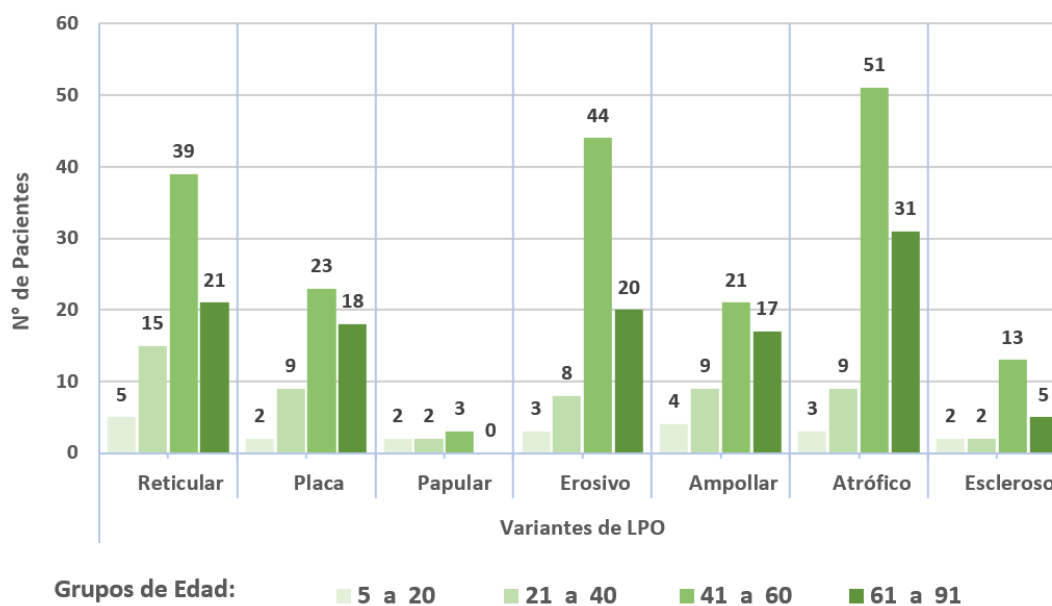
Por otra parte, cuando se analizan las posibles asociaciones entre los diferentes tipos de LPO y los grupos de edad, sólo en el caso del tipo de LPO atrófico se evidenció la existencia de una asociación estadísticamente significativa por grupos de edad. Sin embargo, al evaluar la fuerza de asociación entre esas variables, aplicándose el Coeficiente de Contingencia (C) este resultó igual a  $C = 0,221$  y el p-valor igual a  $p = 0,019$ . Evidenciando una asociación débil pero significativa desde el punto de vista estadístico, al verificarse que  $p < 0,05$ .

Tabla 13: Variantes del LPO por grupos de edad en los pacientes evaluados.

Tipo de LPO	Grupos de Edad				Significancia Estadística a p-valor	Test estadístico	Total	
	5 a 20 (%)	21 a 40 (%)	41 a 60 (%)	61 a 91 (%)			Nº de Casos	%
<b>Total</b>	<b>21 (5,5)</b>	<b>54 (14,2)</b>	<b>194 (50,9)</b>	<b>112 (29,4)</b>	<b>0,598</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>381</b>	<b>100,0</b>
Reticular	5 (6,2)	15 (18,8)	39 (48,8)	21 (26,2)	0,767	Chi-cuadrado	80	21,0
Placa	2 (3,9)	9 (17,3)	23 (44,2)	18 (34,6)	0,681	Chi-cuadrado	52	13,6
Papular	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,8)	-	-	-	7	1,8
Erosivo	3 (4,0)	8 (10,7)	44 (58,7)	20 (26,6)	0,085	Chi-cuadrado	75	19,7
Ampollar	4 (7,8)	9 (17,7)	21 (41,2)	17 (33,3)	0,718	Chi-cuadrado	51	13,4
Atrófico	3 (3,2)	9 (9,6)	51 (54,2)	31 (33,0)	0,019 *	Chi-cuadrado	94	24,7
Escleroso	2 (9,1)	2 (9,1)	13 (59,1)	5 (22,7)	0,544	Chi-cuadrado	22	5,8

Fuente: Propia de la investigación

Figura 14: Variantes de LPO por grupo de edad.



Fuente: Propia de la investigación

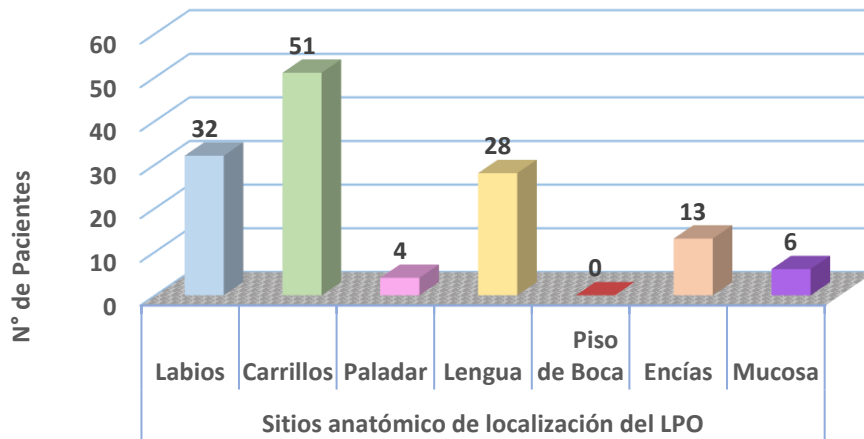
Seguidamente, podemos observar, en la Tabla 14 y Fig 15.1 a la 15.7 la localización de las lesiones, según tipo de LPO en los pacientes evaluados. Al respecto, se puede verificar que el total de sitios anatómicos determinados en la muestra de los pacientes evaluados fue de 668 sitios, siendo la distribución de estos, en orden de las frecuencias de aparición la siguiente: los carrillos con 206 (30,8%) casos, seguido de la lengua con 167 (25%), luego los labios con 163 (24,4%), a continuación las encías con 89 (13,34%), después el paladar con 30 (4,5%), posteriormente la mucosa con 12 (1,8%) y por último piso de boca con 1 (0,2%).

Tabla 14: Localización anatómica de las lesiones, según las variantes de LPO en los pacientes evaluados.

