

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



**REVISIÓN DE LITERATURA**

**MICROBIOTA EN PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE LIQUEN PLANO  
ORAL Y SIGNO CLÍNICO DE GINGIVITIS DESCAMATIVA CRÓNICA.**

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE DOCTOR EN  
ODONTOLOGÍA**

**Sustentantes**

Arianna Gabriela Medina Brito 17-0324  
Jayla Beatriz Salas Acevedo 17-0478

“Los conceptos emitidos en el presente trabajo final son de exclusiva responsabilidad de sus sustentantes”.

**Docente Especializado:**

Dra. Helen Rivera

**Docente Titular:**

Dra. Patricia Grau

**SANTO DOMINGO, D.N  
JULIO 2020**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo final se lo dedico a mis padres, quienes con gran esfuerzo han luchado para que pueda prepararme profesional, personalmente y así alcanzar cada una de las metas que me he propuesto en la vida, papi y mami esto va para ustedes, los amo mis ángeles.

Arianna Gabriela Medina Brito

Este trabajo está dedicado a mis padres Juan Salas y Sonia Acevedo, pilares de mi vida, quienes con mucho amor y dedicación han inculcado valores que hacen hoy en día de mí una profesional integral.

Jayla Beatriz Salas Acevedo

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios las gracias por darme la oportunidad de poder lograr esta meta propuesta, darme las herramientas necesarias para poder recorrer estos cuatro años de estudios universitarios con fe, valentía, y confianza en mí,

A la compañera de tesis y hermana que me regaló la vida, Jayla Salas, gracias amiga por siempre estar en todo momento, gracias por darme la oportunidad de vivir contigo esta experiencia inolvidable y gracias por dejarme ver la maravillosa persona que eres y vales, te quiero mucho,

A mi docente titular, Dra. Grau, gracias por estar pendiente de cada uno de nosotros, guiarnos, enseñarnos y sobre todo tener la paciencia y la vocación de querer que aprendamos de esta etapa tanto en el aspecto profesional como en el aspecto personal,

A mi docente asesora, Dra. Rivera, gracias por darse la tarea de enseñarnos y guiarnos a culminar esta etapa profesional, ya que por sus experiencias y conocimientos nos hemos enriquecido de manera extraordinaria y gracias por aceptar ser parte de este reto,

A mis docentes, por quienes tuve el privilegio de formarme, gracias por todo lo aprendido en estos cuatro años de arduo aprendizaje, gracias por dejarme ver que todo con esfuerzo, amor y dedicación se puede alcanzar y gracias por hacerme entender que a veces se necesita caer para reflexionar y volver a levantarse,

A todo el personal de la clínica, desde administración, hasta esterilización, caja, limpieza, información, registro de pacientes, despacho de materiales y servicios

técnicos, gracias por siempre estar ahí en cada momento, por dar su servicio de manera gentil y con todo el corazón y especialmente por darme la oportunidad de conocer personas extraordinarias,

A una persona súper especial que impulsó en mí el deseo de querer decidirme a estudiar Odontología, Dra. Sabrina Pérez, sin palabras para usted, gracias porque a pesar de todo la considero mi madre, gracias por cada consejo, cada aprendizaje y en especial gracias por dejarme ver el gran esfuerzo y dedicación que tiene para poder crecer como lo ha hecho profesionalmente,

A las amigas y hermanas que me regalo Dios, Angie Ramos, Lorena Álvarez, Ana Corcino, Carmen López, gracias por siempre estar ahí, en todo momento, por dejarme entrar un poquito en la vida de cada una de ustedes y por enseñarme mucho el valor de la amistad, de igual forma gracias por llegar junto a mí a esta etapa que culmina, pero sé que traerá en nosotras múltiples bendiciones porque somos guerreras, las quiero con mi corazón,

A una personita que me regaló Unibe, Sabina Montas, mi hermana, gracias por todo lo aprendido junto a ti, gracias porque siempre confiaste en mí y en lo que podía lograr, gracias porque siempre estuviste ahí en cada momento especial y así será siempre, te quiero muchísimo y aunque no te lo diga eres un ejemplo para mí,

A otra personita que me regaló Unibe, Rosangel Acosta, gracias amiga del alma por siempre estar ahí en todo momento, por apoyarme, guiarme y darme consejos y por nunca faltar a momentos especiales, te adoro,

A mis padres, Ramón Medina y Esperanza Brito, gracias infinitas, las palabras sobran cuando me refiero a mi vida, ellos; gracias por darme la vida, la educación, la formación, gracias por dejarme ver que con esfuerzo todo se puede lograr y por dejarme saber lo orgullosos que están de mí, así como yo estoy de tenerlos como padres pero sobre todo como mis amigos incondicionales, los amo con mi alma,

Papi: eres mi héroe, mi guerrero y mi ejemplo a seguir, gracias por desvivirse por su familia y luchar por el porvenir de nosotros, gracias por enseñarnos lo que es el trabajo arduo y el esfuerzo y gracias especialmente por dejarme ver lo importante de tener una familia, sé que aunque no nos lo expresemos siempre la conexión que hay entre nosotros es única, lo amo con mi vida papi, gracias,

Mami: mi peque, mi complemento y mi apoyo incondicional, gracias por enseñarme lo que es amar, gracias por enseñarme lo que es luchar por lo que se quiere, tener paciencia en la adversidad pero sobre todo por no desesperarse cuando el camino quiera ponerse gris, porque nuestro momento llega, la amo como a nadie en esta vida,

A mis hermanos Gabriela y Gabriel, gracias por quererme y apoyarme en cada decisión que he tomado en la vida, gracias por dejarme ver lo orgullosos que están de su hermana mayor, y tengan por seguro que así será siempre y cuidaré de ustedes como a mi vida, aunque no se lo diga ni se lo demuestre yo también estoy orgullosa de ustedes y los amo demasiado,

Gabriela: sabes que más que mi hermana eres mi otra mitad, no tan solo el hecho de ser mi hermana si no también mi mejor amiga, te hace la mejor del mundo,

gracias por apoyarme en cada paso, cada tropiezo y cada levantada de mi vida y por siempre estar ahí, te amo,

Gabriel: gracias por darme apoyo en todo momento, sin importar las circunstancias, ni el momento, gracias por dejarme ver que la madurez no solo se mide con la edad que tengas si no con los pensamientos y visiones de la vida que te propongas, te amo,

A mi familia Medina, en especial mis tres seres especiales: Don Ramón Medina Cerda, mi abuelo, mi guerrero incansable y mi luchador, papá gracias por darme apoyo siempre, gracias por siempre darme el consejo preciso en el momento preciso y por siempre confiar en su nieta; a mí tía adorada Loly Medina, mi segunda madre, gracias por todo lo enseñado, todo lo aprendido, todo lo mejorado, gracias porque la distancia no ha sido impedimento para el amor y respeto que le tengo; y a mi niño chiquito, Fernando Gabriel, que aunque no tiene la edad para entender esto mucho menos las situaciones de la vida, es como su segundo nombre un ángel, un niño con capacidad de amar incondicionalmente y dejar ver que con pocos detalles se puede ser realmente feliz,

A mis primos que amo muchísimo, Luis Gabriel, Stephanie, Gisselle, Loreily, George, María Fernanda, Fernando Gabriel, Fernando Miguel, Melvin, Yasmarlyn y Melysa, gracias por siempre apoyarnos como familia, por querernos, y por siempre estar ahí en todo momento para mí, son muy especiales, los amo,

A mi familia Brito, en especial tres personitas: Rafael Brito y Flérida Melo, mis abuelos, gracias porque siempre han apoyado a todos sus nietos, gracias por enseñarme a amar y valorar a los abuelos, gracias porque siempre me han

cuidado y porque han dado todo de ustedes para ver a su familia feliz; y a mi prima Isamal, gracias por ser mi ejemplo, mi amiga pero sobre todo mi hermana, gracias siempre ser mi paño de lágrimas pero sobre todo mi ejemplo de superación y esfuerzo y por dejarme ver que no necesariamente se necesita oro y lujos para ser feliz, los amo,

A mi tía Somalia Brito, quien desde siempre ha estado apoyando y cuidando de mí en cada momento, gracias tía por desvivirte por tu familia, por siempre dar lo mejor para nosotros y por siempre apoyarme en cada una de mis metas, te quiero muchísimo,

A mi tercera familia, Encarnación, tanto mis abuelos, tíos y primos, quienes son parte especial de mi vida, gracias por todos los momentos bonitos y el apoyo incondicional, por siempre estar ahí apoyando y por dejarme ver que la familia siempre está en cada momento,

A mi ángel que me cuida desde arriba, mi abuelo Rafael Encarnación, le doy las gracias porque en vida cuidó de cada uno de sus seres queridos y nos dio el amor y la comprensión que necesitábamos, le dedico esta etapa de mi vida y sé que desde arriba estará sonando trompetas y celebrando conmigo, Dios lo tenga siempre en gloria, lo amo,

A mis hermanos que me regaló la vida y Dios: Ariel Montero, Paola Medina, Taine Morales, Harold Hermón, Pamela Núñez, Luis Reyes, Arberis Santamaria, Carlos Lantigua, gracias infinitas por siempre estar en mi vida, gracias por los años que hemos vivido juntos, gracias por enseñarme que no necesariamente se necesita ser sangre para ser familia, gracias por enriquecerme, pero sobre todo por apoyarme y quererme como soy, los amo familia,

Y por último pero no menos importante a una persona que considero mi motor y mi columna de apoyo en estos cuatro años, Wesly Guzmán, eres más que todo un ángel caído en el cielo que llegó a mi vida para cuidarme, enseñarme a amar, a expresar pero sobre todo a valorar lo que uno realmente quiere en la vida, gracias por siempre estar ahí en todo momento, gracias porque aunque no entendías nada de lo que te decía en mis momentos de frustración siempre buscaste la manera de darme la mejor respuesta siempre, gracias por amarme, cuidarme y respetarme pero sobre todo por dejarme ver que todavía existen personas de corazón de oro como tú, gracias por todo, mi todo.

Arianna Gabriela Medina Brito

En primer lugar agradecer a Dios, por la oportunidad que me da cada día de poder levantarme con las fuerzas necesarias y continuar luchando por mis sueños, también agradecerle porque durante la trayectoria de esta etapa tan importante en mi vida Él colocó personas extraordinarias que han sido mi apoyo durante todo este tiempo.

Agradecerles a mis padres porque siempre dieron la milla extra por mí, pues se preocuparon por darme una buena educación y por enseñarme que sin el valor del esfuerzo, la constancia, la dedicación y responsabilidad no podemos llegar a ninguna parte. Gracias por apoyarme en mis sueños, y formar parte en cada paso de este hermoso camino que aún está comenzando. A mis hermanos, Johnnye y Joel, por su apoyo incondicional, por ser mis pacientes en ocasiones y por tener esa chispa de alegría que siempre me animaba en momentos de mucho estrés. A mis Tíos Elizabeth y Rafael, gracias por sus consejos, sus buenos deseos, su apoyo y siempre estar pendiente de mí durante la carrera.

A mis abuelos paternos, Ramona y Rafael, aunque en estos momentos no están físicamente conmigo, pero sí formaron parte importante en el comienzo de este camino.

A mi abuela materna Sonia, gracias por su apoyo y por su amor, mi tía Nancy, que con mucho cariño siempre estuvo pendiente de mí, junto con ellas a todos mis parientes maternos. Gracias familia lo son todo para mí.

