



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en Odontología

Trabajo de fin de grado

Curso 2024-25

**Uso de corticoides tópicos en el tratamiento del Liquen Plano Oral,
Atrófico y Erosivo.
Revisión sistemática.**

Presentado por: Carlos Mauricio Borrelli Fraga.

Tutor: Cristina Marzal Gamarra.

Campus de Valencia.

Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia

universidadeuropea.com

Agradecimientos.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido, de una u otra forma, a la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, a mi familia, por su constante apoyo, comprensión y aliento incondicional a lo largo de todo este proceso académico. Sin su respaldo, este camino no habría sido posible.

A mi tutora, Cristina Marzal Gamarra, por su guía experta, dedicación y disponibilidad en cada etapa del trabajo, su orientación ha sido fundamental para el desarrollo y la calidad del presente trabajo de fin de grado.

A mis amigos, por su compañía, palabras de ánimo y por estar presentes incluso en los momentos más exigentes.

Y a mis compañeros de carrera, por compartir conmigo experiencias, conocimientos y momentos de esfuerzo conjunto que han enriquecido significativamente esta etapa universitaria.

Gracias por ser parte de este logro.

Índice general:

1- Listado de siglas y acrónimos	1
2- Resumen	2
3- Abstract	3
4- Palabras clave	4
5- Introducción	5
5.1- Generalidades	6
5.2- Etiopatogenia y mecanismos inmunológicos del LPO	8
5.3- Factores predisponentes y desencadenantes	9
5.3.1- Factores genéticos	10
5.3.2- Factores ambientales y químicos	10
5.3.3- Infecciones virales y disbiosis oral.....	10
5.3.4- Estrés y factores psicológicos	11
5.3.5- Uso de medicamentos	11
5.3.6- Trastornos autoinmunes y enfermedades sistémicas.....	11
5.4- Consideraciones del tacrolimus tópico como alternativa terapéutica	12
5.4.1- Corticoides tópicos y sistémicos	12
5.4.2- Inhibidores de la calcineuria	12
5.4.3- Antiinflamatorios no esteroideos y terapia inmunomoduladora	13
5.4.4- Terapias combinadas	13
5.4.5- Nuevas opciones terapéuticas.....	13
6- Justificación e hipótesis	15
7- Objetivos.....	17
8- Material y método	18
8.1- Identificación de la pregunta pico	18
8.2- Criterios de inclusión y exclusión.....	19
8.3- Fuentes de información y estrategias de búsqueda	20
8.4- Proceso de selección de estudios	22
8.5- Extracción de datos	23
8.6- Valoración de la calidad	24
8.7- Síntesis de datos	25
9- Resultados.....	27
9.1- Selección de estudios. Flow chart	27

9.2- Análisis de las características de los estudios revisados	27
9.3- Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	29
9.4- Síntesis de los resultados.....	30
9.4.1- Eficacia del tratamiento	30
9.4.2- Reducción de la dosis de corticoides	31
9.4.3- Seguridad y eventos adversos	31
9.4.4- Recurrencia del LPO	32
9.4.5- Impacto en la calidad de vida	32
9.4.6- Consideraciones finales de la síntesis.....	32
10-Discusión	36
10.1- Comparación de los resultados.....	36
10.2- Comparación con literatura complementaria.....	37
10.3- Implicaciones clínicas de los hallazgos.....	37
10.4- Limitaciones y futuras investigaciones	39
11-Conclusiones	41
12-Bibliografía.....	42
13-Anexos.....	47
Índice de figuras:	
1- Figura 1, Flowchart.....	47
Índice de tablas:	
1- Tabla 1, Resumen de las búsquedas realizadas	48
2- Tabla 2, Motivos de exclusión de los artículos	48
3- Tabla 3, Características metodológicas de los estudios.....	52
4- Tabla 4, Guía Cochrane	53
5- Tabla 5, Robins-I	53
6- Tabla 6, Newcastle-Otawa	54
7- Tabla 7, Síntesis de datos	54
8- Tabla 8, Checklist Prisma.....	57
9- Declaración detallada del uso de la IA	60