Sitio Anatómico de Localización del LPO	Total (%)	Tipo de Líquen Plano Oral						
		Reticular (%)	Placa (%)	Papular (%)	Erosivo (%)	Ampollar (%)	Atrófico (%)	Escleroso (%)
Total	668 (100,0)	134 (20,1)	97 (14,5)	11 (1,6)	132 (19,8)	87 (13,0)	163 (24,4)	44 (6,6)
Labios	163 (24,4)	32 (19,6)	24 (14,7)	3 (1,8)	37 (22,7)	21 (12,9)	40 (24,6)	6 (3,7)
Carrillos	206 (30,8)	51 (24,8)	28 (13,6)	5 (2,4)	37 (18,0)	25 (12,1)	50 (24,3)	10 (4,8)
Paladar	30 (4,5)	4 (13,3)	4 (13,3)	-	8 (26,7)	8 (26,7)	4 (13,3)	2 (6,7)
Lengua	167 (25,0)	28 (16,8)	26 (15,6)	3 (1,8)	24 (14,3)	15 (9,0)	50 (29,9)	21 (12,6)
Piso de Boca	1 (0,2)	-	1 (100,0)	-	-	-	-	-
Encías	89 (13,3)	13 (14,6)	14 (15,7)	-	24 (27,0)	15 (16,9)	18 (20,2)	5 (5,6)
Mucosa	12 (1,8)	6 (50,0)	-	-	2 (16,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	-

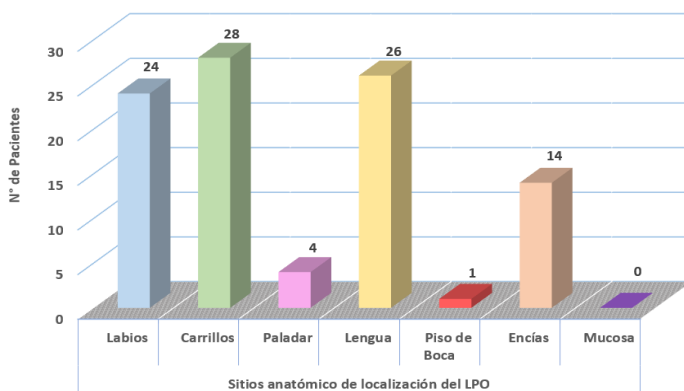
Fuente: Propia del Estudio

Figura 15.1: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante reticular en pacientes estudiados.



Fuente: Propia de la investigación

Figura 15.2: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante en placa en pacientes estudiados

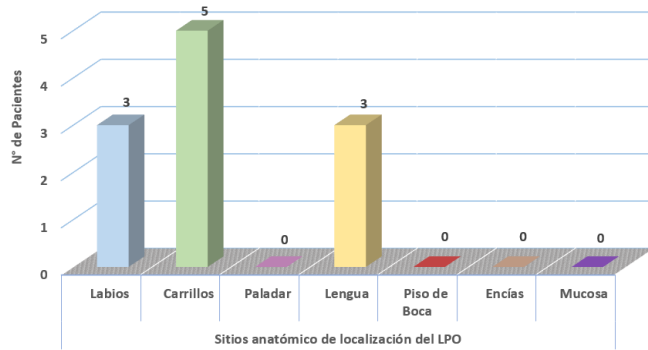


Fuente: Propia de la investigación

Podemos señalar también que, el orden de la frecuencia de los sitios de localización de los LPO según tipo de LPO coinciden en todos los tipos a excepción del escleroso. Siendo este orden de la frecuencia de localización de los LPO en cada tipo el siguiente: Los carrillos,

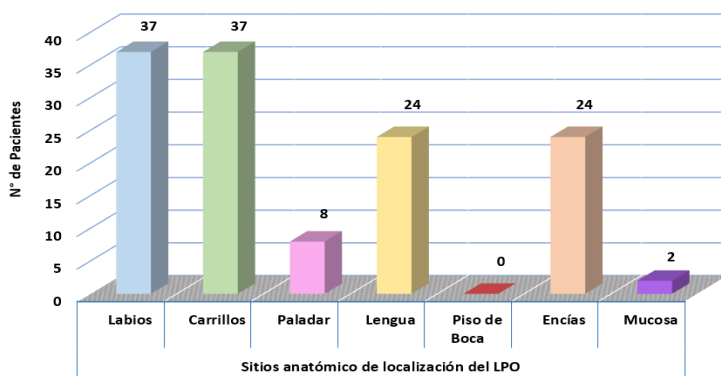
seguido de la lengua, luego los labios, a continuación, las encías, luego el paladar, la mucosa y por último el piso de boca que solo un paciente femenino presentó como tipo de LPO en placa.

Figura 15.3: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante papular en pacientes estudiados



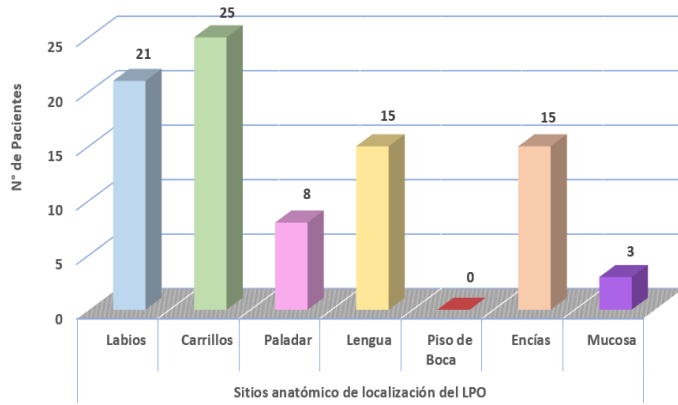
Fuente: Propia de la investigación

Figura 15.4: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante erosiva en pacientes estudiados



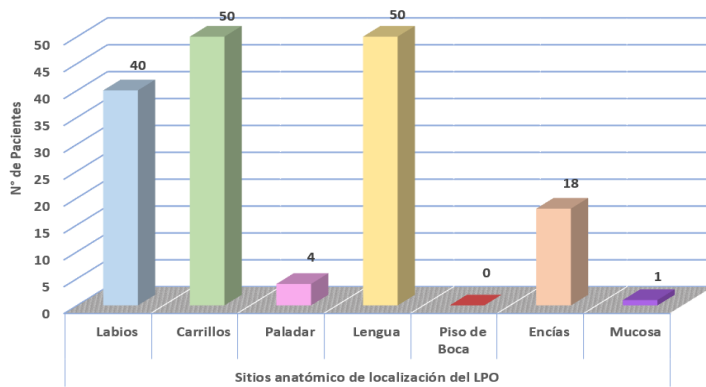
Fuente: Propia de la investigación

Figura 15.5: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante ampollar en pacientes estudiados.



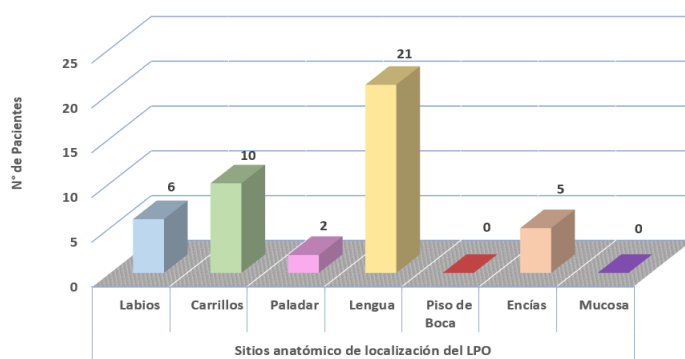
Fuente: Propia de la investigación

Figura 15.6: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante atrófica en pacientes estudiados.