A mis hermanas Paulette y Manelkis, que a pesar de la distancia siempre estuvieron apoyándome incondicionalmente, con una llamada, con un mensaje y aun no teniendo conocimientos de odontología vivieron conmigo cada etapa de este camino, gracias chicas.

Gracias a mis hermanos y mentores en la fe, Wendy Díaz, el Pr. Jochy Jamel, y a mi tío querido el Pr. Silvestre González, gracias por ser de apoyo espiritual para mi vida, recordarme que Dios siempre está conmigo y que cuando le damos el primer lugar en nuestras vidas Él nos bendice, gracias por animarme en cada momento a tomar un respiro, continuar, no detenerme ni darme por vencida.

Agradecerle a mi alma mater La Universidad Iberoamericana, por la oportunidad de tanto aprendizaje para mi desarrollo profesional y personal. Gracias a la dirección de la Escuela de Odontología, la Dra. Laura Reyes y el Dr. Carlos Valera, a la Dra. Angely Hernández y el Dr. Manuel Peña, junto con los demás docentes y doctores, por su disposición y vocación de enseñarnos y formarnos para ser profesionales competentes y comprometidos con la sociedad.

Gracias a la Dra. Helen Rivera, nuestra asesora especializada, excelente profesional, estoy muy agradecida por su disposición y acompañamiento tan

cercano a pesar de la distancia durante la realización de este proyecto. Agradecer a la Dra. Patricia Grau, nuestra asesora metodológica, que siempre nos mantuvo motivadas a dar el 100% en cada capítulo de este trabajo. Ustedes fueron nuestra guía imprescindible en este proyecto.

Mi hermana, mi colega, mi compañera de tesis Arianna Medina, gracias, por tu apoyo incondicional, porque desde el momento que decidimos realizar este proyecto ambas nos comprometimos, nos hemos apoyado mutuamente, hemos dado todo de nosotras para hacer un excelente trabajo, y aunque se presentaron dificultades en el camino y tuvimos que cambiar de dirección, siempre te mantuviste positiva, siempre queriendo dar lo mejor de ti. Estoy muy agradecida y feliz de que hayamos formado un equipo juntas, con tanta conexión, mismos valores y el mismo sentido de responsabilidad y superación, esto fue lo que hizo que este camino fuera más llevadero y que a pesar de lo complejo que fue hayamos disfrutado cada capítulo juntas. ¡Este logro es de ambas!

A mis excelentes compañeras de carrera, Angie Ramos, Lorena Álvarez, Judith Toribio, Ana Corcino y Carmen López, chicas gracias, por estar presente en momentos de felicidad, de mucho estrés de clínica y trabajos, hemos atesorado muchos momentos juntas, y sobre todo gracias porque nos hemos mantenido unidas con el mismo amor después de tanto tiempo.

Al Departamento de Odontología del Centro de Diagnósticos y Especialidades Vista del Jardín y la Dra. Saribelys Acevedo, por permitirme formar parte de su institución y desarrollar la base de todos los conocimientos que he obtenido hasta hoy en día.

A mis colegas mentores, que me enseñaron lo hermosa que esta profesión, el sentido de servicio en conjunto con la ética profesional, la, la Dra. Sabrina Pérez, el Dr. Benjamín De La Cruz, la Dra. Lineth Quetz, la Dra. Wendy Díaz, la Dra. Brendaliz Ceballos, la Dra. Silveliza Villamil, la Dra. Nayila Gil, el Dr. Orlando Gesualdo, el Dr. David Echavarría, la Dra. Marinerva Contreras. Gracias por permitirme aprender de sus conocimientos y experiencias y sembrar una semilla de amor en mí por esta profesión.

Concluir dando las gracias a Dios nuevamente porque estuvo conmigo siempre, fui muy bendecida desde que este camino comenzó, y Él ha ido colocando cada cosa en su lugar, y a pesar de algunos contratiempos que surgieron en el camino siempre vi Su mano obrar en favor de mí.

*Aguardo con mi corazón sereno el camino que Dios ha preparado para mí.*

Jayla Beatriz Salas Acevedo

## RESUMEN

Objetivo: El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de literatura del Liquen Plano Oral (LPO) y signo clínico de Gingivitis Descamativa Crónica (GDC) como manifestación clínica inicial en mucosa oral. Metodología: Para la realización de esta revisión se consultaron las siguientes bases de datos: Pubmed medline, EBSCO, Scielo, Medscape; con un tiempo de revisión de cuatro meses cuyo enfoque está basado en la etiología, patogénesis del LPO, factores predisponentes, variantes clínicas que presenta el mismo potencial de malignización de dicha entidad, signo clínico de GDC, así como también la microbiota relacionada al LPO, grupos de edad y género con mayor predisposición a presentar dicha entidad con su signo clínico. Resultados: Diversos autores concuerdan con que existe una descripción de una microbiota muy diversa y variada característica del LPO con su signo clínico de GDC, con una alta gama de microorganismos bacterianos, virales y fúngicos destacándose *Prevotella*, *Bacillus* y *F. nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Neisseria mucosa*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, Virus del Papiloma Humano, Virus de Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus del Herpes Simple, Virus Epstein-Barr, *Cándida*, *Sclerotiniaceae*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*. Conclusión: El LPO con signo clínico de GDC comparten una relación a nivel mecanismos tanto inmuno-inflamatorios como microbiológicos de gran impacto. La presencia de este signo clínico provoca dificultad en poder mantener una higiene bucal adecuada debido a la sintomatología dolorosa que se presenta clínicamente; dando como resultado la acumulación del biofilm oral, compuesto de microorganismos capaces de exacerbar una respuesta inmune en los pacientes.

Palabras claves: Liquen Plano Oral, microbiota, Gingivitis Descamativa Crónica, etiología, factores predisponentes.

## **ABSTRACT**

**Objective:** The aim of the present study was to carry out a literature review of Oral Lichen Planus (OLP) and clinical sign of Chronic Desquamative Gingivitis (CDG) as an initial clinical manifestation in the oral mucosa. **Methodology:** To conduct this literature review, the following databases were consulted: Pubmed medline, EBSCO, Scielo, Medscape; with a review in a four month period whose approach was based on the etiology and pathogenesis of the OLP, predisposing factors, clinical types, malignant transformation potential, CDG as a clinical sign, as well as the microbiota related to the OLP, age group and gender with greater predisposition. **Results:** Several authors agreed that there is a description of diverse microbiota characteristic of OLP, with its clinical sign as CDG, with a wide range of bacterial, viral and fungal microorganisms, such as *Prevotella*, *Bacillus* and *F. nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Neisseria mucosa*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, Human Papillomavirus, Hepatitis C virus, HIV, Herpes Simplex virus, Epstein-Barr virus, *Candida*, *Sclerotiniaceae*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*. **Conclusion:** OLP with clinical sign CDG share a relationship at the level of both immuno-inflammatory and microbiological mechanisms of great impact. The presence of this clinical sign causes difficulty in maintaining adequate oral hygiene due to the painful symptoms that appear clinically; resulting in the accumulation of oral biofilm, composed of microorganisms capable of exacerbating an immune response in these patients.

**Key words:** Oral Lichen Planus, microbiota, Chronic Desquamative Gingivitis, etiology, predisposing factors.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | 16 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                                     | 19 |
| 3. OBJETIVOS.....  | 21 |
| 3.1 GENERAL.....   | 21 |
| 3.2 ESPECÍFICOS.....   | 21 |
| 4. MARCO TEÓRICO.....  | 22 |
| 4.1 ANTECEDENTES.....  | 22 |
| 4.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA.....                                     | 26 |
| 4.2.1 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA FÚNGICA.....    | 26 |
| 4.2.2 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA BACTERIANA..... | 29 |
| 4.2.3 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA VIRAL.....      | 33 |
| 5. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....   | 38 |
| 6. DISCUSIÓN.....  | 39 |
| 7. CONCLUSIÓN.....   | 47 |
| 8. RECOMENDACIONES.....  | 49 |
| 9. PROSPECTIVA.....  | 50 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                    | 51 |

## 1. INTRODUCCIÓN

El LPO es una de las enfermedades mucocutáneas más comunes que presenta manifestaciones clínicas en la cavidad bucal. <sup>1</sup> El LPO afecta el 1-2% de la población, en la cual suele tener mayor incidencia el género femenino, presentándose en la tercera edad, entre los 40-80 años de vida.<sup>2-3</sup> Estudios previos describen que el LPO es una enfermedad autoinmune inducida por la disfunción de las células T. <sup>4</sup>

Existen diferentes variantes clínicas del LPO, tales como el patrón atrófico/erosivo, ulcerativo y reticular. Dependiendo el patrón de LPO serán las características clínicas presentes, siendo estas variables desde presentarse únicamente la lesión sin sintomatología hasta presentar sintomatología dolorosa y necesitar un acompañamiento terapéutico con la misma. <sup>5-6</sup>

Un aspecto importante a mencionar en el LPO es el grado de malignización en la variante erosiva. Un meta análisis reciente demostró que el 1.1% de las lesiones LPO tienen un progreso a malignizarse con una mayor incidencia en fumadores, consumidores de alcohol y en aquellos infectado con el virus de la hepatitis C. <sup>7-8</sup>

A pesar de numerosas publicaciones que evalúan el origen LPO y el mecanismo de desarrollo, su etiología sigue siendo controversial y la patogénesis de esta enfermedad aún necesita más investigaciones. Se han implicado varios factores internos y externos, como las inmunodeficiencias y la infección microbiana.<sup>9</sup>

Es importante destacar que esta entidad se caracteriza por alternar períodos de remisiones y exacerbaciones, cuyas exacerbaciones pueden estar asociadas a factores como el estrés, algunas enfermedades asociadas a esta o factores microbiológicos que puedan alterar la sintomatología de esta. <sup>10</sup>

Es reconocido que el LPO se puede manifestar con signo clínico de GDC <sup>11</sup>, y esta no es más que una afección clínica periodontal no asociada con la biofilm, que generalmente se observa en un grupo de pacientes que presentan enfermedades autoinmunes como lo es esta entidad.<sup>12</sup>

Sin embargo, se han realizado una diversa cantidad de estudios en el que dan a conocer que el factor microbiológico juega un papel de alta incidencia en que se pueda manifestar este signo clínico, este último siendo un factor externo a la etiología del mismo. De la microbiota estudiada presente en pacientes con LPO y signo clínico de GDC se encuentra el factor viral, factor bacteriano y factor fúngico, los mismos serán luego estudiados.<sup>11-15</sup>

El protocolo de revisión de literatura de este trabajo final de grado está dividido en capítulos para su mayor entendimiento, iniciando con la introducción y planteamiento del problema donde se exponen las preguntas que serán contestadas en la conclusión, siendo estos el capítulo 1 y 2. Así mismo se enumeran en el capítulo 3 los objetivos que se pretenden comprobar.

El capítulo 4 corresponde a la sustentación teórica que abarca desde los antecedentes históricos del LPO, etiopatogenia, manifestaciones clínicas y variantes, hasta los artículos donde se describen la microbiota estudiada en pacientes que presentan dicha entidad con signo clínico de GDC. El capítulo 5 corresponde a los aspectos metodológicos de esta revisión, así como las técnicas y fuentes de obtención de artículos y documentos relacionados al tema, el capítulo 6 es la discusión de la revisión realizada, el capítulo 7 conforma las conclusiones sugeridas al mismo, y los capítulos 8 y 9 suponen las recomendaciones y prospectivas de este tema.