1- Listado de siglas y acrónimos:

Advagraf: Nombre comercial de tacrolimus

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

Envarsus XR: Fórmula extendida de tacrolimus

FK506: Nombre alternativo del tacrolimus

GVHD: Graft Versus Host Disease (Enfermedad de Injerto contra Huésped)

HLA: Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

IFN- γ : Interferón Gamma

IL-17: Interleucina 17

LPO: Liquefactive Oral

MB: Iniciales del revisor del estudio

MeSH: Medical Subject Headings (Encabezamientos de Temas Médicos)

MMPs: Metaloproteinasas de Matriz Extracelular

NOS: Newcastle-Ottawa Scale (Escala Newcastle-Ottawa)

ODP: Outcome Data Parameters (Parámetros de Datos de Resultados)

ODSS: Oral Disease Severity Score (Puntuación de Severidad de Enfermedades Orales)

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible

OHIP-14: Oral Health Impact Profile-14 (Perfil de Impacto en la Salud Oral-14)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Protopic: Marca de tacrolimus en forma tópica

ROBINS-I: Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (Riesgo de Sesgo en Estudios No Aleatorizados de Intervenciones)

RoB 2: Risk of Bias 2 (Riesgo de Sesgo 2)

TLR: Toll-Like Receptor (Receptor Tipo Toll)

TLR4: Toll-Like Receptor 4

TLR9: Toll-Like Receptor 9

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha (Factor de Necrosis Tumoral Alfa)

TOPM: Trastorno Oral Potencialmente Maligno

VAS: Visual Analogue Scale (Escala Visual Analógica)

WoS: Web of Science

2- Resumen:

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa oral, clasificada como trastorno oral potencialmente maligno debido a su riesgo de transformación en carcinoma oral. Las formas atrófica y erosiva son las más sintomáticas y representan un desafío terapéutico por su curso crónico y recurrencias frecuentes. El tratamiento convencional incluye el uso de corticoides tópicos y sistémicos; sin embargo, su empleo prolongado se asocia a efectos adversos significativos. En este contexto, el tacrolimus tópico, un inhibidor de la calcineurina, ha emergido como una alternativa terapéutica coadyuvante con potencial para reducir la dosis de corticoides necesaria.

Este trabajo presenta una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico como tratamiento coadyuvante en pacientes con LPO atrófico y/o erosivo tratados con corticoides sistémicos a largo plazo. Se incluyeron siete estudios relevantes (ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales), analizando parámetros como reducción de síntomas, eventos adversos, recurrencia y calidad de vida.

Los resultados indican que el tacrolimus tópico es eficaz en la reducción de los síntomas clínicos del LPO y puede mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, su uso se asocia con una mayor tasa de recurrencia tras la suspensión del tratamiento. En comparación, el 17-propionato de clobetasol mostró una eficacia sostenida y menor tasa de recaídas, mientras que la dapsona demostró buenos resultados con menor incidencia de efectos adversos. Se concluye preliminarmente que el tacrolimus es una opción válida en casos refractarios, aunque se requieren más estudios con seguimiento a largo plazo para confirmar su efectividad y seguridad como coadyuvante.

3- Abstract:

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa, classified as a potentially malignant oral disorder due to its risk of transformation into oral squamous cell carcinoma. The atrophic and erosive forms are the most symptomatic and challenging to treat due to their chronic and recurrent nature. The standard treatment includes topical and systemic corticosteroids; however, prolonged use is associated with significant adverse effects. In this context, topical tacrolimus, a calcineurin inhibitor, has emerged as a potential adjuvant therapy capable of reducing the required dose of systemic corticosteroids.