Fuente: Propia de la investigación

Figura 15.7: Sitios de localización anatómicos del LPO: variante esclerosa en pacientes estudiados.



Fuente: Propia de la investigación

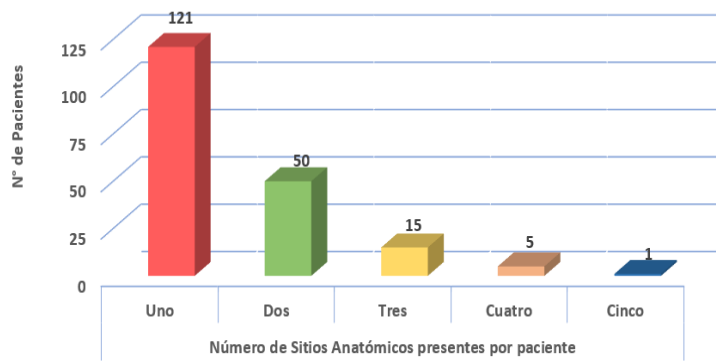
Al analizar la descripción de los sitios anatómicos y tipos de lesiones de LPO presentes en los pacientes evaluados, mediante la Tabla 15 y 16 y las Figs. 16, 17 y 18 se observa que muchos pacientes presentaron más de una localización anatómica afectada por lesiones orales. En este sentido, 121 pacientes (63,0%) presentaron una única localización anatómica afectada, mientras que 50 pacientes (26,1%) mostraron dos sitios comprometidos. Asimismo, 15 pacientes (7,8%) presentaron tres sitios anatómicos afectados, 5 pacientes (2,6%) cuatro sitios, y un paciente (0,5%) cinco sitios comprometidos por lesiones.

Tabla 15: Distribución de pacientes con lesiones de LPO y sitio anatómico.

Número					
Sitios anatómicos	fi	%	Lesiones	fi	%
Uno	121	(63,0)	Uno	86	(44,8)
Dos	50	(26,1)	Dos	57	(29,7)
Tres	15	(7,8)	Tres	33	(17,2)
Cuatro	5	(2,6)	Cuatro	13	(6,8)
Cinco	1	(0,5)	Cinco	3	(1,5)

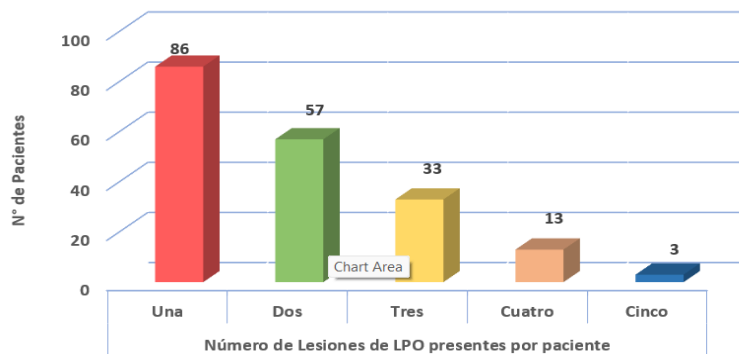
Fuente: Propia de la investigación.

Figura 16: Número de sitios anatómicos presentes por paciente.



Fuente: Propia de la investigación.

Figura 17: Número de lesiones de LPO presentes por paciente.



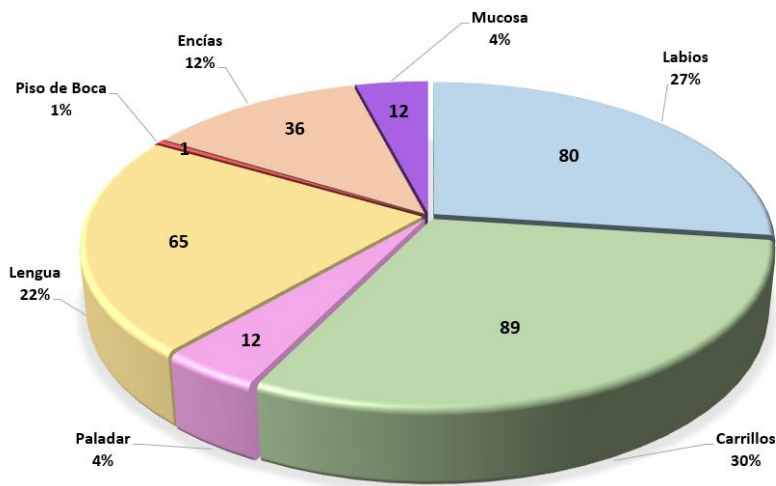
Fuente: Propia de la investigación.

Tabla 16. Sitios anatómicos de localización de las lesiones de LPO.

Sitios Anatómicos	fi	%
<b>T o t a l</b>	295	100.0
<b>Labios</b>	80	27.1
<b>Carrillos</b>	89	30.2
<b>Paladar</b>	12	4.1
<b>Lengua</b>	65	22.0
<b>Piso de Boca</b>	1	0.3
<b>Encías</b>	36	12.2
<b>Mucosa</b>	12	4.1

Fuente: Propia de la investigación.

Figura 18. Sitios anatómicos de localización de las lesiones de LPO.



Fuente: Propia de la investigación.

En resumen, así como varios pacientes presentaron múltiples sitios anatómicos afectados, también fue posible diagnosticar más de un tipo de LPO en un mismo individuo. Respecto a esto, los resultados muestran que 86 pacientes (44,8%) presentaron una sola lesión de LPO, seguidos de 57 pacientes (29,7%) con dos tipos de lesiones, 33 pacientes (17,2%) con tres lesiones, 13 pacientes (6,9%) con cuatro lesiones, y finalmente 3 pacientes (1,5%) presentaron cinco tipos distintos de lesiones de LPO.

Cabe resaltar que en la muestra de pacientes evaluados, en el presente estudio, se pudo determinar la presencia de pacientes niños de 0 a 12 años, adolescentes de 13 a 18 años y adultos jóvenes de 19 a 30 años.

En relación a los niños, se pudo determinar la presencia de 5 (2,6%) todos de género femenino con edades de 5, 8, 9, 11 y 12 años, de estos 4 (80%) presentaron un sitio anatómico afectado (mucosa, labios, carrillos y lengua) y el niño de 8 años presentaba dos sitios anatómicos afectados (labio y lengua) y como característica tenía presente tres variantes de

LPO (placa, erosivo y ampollar). Los otros cuatro niños le habían diagnosticado una lesión de LPO, en tres coincidían con tipo ampollar y el otro con el tipo papular.