Esto supone que el objetivo de esta revisión de literatura es analizar la relación microbiológica del LPO y signo clínico de GDC como manifestación clínica inicial en mucosa oral, teniendo en cuenta la importancia de dar a conocer los distintos microorganismos que colonizan esta entidad para así poder diagnosticar con más certeza a este tipo de pacientes y llevar a cabo un plan de tratamiento con mayor eficacia hacia los mismos.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LPO representa una enfermedad mucocutánea crónica que se clasifica como un desorden potencialmente maligno de la mucosa bucal. Las lesiones en la mucosa oral pueden tener diferentes localizaciones anatómicas como en los carrillos, el dorso y el borde lateral de la lengua, las encías, el paladar y los labios, de ocurrencia bilateral. En la cavidad oral se distinguen los patrones: reticular, en placa, atrófica, erosiva, papular y ampollar de LPO que pueden manifestarse simultáneamente: el patrón reticular se caracteriza por la presencia de las denominadas estrías de Wickham y el patrón atrófico-erosivo, que consiste en zonas de mucosa atrófica, siendo este el patrón con mayor potencial de malignización a nivel oral, siendo el reticular el más frecuente.

La etiología del LPO es debida a una disregulación de linfocitos T, sin embargo agentes infecciosos pueden contribuir a agravar la clínica de estos pacientes. Los pacientes con LPO tienen la peculiaridad de presentar como manifestación clínica con afección en la encía, lo que se conoce como signo clínico de GDC, una alteración gingival no asociada a biofilm que suele alojarse en la encía insertada siendo dolorosa para el paciente.

Diferenciar entre las distintas entidades orales de origen inmunológico que se manifiestan como GDC tales como: Pénfigo Vulgar, Penfigoide de las mucosas, Lupus eritematoso y Psoriasis, es de gran importancia debido a que aunque comparten una apariencia clínica similar, el diagnóstico, el manejo terapéutico y el pronóstico son diferentes.

La importancia de este estudio radica de primera instancia en dar a conocer este desorden potencialmente maligno que puede transformarse en cáncer, específicamente la variante erosivo, por otra parte radica en los factores

asociados clínicamente que son agravantes de la entidad, como son virus, destacándose el virus del Papiloma Humano, Virus Hepatitis C y por último analizar la microbiota se encuentra en pacientes con LPO con signo clínico de GDC, como manifestación inicial en mucosa oral.

1-¿Cuáles son las variantes clínicas de LPO más frecuentes que se pueden presentar en la cavidad bucal?

2-¿Cuáles grupos etarios son más frecuentemente afectados con LPO?

3-¿Cuál es el género más predominante a presentar esta entidad?

4-¿Cuáles microorganismos predominan en pacientes con signo clínico de GDC asociada a LPO?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la relación microbiológica del Liquen Plano Oral (LPO) y signo clínico de Gingivitis Descamativa Crónica (GDC) como manifestación clínica inicial en mucosa oral.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los microorganismos que predominan con relación al LPO.
2. Analizar las variantes clínicas más frecuentes de LPO.
3. Establecer el grupo de edad con mayor predisposición a presentar signo clínico de GDC asociada a LPO.
4. Determinar el género predominante en relación con LPO y signo clínico de GDC.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1 ANTECEDENTES**

El LPO es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, en la que hay una actividad de los linfocitos T en contra de las células basales del epitelio de la mucosa bucal. Esta enfermedad cobra importancia debido a que se considera un desorden potencialmente maligno, es susceptible a sufrir transformación maligna si no es diagnosticada y tratada inicialmente, puede presentarse sin sintomatología, aunque también puede presentarse sintomatología dolorosa estando acompañada de sensación de ardor, prurito entre otras. El LPO puede presentarse clínicamente de 6 formas diferentes: reticular, en placa, atrófica, erosiva, papular y ampollar.<sup>16</sup>

La variante reticular suele ser en su mayoría asintomática y afecta bilateralmente la zona posterior de la mucosa bucal; de igual modo pueden verse afectados el borde lateral y dorsal de la lengua, el paladar, el borde bermellón del labio y la encía. Clínicamente se caracteriza por un patrón de líneas blancas, ramificadas y entrelazadas denominadas como estrías de Wickham.<sup>17</sup>

La variante erosiva, a diferencia de la reticular, es dolorosa y puede llevar a deterioro de la zona afectada. Consiste en zonas de mucosa atrófica o ulceraciones.<sup>18</sup> El LPO erosivo es poco frecuente y su presentación es generalmente en zonas de roce, como lo son: la lengua, encía, mucosa yugal y vestibular. Las lesiones erosivas son más significativas en los pacientes debido a que estas usualmente causan dolor en la boca y dificultan la habilidad de comer y mantener una buena higiene oral.<sup>19</sup>

El mayor riesgo que existe en los pacientes diagnosticados con LPO variante erosiva es la evolución maligna de sus lesiones.<sup>19</sup> La frecuencia estimada de este suceso varía del 1 al 5% de los casos.<sup>20</sup>

Asensi et al <sup>21</sup>., documentaron que un porcentaje de lesiones diagnosticadas de LPO (1.5%) sufren una transformación maligna desarrollando carcinoma oral de células escamosas (COCE). Esta malignización presenta una mayor incidencia en pacientes del sexo femenino. También se presenta una relación con el hábito tabáquico y alcohólico.

En cuanto a la edad de aparición, aunque puede presentarse a cualquier edad, la inmensa mayoría de los pacientes se sitúan entre la cuarta y séptima décadas de la vida, con una edad media de 50 a 55 años, aunque puede aparecer en niños y ancianos.<sup>16</sup>

Entre los factores etiológicos se ha mencionado a infecciones virales (Hepatitis C), medicamentos, alérgenos de contacto, neoplasias y estrés. Numerosas investigaciones identifican y cuantifican los niveles de estrés, ansiedad y depresión en pacientes portadores de estas alteraciones, mediante diversos test psicométricos, tales como el de Catell 16 PF y Test de Hamilton y el cuestionario de ansiedad de Spielberger, entre otros.<sup>16</sup>

Se cree que la relación entre el LPO y la presencia de anticuerpos al virus de la hepatitis C (VHC), es una asociación muy variable que oscila desde 6% a 62%, aunque también se reportan estudios, en los que no se evidencia ninguna conexión entre ambas enfermedades.<sup>16</sup>

Para el diagnóstico del LPO es necesario hacer una correlación las características clínicas e histopatológicas obtenidas.<sup>22</sup>

Para el diagnóstico clínico presuntivo, se realiza un diagnóstico diferencial teniendo en cuenta la variante clínica, de manera que, si es reticular, se debe incluir la Candidiasis Hiperplásica, las quemaduras químicas, la Leucoplasia, el Lupus Eritematoso y Nevus esponjoso blanco esponjoso. Si el patrón es atrófico o erosivo, se debe diferenciar del pénfigo, el penfigoide benigno mucoso, la eritroplasia o eritroleucoplasia, por lo que resulta necesaria la realización de una biopsia con su correspondiente estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo.<sup>22</sup>

Histopatológicamente, se caracteriza por diferentes grados de ortoqueratosis y paraqueratosis que se presentan en la superficie epitelial dependiendo del sitio donde se tomó la biopsia; el espesor del estrato espinoso puede variar, los mamelones epiteliales pueden tener la apariencia de "dientes de sierra". De igual modo es característico presentarse un infiltrado linfocítico en banda.<sup>17</sup>

Para el tratamiento de LPO, suele emplearse el uso esteroides locales tales como: triamcinolona al 0,5%, el clobetasol o betametasona, especialmente con corticoides de uso local.<sup>22</sup>

La GDC es considerada un signo clínico de diferentes trastornos sistémicos, entre ellos otras enfermedades de origen inmunológico tales como penfigoide, pénfigo vulgar, eritema multiforme, deficiencias nutricionales o estrogénicas, envejecimiento, desequilibrios metabólicos, estrés y componentes inmunopatológicos.<sup>23</sup>

Se caracteriza por enrojecimiento intenso y descamación gingival, con zonas ulceradas, dolor, ardor, sangrado e hipersensibilidad. Se plantea que la descamación y el eritema gingival son unas de las primeras apariencias clínicas del signo de GDC localizadas en la encía marginal extendiéndose a la mucosa alveolar, palatina, yugal, lingual y labial.<sup>24</sup>

De acuerdo a las características clínicas presentes, pueden clasificarse en dos grupos:

Leve: manifestación aguda, se caracteriza por presentar eritema sin ulceración, ocurre en una respuesta a una reacción alérgica o hipersensibilidad a un producto odontológico.<sup>25</sup>

Severa: en respuesta de diferentes enfermedades autoinmunes y a diferencia de la manifestación leve, esta si presenta eritema y ulceración afectando la encía libre y adherida.<sup>25</sup>

Según la Academia Americana de Periodontología, esta enfermedad se incluye como manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas y a la vez la subdivide en desórdenes mucocutáneos y reacciones alérgicas.<sup>24</sup>

Es necesario una correcta anamnesis de tal forma que se pueda identificar el/los factores desencadenantes. Los datos acerca de los síntomas relacionados con esta afección, así como los antecedentes (comienzo de la lesión, hábitos que la exacerban, entre otros) representan los fundamentos para un examen preciso.<sup>25</sup>

El pronóstico de este signo clínico es reservado y está determinado por la enfermedad que está provocando dicha manifestación. La realización de un adecuado diagnóstico, con correcta pertinencia, favorece el establecimiento de

un tratamiento oportuno y, con ello, un mejor pronóstico; siempre en dependencia de la implicación de la condición sistémica generadora de la alteración patológica. El control de los irritantes locales ayuda a prevenir la inflamación secundaria.<sup>23</sup>

## 4.2 REVISIÓN DE LITERATURA

Rodríguez et al <sup>26</sup>., realizaron un reporte de caso de una paciente que acude a la clínica odontológica por sintomatología que clínicamente es característica de la GDC y luego de un diagnóstico patológico se confirma que presenta LPO, siendo clínicamente prevalente la variante clínica reticular; los mismos consideran que la GDC es una condición, no siendo considerada como una patología distinta sino más bien un signo clínico común entre otras enfermedades autoinmunes.

Tejedor et al <sup>27</sup>., realizaron un estudio de tipo experimental en el que analizaron el estado periodontal en 22 pacientes con enfermedades liquenoides orales de tipo ulcerativas, en el que reiteran que de los patrones de presentación de LPO, el que presenta mayor agresividad y por lo mismo sintomatología importante es el patrón erosivo-ulcerativo. Destacan de igual manera que la localización más habitual de este tipo de patrón es en la encía adoptando una caracterización clínica denominada GDC.