This study presents a systematic review based on PRISMA methodology, aiming to evaluate the efficacy and safety of topical tacrolimus as an adjuvant treatment in patients with atrophic and/or erosive OLP undergoing long-term corticosteroid therapy. Seven relevant studies were included (clinical trials, meta-analyses, and observational studies), assessing outcomes such as symptom reduction, adverse effects, recurrence rates, and quality of life.

The results suggest that topical tacrolimus is effective in reducing clinical symptoms and improving patient quality of life. However, it is associated with a higher recurrence rate after treatment discontinuation. In contrast, 17-propionate clobetasol showed sustained efficacy with fewer relapses, and dapsone demonstrated promising outcomes with lower incidence of adverse effects. Preliminary findings support the use of tacrolimus as a valid option in refractory cases, although further long-term studies are needed to confirm its efficacy and safety as an adjuvant treatment.

4- Palabras Clave:

- I. Oral lichen planus.
- II. Lichen planus, oral.
- III. Erosive oral lichen planus.
- IV. Atrophic oral lichen planus
- V. Oral lichen
- VI. Olp
- VII. Tacrolimus
- VIII. Symptom relief
- IX. Therapy
- X. Symptom improvement
- XI. Duration of therapy
- XII. Reduction of pain
- XIII. Inflammation relief
- XIV. Clinical improvement
- XV. Improvement
- XVI. Duration of treatment

5- Introducción:

El Liquen Plano Oral (LPO) es una patología inflamatoria crónica de la mucosa oral, mediada por células T y vinculada a un perfil de expresión de interferón gamma (IFN- γ) (1, 2). Se considera un trastorno oral potencialmente maligno (TOPM), dado su riesgo de transformación maligna, que varía entre 0.4% y 1.4% (1). Su prevalencia en la población general se estima entre 0.1% y 3.6%, con una mayor incidencia en mujeres de entre 40 y 50 años (1).

Desde el punto de vista clínico, el LPO presenta diversas variantes, que pueden manifestarse de manera individual o en combinación. La forma reticular, la más frecuente, se distingue por la presencia de estrías blanquecinas en patrón reticular (estrías de Wickham), generalmente asintomáticas y detectadas incidentalmente (1). En algunos casos, estas lesiones pueden evolucionar hacia la forma papular, caracterizada por pequeñas pápulas blancas en la mucosa oral, que a menudo se presentan junto con la forma reticular, generando un patrón clínico mixto (1).

A medida que la enfermedad progresa, puede manifestarse como LPO en placa, donde las lesiones blancas homogéneas se confunden fácilmente con leucoplasia, siendo más frecuentes en la mucosa yugal y el dorso de la lengua (1, 3). En algunos pacientes, la inflamación persistente da lugar al LPO atrófico o eritematoso, caracterizado por un adelgazamiento de la mucosa y enrojecimiento, lo que suele generar ardor y dolor, especialmente al ingerir alimentos ácidos o picantes (1).

Cuando la inflamación y la alteración epitelial son más severas, el LPO puede manifestarse en su forma erosiva o ulcerativa, presentando úlceras y erosiones dolorosas que afectan significativamente la calidad de vida del paciente. Esta es la variante con mayor riesgo de transformación maligna, lo que la convierte en una de las manifestaciones más preocupantes de la enfermedad (1, 4, 5). En casos menos comunes, el LPO adopta su forma bullosa, caracterizada por la aparición de ampollas llenas de líquido, que se rompen con facilidad dejando ulceraciones dolorosas y de difícil manejo (1, 5, 6). Importancia Clínica y Riesgo de Transformación Maligna

El LPO es una condición crónica sin cura definitiva, cuyo tratamiento se orienta al control de la inflamación y el alivio sintomático (1, 4, 6, 7). Su

seguimiento clínico es clave, ya que se ha demostrado que las formas erosiva y atrófica poseen un mayor riesgo de malignización (1, 4, 6, 7).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como un trastorno potencialmente maligno, lo que subraya la importancia de su monitoreo regular para detectar posibles complicaciones en estadios tempranos (1, 4, 6, 7).