En cuanto a los pacientes adolescentes, eran 5 (2,6%), tres del género femenino y dos masculinos, los femeninos con edades de 15 y 16 años y los dos masculinos con edades de 16 y 17 años. De estos 3 (60%) solo tenían un sitio anatómico afectado el labio y los 2 (40%) restantes presentaban dos sitios afectados: uno: carrillo y lengua y el otro labio y lengua. En cuanto al tipo de LPO, el paciente de 17 años sólo tenía una lesión del tipo erosivo, uno de los de 15 años presentaba dos lesiones (reticular y placa), el otro de 15 años tenía presente cuatro lesiones del tipo (reticular, papular, atrófico y escleroso), de los que tenían 16 años el masculino presentaba tres lesiones del tipo (erosivo, atrófico y escleroso) y el otro de 16 femenino presentaba dos lesiones del tipo (reticular y atrófico).

En relación con los pacientes clasificados como adultos jóvenes, estos representaron un total de 8 casos (4,2%). Del total, 6 pacientes (75%) correspondían al sexo femenino y 2 (25%) al sexo masculino. En cuanto a la distribución anatómica de las lesiones, siete de ellos presentaban una única localización afectada, siendo estas el carrillo, el labio o la mucosa oral; mientras que un paciente mostró compromiso en dos regiones anatómicas, específicamente en carrillos y lengua.

Respecto a las variantes clínicas de LPO observadas en este grupo etario, 5 pacientes (62,5%) presentaban lesiones de tipo reticular, uno manifestó una lesión de tipo papular, y los 2 restantes exhibieron combinaciones de dos formas clínicas; uno con lesiones erosivas y ampollares, y otro con manifestaciones erosivas y escleróticas.

Tabla 17: Características de los pacientes evaluados con presencia de LPO según grupos de edad, género, sitio anatómico y variante clínica.

Pacientes / Edad	Género	Características Clínicas	
		Sitio Anatómico de Localización del LPO	Variante de LPO
<b>Niños: 0 a 12</b>			
5 Años	Femenino	Mucosa	Ampollar
6 Años	Masculino	Labio y Lengua	Placa y Ampollar
8 Años	Masculino	Labio	Papular
9 Años	Femenino	Carrillos	Ampollar
12 Años	Femenino	Lengua	Ampollar
<b>Adolescentes: 13 a 18</b>			
15 Años	Femenino	Labio	Reticular y Placa
15 Años	Femenino	Carrillos y Lengua	Reticular, Ampollar
16 Años	Femenino	Labio	Reticular y Atrófico
16 Años	Masculino	Labio y Lengua	Erosivo, Atrófico y Escleroso
17 Años	Masculino	Labio	Erosivo
<b>Adultos Jóvenes: 19 a 30</b>			
19 Años	Femenino	Carrillos	Reticular
20 Años	Femenino	Labio	Reticular
22 Años	Femenino	Lengua	Papular
24 Años	Femenino	Labio	Reticular
24 Años	Masculino	Labio	Erosivo y Ampollar
25 Años	Femenino	Mucosa	Reticular
26 Años	Femenino	Carrillos y Lengua	Atrófico y Escleroso

29 Años	Masculino	Labio	Reticular
---------	-----------	-------	-----------

Fuente: Propia de la investigación.

Siguiendo con las peculiaridades de las características de los pacientes evaluados se presenta a continuación la Tabla 18, la cual está referida a los pacientes que, para el momento de la recolección de la información, se registró la presencia de LPO que habían experimentado transformación maligna. En torno a estos casos, eran un total de 7 (3,65%) respecto al total de la muestra, de estos todos eran del género femenino, con edad promedio de 58,7 años de los cuales dos tenía 39 años, cuatro con edades de 60, 61, 68, 69 años y uno de 75 años. De estos pacientes: 5 (71,4%) tenía un sitio afectado (tres en lengua y dos en carrillos) y los otros dos ambos con dos sitios anatómicos afectados: carrillo y lengua y coincidían con los pacientes de 61 y 75 años. Con relación al tipo de LPO: 2 (28,6%) con una lesión del tipo reticular, 2 (28,6%) con dos lesiones, uno con los tipos (reticular y atrófico) y el otro con (reticular y placa), los otros 2 (28,6%) pacientes, tenían presentes tres lesiones del tipo: uno de los que tenía 39 años presentó (erosivo, ampollar y atrófico) y el otro de 69 años con lesiones del tipo (reticular, erosivo y ampollar) y por último el paciente que tenía 75 años presentaba cuatro, lesiones de LPO del tipo (reticular, placa, erosivo y atrófico).

Tabla 18: Características de los pacientes con LPO y transformación maligna.

<b>Características</b>				
<b>N° de Orden</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>Sitio Anatómico de Localización del LPO</b>	<b>Variante de LPO</b>
1	39	Femenino	Lengua	Erosivo, Ampollar y Atrófico
2	39	Femenino	Lengua	Reticular
3	60	Femenino	Carrillos	Reticular
4	61	Femenino	Carrillos y Lengua	Reticular y Atrófico
5	68	Femenino	Carrillos	Reticular y Atrófico
6	69	Femenino	Carrillos	Reticular, Erosivo y Ampollar
7	75	Femenino	Carrillos y Lengua	Reticular, Placa, Erosivo y Atrófico

Fuente: Propia de la investigación.

## 7. Discusión

El presente estudio representa la primera aproximación sistemática al análisis clínico y patológico del LPO en una población dominicana, contribuyendo significativamente al conocimiento epidemiológico de esta patología en el Caribe y América Latina. Los hallazgos obtenidos proporcionan información valiosa sobre las características específicas de esta condición en nuestro contexto geográfico y cultural.

Los datos concuerdan con los previamente reportados por González-Moles et al.<sup>74</sup> en su metaanálisis global confirmando una relación mujer:hombre de 1.5-3:1, distribución similar en la población estudiada, sugiriendo que los factores hormonales y genéticos asociados al género femenino juegan un papel universal en la patogénesis del LPO.<sup>72, 73</sup>

La distribución por grupos de edad coincide con los patrones internacionales descritos por estudios anteriores<sup>32, 35, 40</sup>, concentrándose principalmente en la población de mediana edad (40-60 años), lo que refuerza la teoría de que el LPO es fundamentalmente una enfermedad del adulto maduro. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el sistema de salud dominicano, ya que sugiere la necesidad de fortalecer los programas de detección temprana en este grupo etario específico.<sup>74</sup>

En cuanto a las variantes clínicas, la predominancia de la forma reticular observada en nuestro estudio es consistente con la literatura internacional reciente. Se ha reportado que esta variante representa entre el 40-45% de todos los casos de LPO. Este hallazgo es particularmente relevante desde una perspectiva de salud pública, dado que la variante reticular, aunque generalmente asintomática, requiere seguimiento periódico debido a su potencial de evolucionar hacia formas más agresivas.<sup>28, 30, 35</sup>

La correlación clínico-patológica evaluada en este estudio revela la importancia fundamental de la confirmación histopatológica en el diagnóstico del LPO. Los hallazgos microscópicos característicos, incluyendo la degeneración por licuefacción de la capa basal, la presencia de cuerpos de Civatte y el infiltrado linfocitario en banda, no solo confirman el diagnóstico, sino que también proporcionan información pronóstica valiosa. Investigaciones han enfatizado que la identificación precisa de estos marcadores histopatológicos es crucial para distinguir el LPO verdadero de las reacciones liquenoides orales.<sup>69, 75, 76</sup>