Se debe tener en cuenta que aunque el LPO es una entidad autoinmune existe una predisposición microbiológica importante en la cavidad bucal que exacerba la posibilidad de presentar signos clínicos característicos como lo es la GDC.<sup>27</sup>

### 4.2.1 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA FÚNGICA

Diversos estudios, señalaron que existen factores que pueden agravar las lesiones liquenoides, dentro de estas están la acumulación de placa bacteriana como consecuencia de la mala higiene bucal que actúa desfavorablemente en el desarrollo del LPO. Dentro de los resultados obtenidos en el estudio señalaron que dentro del estudio microbiológico para levaduras del género *Cándida*, fue positivo en 18 pacientes, es decir un 81.80% de los casos.<sup>27</sup>

Dado a conocer estos resultados, Jainkittirong et al <sup>28.</sup>, coinciden en el papel etiopatogénico de la *Cándida* y el LPO, incluso en situación de lesiones agresivas como las ulcerativas, sin embargo, no han podido reconocer la relación de la *Cándida* con la existencia de GDC, no descartando el papel de la higiene bucal en esta manifestación clínica.

Arora et al <sup>29.</sup>, realizaron un estudio acerca del aspecto microbiológico del LPO, en el que resaltan la relación de la *Cándida* con la entidad; destacando que entre los pacientes con LPO, no se observó una diferencia significativa en la colonización de especies de *Cándida* entre los patrones erosivos y no erosivos. Se ha demostrado de igual manera que la terapia de corticoesteroides tópicos, utilizada comúnmente para tratar el LPO puede incrementar la incidencia de infecciones por hongos y secundario a esto una candidiasis <sup>30,31</sup>.

También dieron a conocer que la especie más común encontrada es la *C. albicans*, así como también se han encontrado otras especies en menor porcentaje como son *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. fukuyamaensis*, *C. parapsilosis* y *C. dubliniensis.*, así como también reconocieron que la sintomatología de este microorganismo puede exacerbar la sintomatología del LPO <sup>32</sup>; en su estudio reconocieron que la localización de la *Cándida* estuvo centrada en la mucosa, saliva y enjuague bucal más no en tejidos con presencia de LPO, por lo que se

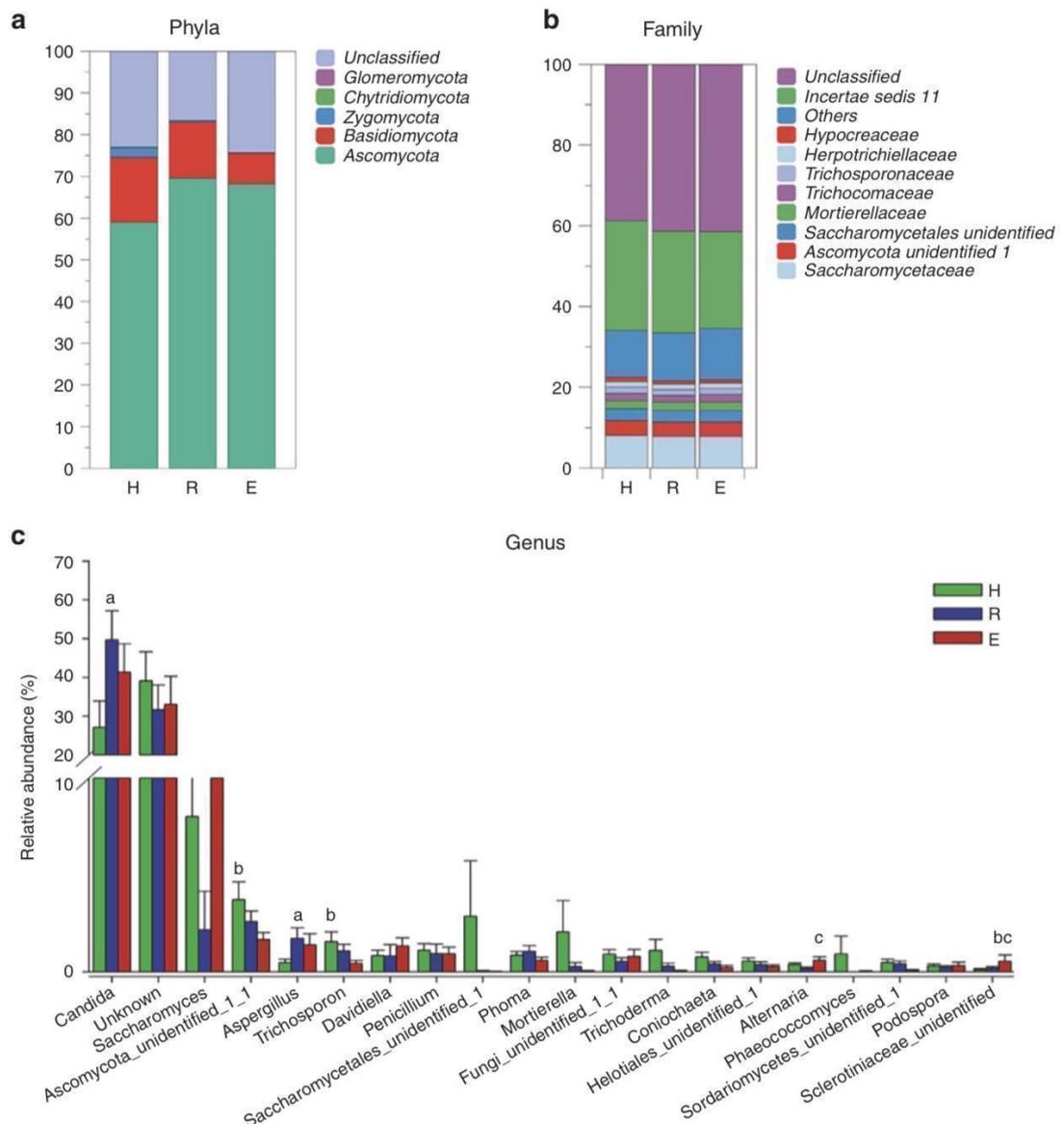
necesita más estudios para caracterizar las comunidades fúngicas asociadas con LPO no solo en la superficie de la mucosa sino también dentro de los tejidos

33.

Li et al <sup>15</sup>., destacan en su estudio la composición de la comunidad fúngica, la misma se analizó a diferentes niveles taxonómicos. Se observaron patrones significativamente diferentes: *Ascomycota* (59.03% en individuos sanos, 69.58% en LPO reticular y 68.22% en LPO erosiva) y *Basidiomycota* (15.62%, 13.46% y 7.33%, respectivamente; Fig. 2a). El *phylum Ascomycota* mostró una mayor abundancia en los grupos LPO reticulares y erosivos, mientras que la abundancia de *Basidiomycota* fue menor en los grupos LPO en comparación con los controles sanos. A nivel familiar, había 11 familias fúngicas para las cuales no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con LPO y los individuos sanos (Fig. 2b).

A nivel de género, se detectaron un total de 280 géneros. Entre ellos, 126 géneros sólo estaban presentes en un individuo. Las abundancias de varios géneros fueron significativamente diferentes entre los grupos (Fig. 2c). Las abundancias relativas de *Cándida* y *Aspergillus* aumentaron significativamente en el grupo LPO reticular en comparación con las observadas en los sujetos sanos. En contraste, *Ascomycota* y *Trichosporon* fueron notablemente más abundantes en los sujetos sanos que en aquellos con LPO erosiva. Además, se observaron niveles significativamente más altos de *Alternaria* y *Sclerotiniaceae* no identificados en el grupo LPO erosivo en comparación con el grupo LPO reticular.

Fig. 2. Abundancia relativa de hongos, familia y géneros predominantes ( $P > 0.1$ ) entre los grupos de sujetos sanos (H) LPO reticular (R), LPO erosivo (E). b Nivel familiar c Comparación de los 20 principales géneros abundantes.



Fuente: Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *International Journal of Oral Science*. 2019; 11:13.

#### 4.2.2 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA BACTERIANA

También se dió a conocer la relación microbiológica de diversas bacterias con el LPO. Kazanowska et al<sup>34</sup>., analizaron en su estudio, la relación del *Helicobacter Pylori* en zonas con presencia de LPO, específicamente su ADN; además de que este microorganismo ha sido encontrado en la placa supragingival, placa subgingival y saliva de diversas cavidades estudiadas.

Diversos estudios coinciden en que para poder demostrar la relación del *Helicobacter Pylori* en pacientes con LPO, se tuvo que realizar la prueba Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), dando resultados similares en ambos estudios realizados; los dos concuerdan en que existe un factor predisponente a la aparición de esta bacteria, y es la placa bacteriana precedida de una mala higiene bucal.<sup>34-36</sup>

Boernstein et al <sup>35.</sup>, realizaron un estudio en el que compararon 74 especies de bacterias en un grupo de pacientes con lesiones de LPO asintomático y otros sin lesión de LPO, utilizando el método de hibridación de ADN. En el estudio reportaron la colonización de estas especies en lesiones de LPO: *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens*, *Lactobacillus crispatus*, *Mobiluncus curtisii*, *Neisseria mucosa*, *Prevotella bivia*, *P. intermedia*, y *Streptococcus agalactiae*.

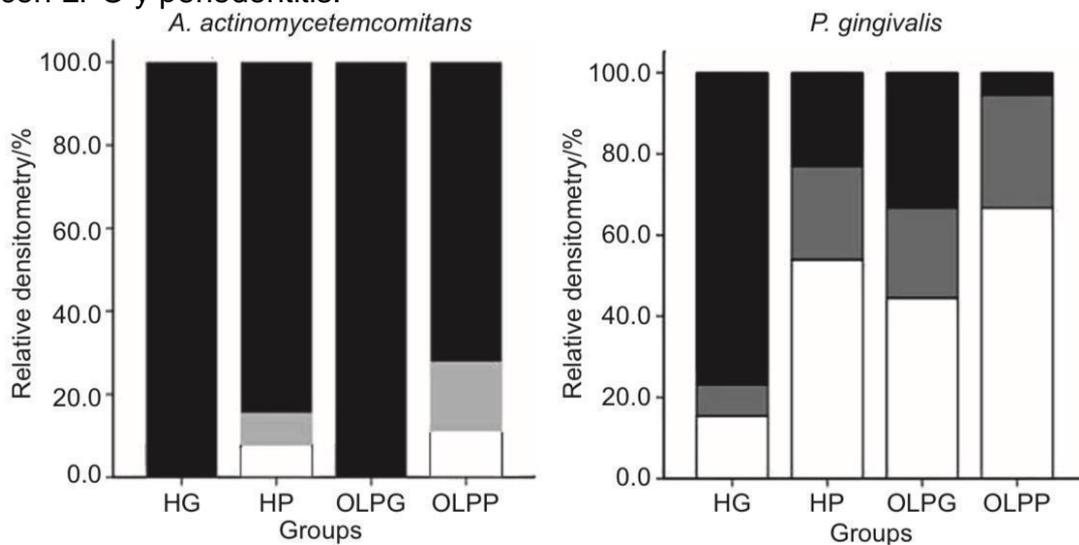
Del mismo modo, Ertrugul et al <sup>36.</sup>, estudiaron la prevalencia de microorganismos periodontopatógenos en pacientes con afecciones periodontales y LPO. Destacan que estudios que han investigado el estatus periodontal de pacientes con LPO indican que factores locales como son placa y cálculo dental impactan el crecimiento de lesiones dermatológicas en tejidos orales y lesiones puedan tener forma erosiva en regiones donde estos irritantes locales están en mayor proporción <sup>37-39</sup>.