La localización anatómica de las lesiones, con predominio en la mucosa oral, coincide con estudios recientes y puede explicarse por el fenómeno de Koebner, donde el trauma mecánico crónico en áreas de mayor fricción predispone al desarrollo de lesiones. Se ha confirmado que este patrón de distribución en análisis multicéntricos.<sup>69, 77, 78.</sup>

Desde una perspectiva de potencial de malignización, aunque los resultados específicos de transformación maligna en nuestra población requieren un seguimiento más prolongado, es fundamental destacar que la identificación temprana y el seguimiento sistemático constituyen elementos clave en la prevención del cáncer oral. González-Moles et al.<sup>42</sup> actualizaron las tasas de transformación maligna del LPO entre 0.44-1.4%, siendo las formas erosivas y atróficas las de mayor riesgo. Se identificaron marcadores moleculares específicos como p53, Ki-67 y alteraciones en la metilación del ADN que podrían predecir la evolución hacia malignidad.<sup>79</sup>

Puerto Rico ha emergido como la región con las tasas más elevadas de malignización, reportando una tasa de transformación del 4.2% (IC 95%: 3.1-5.8%), significativamente superior a la media global de 1.14%. Los investigadores atribuyeron esta elevada incidencia a factores multifactoriales únicos de la población puertorriqueña, incluyendo predisposición genética específica derivada de la mezcla étnica característica de la isla, factores ambientales como la intensa exposición solar tropical, y patrones dietéticos regionales ricos en alimentos

procesados y conservantes. El estudio también destacó que el 68% de los casos de transformación maligna en Puerto Rico ocurrieron en la variante erosiva del LPO.<sup>42, 80</sup>

En cuanto a Brasil específicamente, se han realizado varios estudios importantes. Un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Brasilia evaluó 120 pacientes con LPO utilizando biomarcadores como p16, Ki-67, Bub-3 y SOX4 para evaluar el potencial potencialmente maligno. Sin embargo, las tasas específicas de transformación maligna en la población brasileña no están claramente establecidas en la literatura revisada.<sup>81</sup>

Un hallazgo relevante de nuestro estudio fue la identificación de LPO en poblaciones pediátricas y adolescentes, grupos etarios donde esta patología es considerablemente menos frecuente. Se documentaron 5 casos pediátricos (2,6% de la muestra), todos del género femenino con edades comprendidas entre 5 y 12 años, donde predominó el tipo ampollar (60% de los casos) y la afectación de un solo sitio anatómico en el 80% de los pacientes. Adicionalmente, se registraron 5 casos en adolescentes (2,6%), con una distribución más equilibrada por género (3 femeninos y 2 masculinos) y edades entre 15 y 17 años, caracterizados por una mayor variabilidad en los tipos de lesiones, incluyendo formas reticulares, erosivas, atróficas y esclerosas. Estos hallazgos contrastan con la literatura disponible, donde el liquen plano oral es predominantemente una enfermedad de adultos de mediana edad, sugiriendo que aunque infrecuente, la presentación en pacientes jóvenes no debe ser subestimada y requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico específico adaptado a estas poblaciones vulnerables.<sup>82, 84, 85, 86</sup>

Un aspecto fundamental en la comprensión en el diagnóstico del LPO oral es el papel de la microbiota oral y su estado de disbiosis, especialmente considerando que todos los pacientes de nuestro estudio llegaron a consulta con deficiente higiene oral y antecedentes de no haber recibido atención odontológica previa. La evidencia actual demuestra que la microbiota oral en

pacientes con LPO experimenta una disbiosis significativa, con alteraciones en la diversidad microbiana tanto en saliva como en mucosa bucal, lo cual es particularmente relevante dado que la acumulación de placa bacteriana puede propagarse por debajo de la línea gingival y llevar a la formación de "bolsas" periodontales. Los géneros *Streptococcus*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *Tannerella* y *Leptotrichia* han estado estrechamente relacionados con diferentes trastornos orales, incluyendo leucoplasia oral y liquen plano oral.<sup>87, 88</sup> La mala higiene oral observada en nuestra población de estudio es particularmente preocupante, ya que con una higiene oral deficiente, el número de bacterias que colonizan los dientes puede aumentar de 2 a 10 veces, introduciendo potencialmente más bacterias en los tejidos y el torrente sanguíneo. La disrupción de la integridad de la mucosa oral por las lesiones liquenoides puede facilitar la colonización y proliferación de patógenos oportunistas o especies microbianas disbióticas, creando así un ciclo perpetuo donde la disbiosis favorece la inflamación y esta, a su vez, facilita el establecimiento de una microbiota patogénica que puede contribuir al desarrollo y progresión tanto del liquen plano oral como de otros desórdenes potencialmente malignos orales.<sup>89</sup>

El LPO ha demostrado asociaciones significativas con el vitiligo como parte de síndromes autoinmunes múltiples y mecanismos patogénicos compartidos. La coexistencia de psoriasis, vitiligo y liquen plano oral se ha descrito como una nueva variante del síndrome autoinmune múltiple, una condición rara definida por la asociación de al menos tres trastornos autoinmunes en el mismo paciente. Las tres enfermedades comparten mecanismos inmunológicos comunes: el vitiligo se caracteriza por células secretoras de IL-17 inducidas por IL-1 que están presentes en números aumentados en el suero de pacientes con vitiligo, induciendo un estado proinflamatorio, mientras que el LPO es una enfermedad autoinmune crónica mediada por células T, en la cual los linfocitos T CD8+ citotóxicos atacan la capa basal.<sup>56, 68</sup>

Los timomas se han asociado con síndromes paraneoplásicos autoinmunes con alta frecuencia, y se ha reportado un caso excepcional de cuatro trastornos autoinmunes coexistentes: miastenia gravis, vitiligo, alopecia areata y liquen plano oral asociados con un timoma. Después de la timectomía, la debilidad, el vitiligo, la alopecia y las lesiones mucocutáneas mejoraron progresivamente, lo que implica al timoma en el inicio de estas condiciones autoinmunes.<sup>84</sup>

La colocalización familiar de liquen plano y vitiligo en áreas expuestas al sol ha sido documentada, sugiriendo que el daño actínico puede actuar como factor desencadenante para inducir liquen plano en vitiligo de larga evolución, apoyando una relación patogénica a través del fenómeno de Koebner. Una cantidad reducida de melanina podría ser una causa subyacente para el desarrollo de otros trastornos, ya que el daño celular en áreas viliginosas incita reacciones inmunitarias y el fenómeno de Koebner.<sup>86</sup>

En estudios epidemiológicos, se ha reportado vitiligo en el 1.59% de pacientes con liquen plano oral, y el liquen plano cutáneo puede ocurrir en algunas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, sarcoidosis, hepatitis autoinmune y vitiligo. La asociación del liquen plano con un grupo de enfermedades autoinmunes ha sido bien documentada, sugiriendo mecanismos inmunológicos compartidos.<sup>82</sup>