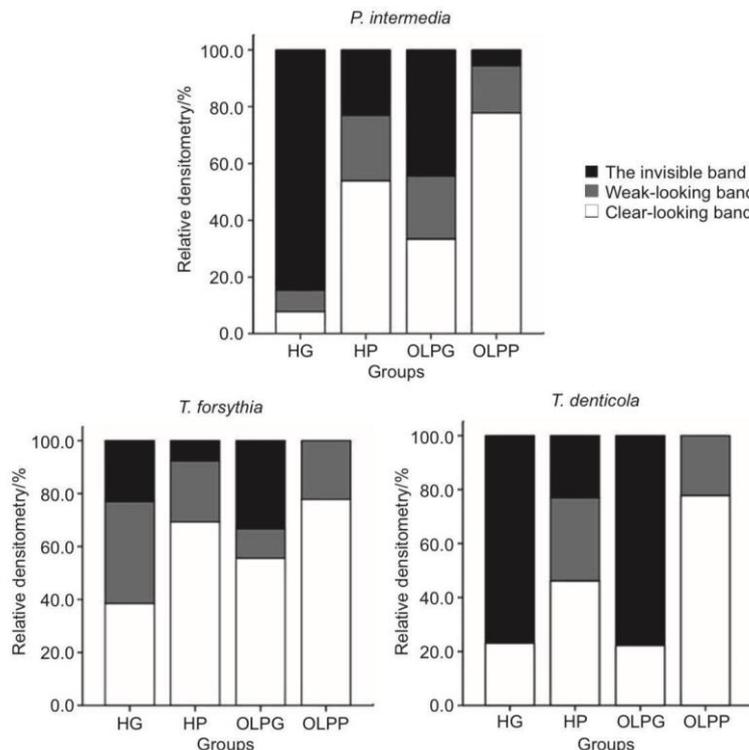
Un estudio realizado en Italia demostró el papel de la Doxiciclina como antibiótico tópico para reducir el signo clínico de GDC en pacientes que presentan LPO; reconociendo que este antibiótico ataca bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, las cuales pueden localizarse dentro del grupo de las bacterias

periodontopatógenas encontradas en pacientes con LPO además del efecto inmunomodulador que produce en estos microorganismos <sup>40</sup>.

Ertrugul et al <sup>36</sup>., investigaron la prevalencia de cinco especies bacterianas periodontopatógenas en muestras de placa subgingival obtenidas de pacientes con LPO y sujetos sanos mediante un método basado en PCR, específicamente el múltiple. Los mismos informaron una mayor prevalencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* y *Treponema denticola* en pacientes con LPO y propusieron funciones directas o indirectas de la bacteria periodontal patógena como factores irritantes locales en la etiología del LPO.

Figs.1-2. Carga semicuantitativa de microorganismos periodontopatógenos en pacientes sanos sin LPO y gingivitis, con LPO y gingivitis, sin LPO y periodontitis y con LPO y periodontitis.





Extraído de: Ertugrul AS, Arslan U, Dursun R, Hakki SS. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. Int J Oral Sci. 2013;5(2):92-97.

Las lesiones orales en pacientes con LPO pueden provocar sangrado y pueden ser dolorosas. Debido a los síntomas de las lesiones LPO, los pacientes no pueden realizar adecuadamente sus hábitos de higiene bucal. Por lo tanto, las enfermedades periodontales progresan más severamente en pacientes con LPO. La gravedad de la enfermedad periodontal aumenta con el aumento de los síntomas de la lesión LPO, y esto a su vez puede conducir a un aumento en la cantidad de microorganismos <sup>36</sup>.

Mizuki et al <sup>41</sup>., reportaron en un estudio en el cual *Mycoplasma salivarium* se detectó en 58.5% de los tejidos con LPO por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo contra *M. salivarium*. Las bacterias se localizan intracelularmente en células epiteliales, aunque la localización intra o extracelular en la lámina propia no fue clara. Se detectaron especies de *Mycoplasma*, incluido *M. salivarium*, entre la microbiota de la mucosa bucal analizada, aunque no hubo diferencias

en la abundancia relativa entre los grupos control y LPO. Por lo que debe verificarse si *M. salivarium* desencadena una respuesta específica de células T en las lesiones LPO.

Aunque se detectó una secuencia de ARNr 16S eubacteriana en el 100% de los tejidos LPO, no está claro si pertenece a una sola especie bacteriana. *M. salivarium* se detectó en 58.5% de los casos de LPO <sup>42</sup>. Estos hallazgos indican que aún no se ha identificado un único factor microbiano responsable de todos los casos de LPO. Por supuesto, como se observa en el ejemplo de la neumonía, una enfermedad única puede ser causada por diferentes microorganismos <sup>41</sup>.

#### 4.2.3 RELACIÓN DEL LIQUEN PLANO ORAL CON LA MICROBIOTA VIRAL

De igual modo, también se han realizado estudios diversos acerca de la relación de diversos virus y el LPO así como su signo clínico de GDC. Se reporta asociación con infecciones virales (hepatitis C), medicamentos, alérgenos de contacto, neoplasias internas y estrés. Numerosos investigadores mencionan relación entre el LPO y la presencia de anticuerpos al virus de la hepatitis C (VHC), con una asociación muy variable que oscila desde 6% a 62%, aunque también se reportan estudios, en los que no se evidencia ninguna conexión entre ambas enfermedades <sup>43</sup>. Baek et al <sup>33</sup>., corroboran que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) causa diversas enfermedades hepáticas y extrahepáticas trastornos, y el LPO se sospecha como una de las manifestaciones extrahepáticas. Como mecanismo subyacente, se ha sugerido un papel directo de las células T específicas del VHC en el daño epitelial en las lesiones de LPO. La prevalencia del VHC en pacientes con LPO osciló entre 0% y 67.8%, lo que resultó en una prevalencia combinada de 16.3% <sup>44</sup>. Petti et al <sup>45</sup>., estimaron que la fracción de casos de LPO globales asociados con el VHC es de sólo 2.1%.

Campisi et al <sup>46</sup>., documentaron que la asociación entre LPO y la infección por VHC en las cohortes endémicas de VHC desapareció después de corregir terapéuticamente la entidad por rango de edad. En los tres metaanálisis, la edad no se corrigió adecuadamente; por lo tanto, el factor de edad debe considerarse más en el futuro. Por lo que hoy en día el LPO actualmente se clasifica como un trastorno extrahepático de infección por VHC con una asociación significativa pero débil. Aunque se ha informado de la presencia de formas genómicas y replicativas de ARN del VHC en las células epiteliales de la mucosa oral normal o en las lesiones LPO, la evidencia para apoyar el tropismo epitelial del VHC es insuficiente <sup>47</sup>.

Otro virus por destacar es el Virus del Papiloma Humano (VPH); Los virus del papiloma humano (VPH) pertenecen a la familia de los *papovaviridae*; son microorganismos pequeños, termoestables y resistentes al éter. La mayor parte de ellos son muy comunes, inofensivos, no cancerosos y fácilmente tratables; inertes en el medio extracelular y se reproducen solo en células vivas (huésped). Este agente infeccioso posee un ciclo de desarrollo lento, estimula la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN celular) y se replica dentro del núcleo; además, posee un marcado epiteliotropismo (preferencia por la mucosa bucal y piel), lo cual induce a lesiones hiperplásicas, tales como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas <sup>48</sup>.

Otros estudios destacan en su investigación que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es un epitelio oral y es un factor causal establecido para el carcinoma de células escamosas orofaríngeas. Desde el primer informe de detección de ADN de VPH en biopsias de LPO, muchos grupos han investigado la presencia de VPH en tejidos orales o células exfoliadas de pacientes con LPO

y sujetos de control por PCR, inmunohistoquímica o hibridación in situ, pero se han informado resultados contradictorios <sup>49,50</sup>.

Un metaanálisis reciente de 22 estudios de casos y controles concluyó que los pacientes con LPO tienen un riesgo significativamente mayor de infección por VPH que los controles sanos (35,09% frente a 7,77%, odds ratio [OR]: 6,83, intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,15 - 11,27), con la variación dependiendo de la geografía, los tipos clínicos de LPO y el genotipo del VPH. La prevalencia del VPH en pacientes con LPO varió de 2.7% a 100% según un estudio, y la prevalencia combinada fue de 35.09%<sup>51</sup>.

Hasta Marzo de 2013 se habían identificado más de 240 tipos de VPH <sup>52</sup>; y las lesiones bucales se incluyen en los siguientes: 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 y 57; sin embargo, el 13 y el 32 son exclusivos de la cavidad bucal. La mayoría son de bajo riesgo (no oncogénico) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos), tales como: 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian a leucoplasia y carcinoma de células escamosas (CCE); los cuales desde 1995 son considerados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS como carcinogénicos, sobre bases epidemiológicas y moleculares. La presencia del VPH-16 se asocia perceptiblemente tanto a leucoplasia bucal como a las lesiones de CCE, reportándose en la literatura según su ubicación, siendo la orofaringe la de mayor relevancia con 21 %-100 % de positividad, cavidad oral con 12 %-71 % y laringe 4 %-24 %; razón por la cual este virus constituye un factor predisponente en esta afección.<sup>53</sup>

El citado virus se ha detectado en lesiones benignas, potencialmente malignas y malignas de la cavidad bucal. Entre las primeras se incluyen: el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal, hiperplasia fibrosa, hiperplasia papilomatosa; las lesiones potencialmente malignas o malignas contienen: lesiones producidas por acción del tabaco, queratosis, queratoquiste odontogénico, ameloblastoma, liquen plano bucal, leucoplasia vellosa y carcinoma escamocelular. <sup>53-57</sup>

Estudios más actuales han encontrado subtipos VPH-16 y VPH-18 en las lesiones de LPO, siendo más frecuente que para los controles. También se ha observado una diferencia significativa de la presencia del virus VPH en las formas atrófico-erosivas comparada con las reticulares. <sup>58,59</sup>

Otro virus relacionado con la patogenia del LPO es el VIH. Se han encontrado pocos casos de LPO en pacientes con VIH y pero la mayoría de ellos podrían estar relacionados con los tratamientos que reciben, concretamente zidovudina y ketoconazol. En estos casos se puede hablar con mayor propiedad de reacciones liquenoides por fármacos que de lesiones por LPO asociadas al VIH. <sup>59,60</sup>

También se encuentra el Virus Herpes Simple tipo-1 (VHS-1), en el que estudios recientes muestran que el virus VHS-1 se ha encontrado ocasionalmente en lesiones de LPO, especialmente en algunos casos de las formas erosivas. No obstante, los resultados obtenidos no han sido estadísticamente significativos. Este bajo porcentaje de existencia de VHS-1 en las lesiones por LPO hace pensar que no existe correlación causal entre éste y el LPO, y que la presencia del virus es secundaria a la alteración local de la respuesta inmune <sup>61</sup>.

Varios grupos han investigado la posible asociación de LPO con el virus de Epstein-Barr (VEB), pero no han encontrado ninguna asociación <sup>62,63</sup>. En el estudio realizado por Yildirim et al <sup>61</sup>., se han encontrado resultados estadísticamente significativos respecto a la presencia del VEB en las lesiones del LPO que sugieren que éste podría tener un papel en la patogénesis del LPO. Sin embargo, no está tan claro que la presencia del virus pueda estar implicada en la patogenia del LPO o que sea secundaria a la alteración local de la respuesta inmune.

De igual manera, se han notificado ARNm codificados por citomegalovirus en el plasma de pacientes con LPO sin virus pero no han encontrado asociación. Recientemente, distintos perfiles de expresión de humanos roles conocidos de estos ARNm en la etiología de LPO <sup>64</sup>.