El LPO presenta asociaciones complejas con el lupus eritematoso que abarcan desde presentaciones sincrónicas hasta síndromes de superposición bien documentados. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica que puede involucrar las membranas mucosas orales en hasta el 45% de los pacientes. El lupus eritematoso y el liquen plano pueden ocurrir como un síndrome de superposición caracterizado por características clínicas e histopatológicas mixtas de ambas enfermedades, aunque se considera una entidad poco común.<sup>76</sup>

Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso discoide en la mucosa oral son muy similares a las del liquen plano oral, clasificándose bajo lesiones liquenoides orales, lo que hace que el diagnóstico diferencial sea desafiante. Aunque existe cierto grado de superposición histológica entre ambas condiciones, se puede hacer un diagnóstico concluyente basándose en los resultados del ensayo de inmunofluorescencia directa. Las citocinas juegan un papel clave en la patogénesis de ambas enfermedades, particularmente el desequilibrio entre la producción de citocinas Th-1 y Th-2, con citocinas como IL-6, IL-10, interferón alfa y TNF- $\alpha$  sirviendo como biomarcadores.<sup>46, 85</sup>

Se han documentado casos complejos incluyendo la coexistencia de pénfigo foliáceo y liquen plano oral en una paciente con lupus eritematoso sistémico y timoma. El tratamiento incluye tacrolimus tópico al 0.1%, retinoides sistémicos y ciclosporina, con seguimiento obligatorio debido a que la posibilidad de conversión del síndrome hacia lupus eritematoso sistémico se reporta de aproximadamente 5-10%.<sup>89</sup>

La LVPO y el LPO representan dos trastornos potencialmente malignos orales con características clínicas e histopatológicas que pueden solaparse, especialmente en las etapas tempranas. Ambas condiciones son trastornos potencialmente malignos orales con grandes diferencias en las tasas de transformación maligna (1-2% para LPO y 60-100% para LVPO respectivamente). La LVPO es una enfermedad oral poco común que puede imitar al liquen plano oral clínica e histológicamente, particularmente en sus etapas tempranas.<sup>90</sup>

Las LLO o el liquen plano pueden ser la presentación inicial de muchos casos de LPV que posteriormente desarrollan múltiples lesiones leucoplásicas. Se han documentado 14 casos de leucoplasia proliferativa verrucosa como evolución clínica del liquen plano oral, con tiempo promedio para desarrollar lesiones verrucosas multifocales de 4 años desde el diagnóstico inicial y tiempo promedio para transformación maligna de 9 años. En estos casos, cuatro

pacientes (28.5%) progresaron a malignidad: tres carcinomas de células escamosas diferenciados y un carcinoma verrucoso.<sup>91</sup>

Ambas condiciones afectan predominantemente a mujeres en sus 60s que no usan tabaco o alcohol, y pueden presentarse como placas o estrías blancas multifocales, afectando bilateralmente la mucosa bucal. En comparación con el LPO liquen plano oral y la LVPO, las LLO presentan características intermedias, lo que puede retrasar el diagnóstico de leucoplasia proliferativa verrucosa. La importancia de la correlación clinicopatológica para el diagnóstico de ambas condiciones y la revisión periódica de pacientes con LPO permite la detección temprana de LVPO.<sup>76</sup>

## 9. Conclusiones

1. Se concluye que el análisis clínico-patológico del LPO en la población dominicana durante el período 2015-2024 revela características epidemiológicas y morfológicas distintivas que reflejan tanto factores genéticos poblacionales como influencias ambientales específicas de la región. La caracterización histopatológica muestra patrones de infiltrado inflamatorio y degeneración de la capa basal que pueden correlacionarse con factores de riesgo locales, incluyendo hábitos dietéticos, exposición a irritantes crónicos y condiciones socioeconómicas. Este análisis proporciona una base fundamental para establecer protocolos de diagnóstico adaptados a la realidad epidemiológica dominicana y puede contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas para esta población específica.

2. La evaluación de la asociación entre las variables demográficas (edad y género) y la localización anatómica del LPO en pacientes dominicanos demuestra patrones específicos que pueden influir en el pronóstico y manejo clínico. La distribución por grupos etarios puede revelar períodos de mayor susceptibilidad relacionados con cambios hormonales, estrés oxidativo y factores inmunológicos. La predominancia de género observada sugiere posibles influencias hormonales o diferencias en la exposición a factores de riesgo ocupacionales o ambientales. Además, la localización anatómica preferencial de las lesiones puede correlacionarse con hábitos específicos de la población dominicana, como patrones masticatorios o uso de productos irritantes, información crucial para el desarrollo de estrategias preventivas dirigidas y protocolos de seguimiento diferenciados.

3. El análisis de la concordancia entre el diagnóstico clínico y histopatológico del LPO en la población dominicana revela la importancia de la correlación clínico-patológica para un diagnóstico preciso y confiable. Las discrepancias identificadas entre ambos métodos diagnósticos pueden atribuirse a variaciones en la presentación clínica, limitaciones en la experiencia diagnóstica o la presencia de lesiones con características atípicas. Esta evaluación

permite identificar áreas de mejora en la capacidad diagnóstica clínica y establece la necesidad de programas de educación médica continuada. La correlación adecuada entre ambos enfoques diagnósticos es fundamental para evitar errores que puedan impactar el tratamiento y seguimiento de los pacientes, especialmente considerando el potencial de transformación maligna de algunas variantes del LPO.

4. La investigación sobre la asociación del LPO con desórdenes potencialmente malignos y cáncer en la población dominicana proporciona evidencia crucial sobre el riesgo de transformación maligna en este contexto epidemiológico específico. Los hallazgos sugieren que ciertos subtipos de LPO, particularmente las formas erosivas y atróficas, pueden presentar mayor riesgo de progresión hacia displasia y carcinoma oral. La identificación de factores de riesgo adicionales específicos de la población dominicana, como exposición a carcinógenos ambientales, deficiencias nutricionales o coinfecciones, puede modular este riesgo de transformación. Esta información es fundamental para establecer protocolos de seguimiento más estrictos en pacientes de alto riesgo y desarrollar estrategias de vigilancia activa que permitan la detección temprana de cambios malignos, mejorando así el pronóstico y supervivencia de los pacientes afectados.

## 10. Recomendaciones

1. Reproducir el estudio con muestra mayor para análisis estadísticos robustos, incluyendo pruebas de independencia entre variables demográficas, clínicas e histopatológicas. Permitiría aplicar modelos de regresión multivariante, identificar factores predictivos independientes, establecer índices de riesgo específicos y obtener conclusiones más sólidas con mayor validez externa.