## **5. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

Este trabajo tipo revisión de literatura pretende hacer un recorrido por algunos aspectos básicos acerca de etiopatogenia del LPO, factores predisponentes, variantes clínicas que presenta el mismo, potencial de malignización de dicha entidad, signo clínico de GDC, así como también la microbiota relacionada al LPO, grupos de edad y género con mayor predisposición a presentar dicha entidad con su signo clínico.

Para su elaboración se partió de los conceptos presentados en el artículo realizado por Li et al acerca de la microbiología en la cavidad oral y de su influencia inmunológica y en el mismo se demuestra si este factor influye en la aparición del LPO.

Posteriormente, se hizo una búsqueda de literatura científica usando los términos (Liquen Plano Oral, microbiota, Gingivitis Descamativa Crónica, etiología, factores predisponentes.) en las bases de datos Pubmed medline, EBSCO, Scielo, Medscape; sin usar restricción de idioma o fecha de publicación.

Los artículos revisados se seleccionaron de acuerdo a la fuente de obtención de los mismos, reconociendo que se utilizaron artículos de fuentes primarias, indexadas por revistas de alto factor de impacto de menos de cinco años de publicación, al igual que se analizaron artículos de fuentes secundarias por medio a libros, artículos de revisión y documentos como tesis de grado; con la pertinencia para la explicación de los objetivos propuestos en el trabajo o los que estuvieran relacionados al mismo.

## 6. DISCUSIÓN

La etiopatogénesis del LPO ha sido un tema que ha conducido a diversas investigaciones, debido a que es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta diferentes variantes clínicas, las cuales presentan signos y sintomatología diversa; de igual forma la GDC se considera como el primer signo clínico de múltiples entidades inmunológicas de manifestación bucal, dentro de las cuales se destaca el LPO; por lo que diversos estudios realizados recientemente dan a conocer que la etiología microbiológica juega un papel importante en la respuesta inmune de esta entidad pudiendo influir en la etiopatogénesis de la lesión y por lo tanto de la manifestación clínica de esta entidad.<sup>65-69</sup>

Diversos autores <sup>66-69</sup> reconocen en sus estudios que la relación de la GDC con enfermedades inflamatorias autoinmunes como el LPO es tan amplia que pueden compartir mecanismos inmuno-inflamatorios en su patogénesis, reconociendo que este signo clínico puede empeorar indirectamente la acumulación de placa en los sitios afectados, ya que el dolor y el sangrado pueden dificultar la higiene bucal del paciente, lo que traerá consigo una acumulación del biofilm oral, compuesto de microorganismos capaces de exacerbar una respuesta inmune que activa mediadores inflamatorios como las citocinas.

En un estudio realizado por Wang et al <sup>65</sup>., en el cual investigaron la diferencia de los perfiles microbiológicos tanto en saliva como en tejidos de pacientes con LPO, afirmaron que estos perfiles son significativamente diferentes. Los tejidos en LPO contenían bacterias de la superficie de la mucosa. Ellos suponen que las bacterias en la superficie de la mucosa de los tejidos en LPO pueden pasar a

través del epitelio al tejido subepitelial, y con el tiempo, estas bacterias pueden convertirse en una comunidad bacteriana única. Este estudio demostró que las diferencias en la composición de las comunidades bacterianas podrían atribuirse a factores ambientales y susceptibilidad a enfermedades. La saliva puede experimentar un cambio de toda la microflora oral, que es susceptible a la influencia de la higiene oral y las enfermedades orales.

Baek y Choi <sup>33</sup>., concuerdan en su estudio una descripción de una microbiota muy diversa y variada característica del LPO. En este estudio se clasifican los microorganismos partiendo de su asociación a infección viral, infección bacteriana e infección fúngica. Incluyeron el Virus del Papiloma Humano y Hepatitis C como asociación a infecciones virales, de igual modo afirmaron que existe una mayor prevalencia de comunidades fúngicas entre estas *Cándida*, en pacientes con LPO que en pacientes sanos.

Según Li et al <sup>15</sup>., las variantes clínicas del LPO estudiadas que han tenido relación con la microbiota oral y sus manifestaciones clínicas son la variante reticular y la erosiva ; coincidiendo con Wang et al <sup>9</sup>., en el que estas variantes interaccionan dentro de una microflora salival variable que posee características asociadas a las manifestaciones clínicas de esta entidad.

Dichos estudios demuestran que cada una de las variantes presentan predominancia de microorganismos una frente a la otra a nivel de microbiota salival, destacando en la variante erosiva mayor frecuencia de microorganismos como *Porphyromonas*, *Veillonella parvula*, *Alternaria*, y en la variante reticular se da mayor frecuencia de microorganismos tales como *Aspergillus* y *Candida*.<sup>1,15</sup>

Sin embargo, estudios como el de He et al <sup>70</sup>., destacan que se han encontrado microorganismos en la mucosa bucal de pacientes con LPO, en sus variantes

erosiva y no-erosiva, concordando también con Du et al <sup>71</sup>., en el que también analizaron microorganismos encontrados en la mucosa bucal de pacientes con LPO tanto en su variante erosiva como en la variante reticular.

Del mismo modo, estos estudios concuerdan en la prevalencia de diversos microorganismos dependiendo de la variante del LPO que se presente; en las variantes erosiva y no-erosiva se puede encontrar microorganismos como *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, y en la variante reticular se puede encontrar microorganismos tales como *Prevotella*, *Bacillus* y *F. nucleatum*.<sup>70,71</sup>

Sin embargo, Choi et al <sup>42</sup>., afirman que tanto en la saliva como en los tejidos se encuentran diferentes especies microbianas no mencionadas en estudios anteriores, como: *Capnocytophaga*, *Gemella* en tejidos y *Escherichia–Shigella*, *Megasphaera* en saliva. Por otra parte, Carvalho et al <sup>72</sup>., concluyeron en su estudio que la microbiota del LPO puede relacionarse con la presencia de: *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* y *Neisseria mucosa*.

Con respecto a la variedad fúngica, Li et al <sup>15</sup>., sugiere que realizar los análisis de microbiomas serían importantes a fin de determinar el papel de la diversidad fúngica en la modulación de la inflamación de la mucosa oral, en su estudio reciente ha encontrado una diversidad fúngica reducida en pacientes con LPO en comparación con controles y correlaciones de una variedad de hongos.

Se debe reconocer que diversos estudios suponen resultados distintos a otros, y esto se debe a que no todos siguen la misma técnica de métodos de laboratorio no estandarizadas, análisis bioinformáticos, tales como extracción de ADN y amplificación con PCR, secuencia de Illumina, ensayo de citocinas, y por otra parte no presentan la misma selección de la muestra ni el tipo de población estudiada.<sup>1,15,42,70-73</sup>

Rams et al <sup>74</sup>. y Choi et al <sup>42</sup>., aseguran en su estudio que bacterias también fueron encontradas en tejidos de pacientes que no presentaban ulceración y tenían una lesión erosiva limitada. También evaluaron la microbiota de la mucosa, y encontraron una disminución en *Streptococcus*, que era el género más abundante en la mucosa oral de sujetos sanos, y un aumento en múltiples géneros menores y especies. Entre las 25 especies observadas en tejidos con LPO, nueve de ellas como *Fusobacterium nucleatum*, *Neisseria oralis*, *C. gingivalis*, *Leptotrichia hongkongensis*, *Eikenella corrodens*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *Centipeda periodontii* y *Selenomonas sputigena*, están asociadas con la gingivitis o periodontitis. Concluyeron que a pesar de no haber hecho una valoración periodontal en estos sujetos, por la gran cantidad de especies encontradas que se relacionan con gingivitis y periodontitis finalmente se asocia que los mismos no tenían una salud periodontal óptima.

Cuartas et al <sup>75</sup>., en su estudio presentaron más pacientes con LPO y variante reticular y menos pacientes que presentaban la variante erosiva/ulcerativa.

Sin embargo He et al <sup>70</sup>., aseguran que muy pocas diferencias han sido encontradas entre LPO erosivo y no erosivo, es decir con relación a las variantes, por lo que centraron la comparación microbiológica entre el grupo LPO y el grupo control. En su investigación mostraron que *g. Streptococcus* disminuyó significativamente en pacientes con LPO, mientras que tres géneros aumentaron significativamente, a saber: *g. Fusobacterium*, *g. Leptotrichia* y *g. Lautropia*, concordando estos resultados con los de Rams et al <sup>74</sup>., y Choi et al <sup>42</sup>.,

Regresando a las variantes clínicas del LPO, Guan- huan et al <sup>76</sup>., llevaron a cabo una investigación acerca de la relación del LPO con *F. nucleatum*, para el

cual evaluaron 10 sujetos con variante clínica reticular y 10 sujetos con variante clínica erosiva, sus resultados fueron los siguientes: el índice de Shannon mostró que el LPO erosivo cuenta con una mayor diversidad microbiológica comparado con LPO reticular y con el grupo control, contrarrestando lo mencionado en el estudio de He et al <sup>70.</sup>, Dentro de esta diversidad de especies se encontró la presencia de *Fusobacterium*, *Granulicatella*, y *F. nucleatum*, en LPO y sujetos control. Destacándose *F. nucleatum* con mayor prevalencia que las dos anteriormente mencionadas a partir de esto se evaluó que comparado con los sujetos control, LPO erosivo, *F. nucleatum* fue observado significativamente en la variante reticular de LPO. Concluyendo en su estudio que al LPO ser una enfermedad inflamatoria crónica y no infecciosa, *F. nucleatum* pudiera estar asociada a la inflamación crónica de LPO.

Aghbari et al <sup>7.</sup>, en el metaanálisis realizado acerca del potencial de malignización del LPO, documentaron en sus resultados que la variante erosiva está más asociada a malignizarse que las demás variantes. Los porcentajes reportados la colocan en primer lugar por 1.7%, quedando la variante atrófica en segundo lugar con un 1.3% y la variante reticular con un 0.1%.

Es importante destacar que estudios han demostrado la prevalencia de rango de edad de pacientes con presencia de LPO en sus variantes clínicas, con signo clínico de GDC. Wang et al <sup>9.</sup>, demuestran en su estudio que la prevalencia de edad oscila entre los 28-55 años de edad; sin embargo Yu et al <sup>77.</sup>, refieren un rango de edad entre los 17-65 años, lo que supone en este estudio una mayor posibilidad de aparición de esta entidad a temprana edad.

Otros autores como Mutafchieva et al y Shavit et al <sup>78,79.</sup>, confirman que LPO es una enfermedad mucocutánea inflamatoria que afecta el 1-2% de la población

en la que predomina el género femenino en un rango de edad de 40 años. Sin embargo, Rodrigues et al <sup>80,81</sup>., aseguran que puede iniciar a partir de los 30 años de edad, esta diferencia puede estar determinada por factores condicionantes de individuo tales como factores emocionales como estrés, ansiedad tales como hábitos de fumar.

De igual forma se destacan estudios como el de Boñar- Álvarez et al <sup>82</sup>., donde el objetivo del mismo era correlacionar los factores clínicos con los patológicos en una muestra de pacientes que presentaban LPO, en el cual luego de seleccionar y distribuir los mismos por edad y género se pudo concluir que el rango de edad de los pacientes que presentaban esta entidad data entre los 30-81 años, con una mediana de 57 años de edad. Sin embargo, Ashwin et al <sup>83</sup>., destacan en su estudio que la muestra data entre los 16-45 años, con una mediana de 35 años de edad.

Rezazadeh et al <sup>84</sup>., determinan en su estudio que el LPO tiene mayor predominancia entre la 5ta y 6ta década de vida, más sin embargo con su muestra de 40 pacientes dan a conocer que el rango de edad data entre 35-57 años de edad, lo que supone predomina entre la 3ra y 5ta década de vida.

Otros autores mencionan en sus estudios acerca de los factores predisponentes de potencial de malignización del LPO, que esta entidad afecta de 1-4% de la población mundial con mayor predilección de edad entre la 4ta década a la 8va década de vida. <sup>85,86</sup> Además otros estudios corroboran de igual forma que el rango de predominio de edad de pacientes con LPO específicamente con el signo clínico de GDC data a partir de la 4ta década de vida. <sup>87,88</sup>

Es importante destacar que autores como Tovío et al <sup>89</sup>., mencionan que el rango de edad aproximado de presentación del LPO es entre los 50-55 años de edad.

Sin embargo, otros estudios suponen que el rango es un poco más amplio, lo que significa que la aparición de esta entidad data a edades más tempranas; entre estos se encuentran el estudio realizado por Cheng et al <sup>3</sup>., en donde el rango de pacientes con mayor predominio según la edad data entre los 30-75 años, esto también se corrobora con el estudio realizado por Schmidt-Westhausen <sup>90</sup>., dónde determina el rango de edad entre los 30-60 años de vida. De igual forma estos mismos estudios demostraron que el género predominante en presentar esta entidad con su signo clínico es el género femenino, sin importar la variante clínica que se presente <sup>7,70-77</sup>. Esto fue corroborado por García-Pola et al <sup>91</sup>., en el que mediante un estudio constatan que el género predominante en presentar en la mayoría de los casos el signo clínico de GDC es el femenino, en edad avanzada y con frecuencia presentando la menopausia.

De igual forma otros estudios demuestran la prevalencia en que donde suponen que la prevalencia del LPO a nivel mundial data entre el 0.1% a 5%, con una incidencia de un 2.2%, donde el género con mayor predominio a presentar esta entidad es el femenino.<sup>3,92</sup> Otros estudios como el de Neville et al <sup>93</sup>., y Lavanya et al <sup>94</sup>., dan a conocer que el rango de prevalencia de aparición reportado es de 0.47% a 1.27% con una incidencia en el género femenino.

Olson et al <sup>95</sup>., determinan en su estudio que la prevalencia de aparición del LPO es de un 5% con mayor predilección en el género femenino en una proporción 2:1. De igual forma Reibel et al <sup>96</sup>., analizan que esta entidad tiene una prevalencia de un 1.27% con mayor frecuencia de aparición en el género femenino que en el masculino. Cruz et al <sup>97</sup>., de igual forma analizan en su estudio acerca del perfil metabólico de las variantes reticular y erosiva del LPO,

donde indican en su muestra que de los 16 pacientes 9 pertenecían al género femenino y los 7 restantes pertenecían al género masculino.

Urbizo <sup>98</sup> destaca en su estudio acerca del LPO y displasia epitelial, que la aparición de esta entidad es de predominancia en el género femenino entre un 60-70%. Esto también se corrobora con el estudio de Romano et al <sup>88</sup>., en que la muestra de estudio fue de 18 pacientes que presentaban LPO donde 13 pertenecían al género femenino.

Hijazi et al <sup>99</sup>., concluyen en su artículo que futuros estudios pudieran comparar grandes grupos de pacientes que representan diferentes etapas de la enfermedad, para poder revelar cambios específicos a nivel de los taxones que ayudarán al desarrollo de tratamientos dirigidos específicamente a microbiota.

Esta revisión de literatura se ha realizado con la finalidad de poder esclarecer los objetivos específicos trazados en el mismo y poder sustentar de manera científica el cumplimiento o no de la hipótesis principal, siendo estos datos obtenidos confirmación de que si se han realizado investigaciones respecto al tema.

## 7. CONCLUSIÓN

Según la revisión de literatura consultada se llega a las siguientes conclusiones:

- Las variantes clínicas de LPO más frecuentes que se pueden presentar en la cavidad bucal son la variante reticular y la variante erosiva.
- Los grupos etarios más frecuentemente afectados con LPO son adultos de la tercera edad, específicamente en una edad promedio de 60 años, aunque es de importancia destacar que puede aparecer en cualquier edad, entre rangos de 17 a 65 años.
- El género más predominante a presentar LPO con manifestación clínica de GDC, es el género femenino.
- La microbiota que predomina en pacientes que presentan esta entidad y dicho signo clínico se van a diferenciar por el tipo de variante de LPO que presenten:
  1. Si se presenta la variante reticular, los microorganismos con mayor predominio son: dentro de la familia bacteriana se destacan *Prevotella*, *Bacillus* y *F. nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Gemella*, *Escherichia-Shigella*, *Megasphaera*; dentro de la familia viral se destacan Virus del Papiloma Humano, en sus genotipos 16 y 18, Virus de Hepatitis C, VIH, Virus del Herpes Simple, Virus Epstein-Barr; y dentro de la familia micótica se destaca: *Cándida*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*.
  2. Si se presenta la variante erosiva, los microorganismos con mayor predominio son: dentro de la familia bacteriana se destacan *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Neisseria mucosa*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Veillonella parvula*, *Alternaria*, dentro de la familia viral se destacan al igual que en la variante reticular Virus del

Papiloma Humano, en sus genotipos 16 y 18, Virus de Hepatitis C, VIH, Virus del Herpes Simple, Virus Epstein-Barr; y dentro de la familia micótica se destaca *Sclerotiniaceae*, *Cándida*, *Ascomycota*, *Basidiomycota*.

## 8. RECOMENDACIONES

- El presente trabajo resalta la importancia del reconocimiento del signo clínico de GDC como primera manifestación bucal en entidades de origen inmunológico y en específico en el diagnóstico clínico de LPO; por ende es importante que los odontólogos puedan conocer de lo que es el LPO con manifestación clínica de GDC, ya que en la práctica clínica se podría presentar casos de pacientes con esta entidad, por lo que detectar, diagnosticar y tratar a tiempo siempre es la mejor opción.
- Este tema supone un aporte muy importante para la Odontología aplicada a nivel clínico, ya que se podría utilizar esta entidad con su signo clínico como un diagnóstico presuntivo o en el caso contrario un diagnóstico diferencial de diversas lesiones mucocutáneas que puedes aparecer en la cavidad bucal similares a este.
- Es relevante destacar que los pacientes con LPO y signo de GDC, presentan una sintomatología dolorosa que dificulta la adecuada higiene oral. De modo que se recomienda un seguimiento motivacional cercano que ofrezca al paciente las herramientas necesarias para mantener su salud bucal en estándares óptimos y que ese factor no sea un agravante más de su condición.

## **9. PROSPECTIVA**

Es importante destacar que sería de suma importancia y relevancia en el área de la Odontología llevar a cabo la investigación clínica/ recolección de datos de esta revisión de literatura, debido a que esta no se pudo realizar por motivos de la situación actual mundial que nos compete, por lo que este tema servirá de antesala para que futuros investigadores la pudieran llevar a cabo; de manera que se recomienda continuar realizando un estudio clínico/microbiológico/ patológico de esta entidad.

Dentro de los temas que pueden ser estudiados en un futuro a partir de esta revisión se encuentran:

- Identificar la etiología del LPO a partir de este tema de investigación.
- Realizar diagnóstico diferencial y excluir a otras enfermedades de origen inmunológico o mucocutáneas que se manifiesten de forma clínica similar.
- Evaluar las diversas técnicas de control e instrucción de higiene oral para los pacientes que presenten dicha entidad.
- Determinar diversos tratamientos para poder contrarrestar la sintomatología de esta entidad.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassol J, Rodríguez C, Rey M, Devesa A, Salas E, López J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(9) e938-e944.
2. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. 2017;30(1):54-67.
3. Cheng L, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Müller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 2016;122(3):332-354.
4. Chang J, Chiang P, Wang P, Wu C, Chen M, Sun A. Antigastric parietal cell and antithyroid autoantibodies in patients with desquamative gingivitis. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(4):307-312.
5. Chiang P, Chang J, Wang P, Wu H, Lu Y, Sun A. Oral lichen planus—differential diagnoses, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):756-765.
6. Georgher R, Ene D, Nicolae E, Mitran M, Musetescu A, Matei C, et al. Reflectometric analysis for identification of various pathological conditions associated with lichen planus. *Rev Chim*. 2017;68(5):1103–1108.
7. Aghbari M, Abushouk I, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed S, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92-102.

8. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu C, et al. Markers of oral lichen planus malignant transformation. *Dis markers*. 2018;2018:1-13 .
9. Wang K, Lu W, Tu Q, Ge Y, He J, Zhou Y, et al. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. *Sci Rep*. 2016;6:1-10.
10. Mutafchieva M, Draganova-Filipova M, Zagorchev I, Tomov G. Oral lichen planus – known and unknown: a review. *Folia Med (Plovdiv)* 2018;60(4):528-535.
11. Chitturi R, Devy A, Nirmal R, Sunsil M. Oral lichen planus: a review of etiopathogenesis, clinical, histological and treatment aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci*. 2014;2(5):1-5.
12. Martinez F. Desquamative gingivitis as a clinical sign of oral lichen planus: review of literature. *J Dent Health Oral Disord Ther*. 2018;9(5):443–445.
13. Kurago, Z. B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(1):72–80.
14. Duvallet C, Gibbons S. M., Gurry, T., Irizarry, R. A. & Alm, E. J. Meta-analysis of microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017; 8(1):1784.
15. Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *Intl J Oral Sci*. 2019; 11(13):1-10.
16. Pereda M, González Y, Torres L. Actualización sobre liquen plano bucal. *CCM*. 2016;20(3):539-555.

17. Sánchez F, Mecias L, Galván G, González J, García I. Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de literatura. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(4):424-430.
18. Palacios-Sánchez B, Cerero-Lapiedra R, Campo-Trapero J, Esparza Gómez GC. Alteraciones gingivales no relacionadas con placa. *RCOE* 2006;11(1):43-55.
19. Aguirre Urizar JM. Letter to the editor: oral lichenoid disease. A new classification proposal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(4):224.
20. Van der Meij EH, Mast H, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007;43(8):742-748.
21. Asensi E, Martínez S, Gómez K, Salas E, Debesa A, López J. Factores asociados a la malignización del liquen plano oral. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol.* 2019;35(3):131-137.
22. Filiu M, Pereira G, Heredia E, Ortiz B, Portuondo A. Manifestaciones bucales de liquen plano. *Medisan.* 2013;17(11):8023-8030.
23. Roldan S, Moncada C, Martinez M, Ortiz B, Mena A. Terapéutica holística en una paciente con gingivitis descamativa crónica. *Medisan.* 2015;19(3):428-432.
24. Mevil Y, Fundora D. Gingivitis descamativa crónica, en adulta mayor de 73 años. *GEROINFO.* 2018;13(1):1-11.
25. Pinilla C. Gingivitis Descamativa Crónica. [Tesis de Grado]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2012.