2. Implementar estudios multicéntricos en diferentes regiones de República Dominicana para obtener representación epidemiológica nacional del LPO. Esto permitiría identificar variaciones regionales en prevalencia, características clínicas y factores de riesgo, considerando diferencias socioeconómicas y ambientales para desarrollar estrategias de salud pública adaptadas regionalmente.

3. Desarrollar protocolos diagnósticos estandarizados para LPO adaptados al sistema de salud dominicano, con criterios clínicos e histopatológicos unificados. Deben ser costo-efectivos y aplicables desde atención primaria hasta hospitales especializados, mejorando la precisión diagnóstica y optimizando la calidad de atención.

4. Realizar estudios de cohorte longitudinal para evaluar la evolución natural del LPO en la población dominicana, monitoreando la progresión de las lesiones, la respuesta al tratamiento y el riesgo de transformación maligna a lo largo del tiempo. Este seguimiento permitirá identificar factores pronóstico, desarrollar modelos predictivos de progresión y establecer intervalos óptimos de vigilancia.

5. Se recomienda desarrollar terapias dirigidas contra proteínas específicas como CXCR4 involucradas en la inflamación del LPO. Esto incluye investigación de inhibidores moleculares, estudios preclínicos y ensayos clínicos, considerando medicina personalizada para optimizar tratamientos en pacientes dominicanos con LPO refractario.

## **11. Prospectiva**

1. Los hallazgos permitirán desarrollar un sistema de estratificación de riesgo específico para población dominicana, integrando variables demográficas, clínicas e histopatológicas. Facilitará la personalización del seguimiento y tratamiento de LPO, optimizando recursos y mejorando resultados clínicos mediante herramientas predictivas para intervenciones tempranas dirigidas.

2. Los resultados contribuirán al desarrollo de políticas de salud pública para desórdenes orales potencialmente malignos, incluyendo programas de detección temprana, protocolos de referencia y estrategias de concientización. La evidencia generada permitirá implementar screening poblacional y centros especializados, fortaleciendo la capacidad diagnóstica nacional.

3. Este estudio sentará bases para investigaciones traslacionales en patología oral, incluyendo búsqueda de biomarcadores moleculares para LPO y desórdenes potencialmente malignos. La caracterización clínico-patológica proporcionará fundamento para estudios genómicos, proteómicos y desarrollo de terapias dirigidas y medicina personalizada adaptada a población dominicana.

4. Esta investigación fortalecerá la infraestructura académica y asistencial en salud oral dominicana, consolidando programas de especialización, laboratorios de patología oral especializados y redes de colaboración institucional. Promoverá inversión en tecnologías diagnósticas, capacitación especializada y posicionamiento como referente regional en investigación de patología oral.

## 12. Referencias Bibliográficas

1. Villa TG, Sánchez-Pérez A, Sieiro C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol.* 2021;24:275–89.
2. González-Moles MÁ, Ramos-García P. Malignant transformation of oral lichen planus: where are we now?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2025 Jan 1;30 (1):65-75.
3. González-Moles MÁ, Ramos-García P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 Jan 31;16(3):608.
4. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27:1862-80.
5. Tampa M, Caruntu C, Mitran M. Markers of oral lichen planus malignant transformation. *Dis Markers* 2018;2018:1959506.
6. Carozzo M. A personal journey through Oral medicine: The tale of hepatitis C virus and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(4):335-338.
7. Ashraf S, Al-Maweri SA, Alaizari N, Umair A, Ariffin Z, Alhadj MN, et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(10):969-976.
8. Lucchese A, Di Stasio D, Romano A, Fiori F, De Felice GP, Lajolo C, et al. Correlation between Oral Lichen Planus and Viral Infections Other Than HCV: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(18):5487.

9. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(4):813-828.
10. González-Moles MA, Esteban F, Ruiz-Avila I. Prevalence of oral lichen planus in a Puerto Rican adult population. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(9):670-5.
11. Byun JW, Kim HS, Kim HJ. Salivary biomarkers and their potential for diagnosing oral lichen planus. *Oral Dis.* 2021;27(2):490-496.
12. Li Y, Yang Z, Zhang Y. The role of salivary microRNA in the diagnosis of oral lichen planus. *J Clin Med.* 2021;10(6):1156.
13. Sharma N, Verma S, Mishra P. Emerging molecular biomarkers in oral lichen planus: A focus on proteomic and genetic analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;133(3):306-314.
14. Vlahoviček K, Rajić Z, Jovanović M. Proteomic identification of salivary biomarkers in oral lichen planus: Diagnostic and therapeutic potential. *Biomarkers Med.* 2021;15(7):531-542.
15. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Yang CH, Luo CM. An anatomical perspective on clinicopathological characteristics and treatment outcomes of dorsal and ventrolateral tongue leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):45.
16. Singh S, Agarwal R, Mathur A. Evaluation of salivary biomarkers in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(9):845-853.
17. Sato M, Nakanishi Y, Suzuki M. Diagnostic potential of salivary exosomes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;132(1):29-37.
18. Chaturvedi TP, Gupta P, Agarwal S. Biomarkers of oral lichen planus and their clinical

significance. *J Clin Diagn Res.* 2022;16(4):ZC22-ZC28.

19. Sreeja N, Ramesh A, Dhanasekaran K. Correlation of salivary biomarkers with clinical features of oral lichen planus: A review. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(2):115-122.

20. Vasquez ME, Pereira L, Martínez M. The role of tenascin-C expression in oral lichen planus and its potential as a diagnostic biomarker. *Oral Dis.* 2022;28(5):1205-1213.

21. García-Pérez M, Fernández-Torres D, López-Esteban MÁ. Oral lichen planus: A review of its pathogenesis and clinical features. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):179-186.

22. de Souza GMS, da Silva AB, Santana AC. Malignant transformation of oral lichen planus: A review and update. *Oral Dis.* 2021;27(4):1086-1094.

23. Kaur R, Jagannathan N, Thakur A. The role of exosomes in oral lichen planus: a promising biomarker for diagnosis and therapeutic approach. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(6):479-486.

24. Shahidi N, Sadeghi N, Akhavan S. Diagnostic biomarkers of oral lichen planus: A systematic review. *J Clin Diagn Res.* 2023;17(1):ZC11-ZC16.

25. Zhang Y, Li Y, Yang Z. Identification of novel salivary biomarkers for oral lichen planus using a proteomic approach. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(3):297-304.

26. Cerqueira JDM, Moura JR, Arsati F, Lima-Arsati YBO, Bittencourt RA, Freitas VS. Association between oral lichen planus and hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Dent.* 2022;14(1):58-63.

27. Carvalho PFMM, Pacheco JA, Silva HGD, Medeiros AMC, Quesado MRL, Nonaka CFW, et al. Evaluation of tissue biomarkers in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(5):3449-3466.

28. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(9):444-451.
29. López-Jornet P, Parra-Perez F. Efficacy of curcuminoids for pain management in oral lichen planus: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(2):116-126.
30. Al-Kaabi N, Foda MY, Hosein AS, Ali HM, Shehab EDMS, El-Ad MM, et al. Management of oral lichen planus - An Updated Network Meta-Analysis. *J Oral Pathol Med*. 2023;52(5):312-329.
31. Gonzalez-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;27(4):813-28.
32. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;132(2):174-80.
33. Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Med Hypotheses*. 2022;110:14-7.
34. Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2016. *Oral Maxillofac Surg*. 2020;24(1):115-26.
35. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*. 2020;46(3):222-5.

36. Honda M, Nakajima Y, Shigeishi H, Higashikawa K, Takechi M, Sato Y, et al. Molecular Mechanisms of Malignant Transformation in Oral Lichen Planus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2721.
37. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(3):693-709.
38. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low rate of malignant transformation: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(3):287-98.
39. Gainza-Cirauqui ML, Nieminen MT, Novak Frazer L, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Rautemaa R. Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med.* 2021;42(3):243-9.
40. Yamaguchi Y, Fujii E, Kanehira T, Kawaguchi M, Tagami H, Hanakawa Y, et al. P53 as potential marker of malignant transformation in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(10):987-93.
41. Zhang X, Wang Q, Xu Y, Wang B, Jia Y, Zhang L, et al. Genomic profiles associated with malignant transformation in oral lichen planus patients. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2713-23.
42. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Ayén Á, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Gil-Montoya JA. Malignant transformation of oral lichen planus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(8):1813-28.
43. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res.* 2020;308(8):539-51.

44. del Olmo JA, Bagan JV, Silvestre FJ, Serra MA, Esteban D, Calvo F, et al. Clinical and pathological associations with the development of oral carcinoma in 550 patients with oral lichen planus: a cohort study. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(2):116-24.
45. Liu Y, Wu H, Deng W, Wong TD, Guo L, Messadi DV. DNA promoter hypermethylation in oral lichen planus: a potential biomarker for malignant transformation. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):15.
46. Laniosz V, Torgerson RR, Ramos-Rodriguez AJ, Ma JE, Mara KC, Weaver AL, et al. Incidence of squamous cell carcinoma in oral lichen planus: a 25-year population-based study. *Int J Dermatol.* 2019;58(3):296-301.
47. Hasan S, Ahmed S, Kiran R, Panigrahi R, Thachil JM, Saeed S. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. *J Family Med Prim Care.* 2022;8(11):3504-10.
48. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000.* 2021;80(1):105-25.
49. Thongprasom K, Youngnak-Piboonratanakit P, Pongsiriwet S, Laothumthut T, Kanjanabud P, Rutchakitprakarn L. A multicenter study of oral lichen planus in Thai patients. *J Investig Clin Dent.* 2020;11(2):e12392.
50. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2021;12(5):463-8.
51. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;17(6):e943-7.

52. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *J Oral Pathol Med.* 2021;39(10):729-34.
53. Axéll T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(1):52-6.
54. Salem G, Al-Osaimi Z, Binshabaib R, Meisha D, Assiri H, Alqarni A. Oral lichen planus: a comprehensive review of clinical manifestations and management in the Middle Eastern population. *Ann Saudi Med.* 2022;42(1):24-30.
55. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;11(2):E126-9.
56. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. A retrospective study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2022;39(6):491-6.
57. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2020;13(4):350-65.
58. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(7):331-5.
59. Scheifele C, Nassar A, Reichart PA. Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. *Oral Oncol.* 2021;43(1):42-50.
60. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol Med.*

2019;15(2):71-7.

61. Arreaza AJ, Rivera H, Correnti M. Expression of COX-2 and bcl-2 in oral lichen planus lesions and lichenoid reactions. *ecancer*. 2014;8:411.

62. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ*. 2023;65(4):322-7.

63. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;16(3):e300-5.

64. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc*. 2021;132(7):901-9.

65. Ikeda N, Handa Y, Khim SP, Durward C, Axéll T, Mizuno T, et al. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019;23(1):49-54.

66. Laeijendecker R, van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2020;22(4):299-304.

67. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2022;9(1):86-122.

68. Cheng YSL, Rees T, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clin Transl Med*. 2021;10(1):e544.

69. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;131(1):62-72.

70. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023;135(2):126-143.
71. Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Paes de Almeida O. Immunohistochemical expression of p53, p16, pRb, and TP53 mutation analysis in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia, and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;133(2):238-250.
72. Du J, Guo Q, Tang Y, Liu S, Zhou X, Li X, et al. Association between oral lichen planus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(2):126-135.
73. Barchiesi V, Favia G, Balice M, Limongelli L, Tempesta A. Low-level laser therapy efficiency in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2023;21(1):83-92.
74. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD001168.
75. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Dis.* 2021;27(8):1908-1918.
76. Wiriyakijja P, Porter S, Fedele S, Hodgson T, McMillan R, Shephard M, et al. Health-related quality of life and its associated factors in patients with oral lichen planus: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(10):1235-1248.
77. Alves MGO, Fonsêca JM, Balani PHDC, Martins F, Azevedo RS, Montalli VAM, et al.

Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients: A systematic review. *Oral Dis.* 2022;28(1):59-69.

78. Zhao T, Ma C, Mark B, Santhanam P, Mehra P, Ali MK, et al. Thyroid autoimmunity and lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity.* 2021;54(8):469-478.

79. Lai YC, Yang JY, Chen HC, Wu CY, Lin YH. The associations between dyslipidemia and lichen planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:672090.

80. Lee YH, Min HJ, Choi SY, Cheon MS, Choi JY, Kim HY, et al. Metabolic syndrome and lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(8):697-704.

81. Du J, Guo Q, Tang Y, Liu S, Zhou X, Li X, et al. Association between oral lichen planus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(2):126-135.

82. Adami GR, Tang JL, Markiewicz MR. Precision medicine in oral lichen planus and associated oral cancer: A gene pathway approach to identify biomarkers of malignant progression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(6):670-684.

83. Mozaffari HR, Kazemian A, Motlagh MGMA, et al. *Oral & Maxillofacial Pathology Journal.* 2022;13(1):46-50.

84. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14578.

85. Riad A, Kassem I, Badrah M, Klugar M. The manifestation of oral mucositis in COVID-

19 patients: A case-series. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14479.

86. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;96:121-130.

87. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral lichen planus—An umbrella study of systematic reviews. *Oral.* 2023;3(3):295-306.

88. Rosa EA, Hurtado-Puerto AM, Falcao DP, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: The role of p16, Ki-67, Bub-3 and SOX4 in assessing precancerous potential. *Exp Ther Med.* 2018;15(5):4157-4166.

89. Nalla N, Yates C, Hegarty AM. The development of proliferative verrucous leukoplakia on a background of oral lichen planus: A case series. *Oral Oncol Rep.* 2022;6:100139.

90. Ko JW, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017;30(5):722-32.

91. Barba-Montero C, Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M. Proliferative verrucous leukoplakia mimicking oral lichen planus: case report and literature review. *Odontoestomatol.* 2023;25(2):1419.