26. Rodrigues N, Ferreira F, Fontoura M, Coelho C. Gengivite Descamativa em paciente com Líquen Plano Oral: Relato de caso e conduta clínica. *Rev Pesq Saúd.* 2014;15(2):301-303.
27. Tejedor B, Larrea G, Cortés D., Echebarría M, Aguirre, J. Estado periodontal en pacientes con enfermedad liquenoide oral ulcerativa: análisis de 22 casos consecutivos. *Universidad del País Vasco/ EHU.* 2008;18(4):259-262.
28. Jainkittirong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanogovit P, Siriheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod .* 2007;104(1): 61-66.
29. Arora S, Verma M, Gupta SR, Urs AB, Dhakad MS, Kaur R. Phenotypic variability and therapeutic implications of Candida species in patients with oral lichen planus. *Biotech Histochem.* 2016;91(4):237-241.
30. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P, Wray D, Brennan M, Migliorati C, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:1-12.
31. Pereira S, Silva F, Gomes C, Rocha A, Stoianoff M, Gomez R. Kinetics of oral colonization by Candida spp. During topical corticotherapy for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2014; 43(8):570-575.
32. Masaki M, Sato T, Sugawara Y, Sasano T, Takahashi N. Detection and identification of non-Candida albicans species in human oral lichen planus. *Microbiol Immunol.* 2011;55(1):66-70.

33. Baek K, Choi Y. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus. School of Dentistry and Search Institute, Seoul National University. 2017; (1):4-13.
34. Kazanowska M, Dus I, Radwan M. The presence of Helicobacter Pylori in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24(1):18-23.
35. Bornstein MM, Hakimi B, Persson GR. Microbiological findings in subjects with asymptomatic oral lichen planus: a cross-sectional comparative study. *J Periodontol.* 2008;79(12):2347-2355.
36. Ertugrul AS, Arslan U, Dursun R, Hakki SS. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2013;5(2):92-97.
37. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(5):585–590.
38. Fluixa C, Bagan J, Milian M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999;5(4): 303–306.
39. Van der Waal I. Non-plaque related periodontal lesions. An overview of some common and uncommon lesions. *J Clin Periodontol* 1991;18(6): 436–440.
40. Corbone M, Avolio V, Cabras M, Carcieri P, Giacomo P, Broccoletti R. Role of Periodontal Therapy Plus Sodium Doxycycline in the Management of Desquamative Gingivitis: A Pilot Study. *Proceedings* 2019; 35:19.

41. Mizuki H, Abe R, Kogi S, Mikami T. Immunohistochemical detection of *Mycoplasma salivarium* in oral lichen planus tissue. *J Oral Pathol Med* (in press). 2017.
42. Choi YS, Kim Y, Yoon HJ, Baek K, Alam J, Kyung H, et al. The presence of bacteria within tissue provides insights into the pathogenesis of oral lichen planus. *Sci Rep*. 2016;6:1-13.
43. Fernández ME, Rodríguez I, Miranda J, Batista Z. Anticuerpos del virus de la hepatitis C en pacientes con liquen plano bucal. *Rev Habanera Cienc Méd*. 2011;10(2):173-181.
44. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016;61(3):282-287.
45. Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology*. 2011;99(2):168-178.
46. Campisi G, Fedele S, Russo L, Fede O, Arico P, Craxi A, et al. HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat*. 2004;11(5):465-470.
47. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Rocateello D, Antonelli A, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145-1160.

48. Estrada G, Márquez F, González E. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano. *Medisan*. 2013;17(5):784-791.
49. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):S12-S17.
50. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(5):380-386.
51. Ma J, Zhang J, Zhang Y, Lv T, Liu J. The magnitude of the association between human papillomavirus and oral lichen planus: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161339.
52. Richter L, Rensburg E, Heerden W, Boy S. Human papillomavirus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(9):555-559.
53. Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cáncer en una cohorte poblacional de hombres y mujeres con parejas registradas homosexuales. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):966-972.
54. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalencia de la infección por VPH entre hombres: revisión sistemática de la literatura. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1044-57.
55. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-9.

56. Greenblatt RJ. Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis y posible vacuna. *Clin Microbiol Newsletter*. 2005;27(18):139-45.
57. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S3/1-10.
58. Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Apr;111(4):461-4.
59. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013;58:1057-69.
60. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongpransom K. Current controversies in oral lichen planus. Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:40-51.
61. Yildirim B, Sengüven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2011;16:70-74.
62. Vieira Rda R, Ferreira LL, Biasoli ÉR, Bernabé DG, Nunes CM, Miyahara GI. Detection of Epstein-Barr virus in different sources of materials from patients with oral lichen planus: a case-control study. *J Clin Pathol*. 2016;69(4):358-363.
63. Adtani P, Malathi N. Epstein-Barr virus and its association with rheumatoid arthritis and oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015;19(3):282-285.

64. Ding M, Wang X, Wang C, Liu X, Zen K, Wang W, et al. Distinct expression profile of HCMV encoded miRNAs in plasma from oral lichen planus patients. *J Transl Med.* 2017;15(1):133.
65. Wang X, Zhao Z, Tang N, Zhao Y, Xu J, Li L, Qian L, et al..Microbial Community Analysis of Saliva and Biopsies in Patients With Oral Lichen Planus. *Front. Microbiol.* 2020;11:629.
66. Lopes de Oliveira L, Carvalho L, Pereira A, Barreto L, Cimoos R, Leao J, et al. Oral Lichenoid Lesion Manifesting as Desquamative Gingivitis: Unlikely Association? Case Report. *Open Dent J.* 2018;12:679-686.
67. Holmström S, Clark R, Zwicker S, Bureik D, Kvedaraite E, Bernasconi E, et al. Gingival tissue inflammation promotes increased matrix metalloproteinase-12 production by cd200low monocyte-derived cells in periodontitis. *J Immunol.* 2017;199(12):4023-35.
68. Cavalla F, Biguetti CC, Garlet TP, Trombone APF, Garlet GP. Inflammatory pathways of bone resorption in periodontitis.Pathogenesis of periodontal diseases. Springer Cham. 2018; pp. 59-85.
69. Parkash N, Kumar P , Mustafa S , Divakar D, Kheraif A, Ramakrishnaiah R, et al. Relation Between Periodontal Status and Pre-Cancerous Condition (Oral Lichen Planus): A Pilot Study. *Adv Clin Exp Med.* 2016, 25; 4:763–766.
70. He Y, Gong D, Shi C, Shao F, Shi J, Fei J. Dysbiosis of oral buccal mucosa microbiota in patients with oral lichen planus [J]. *Oral Dis.* 2017;23(5):674– 82.
71. Du G-H, Wang Y-F, Chen J-J, Deng Y-W, Han X-Z, Tang G-Y. Potential association between *Fusobacterium nucleatum* enrichment on oral mucosal surface and oral lichen planus [J]. *Oral Dis.* 2020;26(1):122–30.

72. Carvalho M, Cavalieri D, Nascimento S. Cytokines Levels and Salivary Microbiome Play A Potential Role in Oral Lichen Planus Diagnosis. *Sci Rep* 2019 9:18137.
73. Wang K, Miao T, Lu W, He J, Cui B, Li J, et al. Analysis of oral microbial community and Th17-associated cytokines in saliva of patients with oral lichen planus. *Microbiol Immunol.* 2015; 59:105–113.
74. Rams, T. E., Hawley, C. E., Whitaker, E. J., Degener, J. E. & van Winkelhoff, A. J. Centipeda periodontii in human periodontitis. *Odontology.* 2015;103:286–291.
75. Cuartas P, Tabares A, Vélez L, Álvarez G, González L, Martínez C, Robeldo J. Coexistence of thyroid disease and oral lichen planus in a Colombian population. *Acta Odontol. Latinoam.* 2019;32(2):71-74.
76. Guan- huan, Wang Y, Chen J, Deng Y, Han Xiao, Tang G. Potential association between Fusobacterium nucleatum enrichment on oral mucosal surface and oral lichen planus. *Oral Dis* [Online] 2019; [citado el 25 de Jun. 2020] 26(1) Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.13232>
77. Yu F, Wang Q, Li M, Cheng Y, Zhou Y, Yang Z, et al. Dysbiosis of saliva microbiome in patients with oral lichen planus. *BMC Microbiology*, 2020;20(75)1-12.
78. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zago-rchev PI, Tomov GT. Oral lichen planus – known and unknown: a review. *Folia Med(Plovdiv)* 2018;60(4):528-35
79. Shavit E, Klieb H, Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Res.* 2020;9(206):1-12.

80. Cerqueira J, Moura J, Arsati F, Lima Y, Bittencourt R, Freitas V. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *J Invest Clin Dent*. 2018; 9(4): e12363.
81. Rodrigues R, Pinheiro J, Silva G. Oral lichen planus with cutaneous manifestations: case report with emphasis on dental diagnostic criteria. *J Bras Patol Med Lab*. 2020; 56: 1-4.
82. Boñar-Alvarez P, Pérez M, and Suárez-Peñaranda J. Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb; 98(8): e14614.
83. Ashwin S, Krishnam P, and Narayana T. Comorbidities in Lichen Planus: A Case–control Study in Indian Patients. *Indian Dermatol Online J*. 2019 Jan-Feb; 10(1): 34–37.
84. Rezazadeh F, Salehi S, and Rezaee M. Salivary Level of Trace Element in Oral Lichen Planus, A Premalignant Condition. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(7): 2009–2013.
85. Asensi E, Sardañés S, Izquierdo K, Jané E, Estrugo A, López J. Factores asociados a la malignización del liquen plano oral. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol* 2019; 35, (3): 131-137.
86. 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.

87. Stone S, Heasman P, Staines K, McCracken G. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2015;42:356–362.
88. Romano F. Effect of a structured plaque control on MMP-1 and MMP-9 crevicular levels in patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus. *Clin Oral Investig* 2019;23:2651–2658.
89. Tovío E, Carmona M, Díaz A, Harris J, Lanfranchi H. Expresiones clínicas de los desórdenes potencialmente malignos en cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura. *Univ Odontol*. 2018;37(78):1-18.
90. Schmidt-Westhausen A. Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new?. *Quintessence Int*. 2020;51:156–161.
91. García-Pola MJ, Rodríguez-López S, Fernández-Vigil A, Bagán L, García-Martín JM. Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):136-144.
92. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med*. 2016;26:12–6.
93. Neville, Brad W, Douglas D, and Allen C. "Oral and maxillofacial pathology, dermatologic disease." Elsevier Health Sciences, St. Louis. Missouri 63043. 2015: 654-9.
94. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxill Pathol*. 2011;15:127.

95. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2016; 34(4):495-504.
96. Reibel J, Gale N, Hille J, Hunt J, Lingen M, Muller S, Williams M. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slotweg P (eds). *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017:112–115.
97. Cruz A, Vitório J, Duarte F, Goncalves M, Baptisa G, Simoes J, et al. Reticular and erosive oral lichen planus have a distinct metabolomic profile: A preliminary study using gas chromatography-mass spectrometry. *J Oral Pathol Med*. 2019;48:400–405.
98. Urbizo J. Liquen plano bucal y displasia epitelial. *Rev Cub Estomatol*. 2013; 49(2):162-70.
99. Hijazi K, Morrison R, Mukhopadhyaya I, Martin B, Gemmell M, Shaw S, et al. Oral bacterial diversity is inversely correlated with mucosal inflammation. *Oral Dis*. 2020;00:1–10.