5.1- Generalidades

El LPO puede afectar cualquier área de la mucosa oral, aunque las zonas más comúnmente afectadas incluyen la mucosa bucal, la lengua y la encía. Las lesiones pueden presentarse en diferentes formas clínicas, tales como la reticular, atrófica, erosiva, bullosa y en placa, con manifestaciones variables en cuanto a síntomas y severidad (1, 8-10). En algunos pacientes, el LPO se presenta de manera exclusiva en la cavidad oral, mientras que en otros puede coexistir con lesiones cutáneas y afectar regiones extraorales como el cuero cabelludo, las uñas y la mucosa genital, lo que sugiere que podría formar parte de un espectro más amplio de enfermedades autoinmunes (11).

Desde el punto de vista clínico, el LPO tiene una evolución variable. En algunos pacientes, la enfermedad se mantiene de forma estable con periodos de exacerbación y remisión espontánea, mientras que en otros, especialmente en la variante erosiva, se observa una progresión crónica con recurrencias frecuentes y síntomas persistentes (11). Esta variabilidad en su curso clínico hace que el manejo terapéutico sea un desafío, ya que la respuesta a los tratamientos puede diferir significativamente entre los pacientes (1, 10).

Uno de los aspectos más relevantes del LPO es su potencial para transformarse en carcinoma oral de células escamosas, con tasas de malignización que varían entre el 0.4% y el 5% según diferentes estudios epidemiológicos (1, 9, 12). Este riesgo de transformación maligna hace que el seguimiento clínico de los pacientes sea fundamental, con revisiones periódicas y biopsias en lesiones sospechosas (1, 10), además, se ha identificado una sobreexpresión de biomarcadores como las metaloproteinasas de matriz extracelular y los receptores TLR4 y TLR9 en pacientes con LPO, lo que sugiere que estos podrían jugar un papel clave en la progresión de la enfermedad y su potencial malignización (1, 2).

El tratamiento del LPO se enfoca en el control de los síntomas, la reducción de la inflamación y la prevención de complicaciones. En este sentido, los corticoides tópicos y sistémicos han sido la piedra angular del tratamiento, debido a su capacidad para modular la respuesta inmunitaria y reducir la inflamación (1, 10). No obstante, su uso prolongado puede conllevar efectos adversos como atrofia de la mucosa, candidiasis oral y disminución de la respuesta inmune local (1, 10).

Dado que el LPO es una enfermedad crónica y recurrente, se han explorado múltiples estrategias terapéuticas para mejorar su manejo, entre las más estudiadas destacan los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus, que han mostrado eficacia comparable a la de los corticoides, pero con menor riesgo de efectos adversos a largo plazo (1, 12, 13). También se ha investigado el uso de antiinflamatorios no esteroideos, como el Apremilast, y la combinación de tratamientos, como corticoides con ácido hialurónico, que ha demostrado mejorar la cicatrización y reducir la inflamación, (12, 14).

En los últimos años, han surgido terapias emergentes que podrían representar un avance en el tratamiento del LPO. La terapia fotodinámica, basada en la activación de fotosensibilizadores mediante luz de una longitud de onda específica, ha mostrado potencial en la reducción de la inflamación y la proliferación celular (12), asimismo, el uso de antioxidantes como el tocoferol (vitamina E) ha sido propuesto como una alternativa para mejorar la regeneración celular y reducir el estrés oxidativo en la mucosa oral (15).

Otras líneas de investigación incluyen la modulación de la microbiota oral, dado que se ha observado que los pacientes con LPO presentan alteraciones en la composición bacteriana de la cavidad oral, lo que podría influir en el estado inflamatorio crónico (11).

El LPO no solo afecta la salud oral del paciente, sino que también tiene un impacto significativo en su calidad de vida, la presencia de lesiones dolorosas y ulcerativas puede dificultar la alimentación, la higiene bucal y el habla, lo que limita las actividades diarias y la interacción social (10, 11, 14), en los pacientes con formas erosivas y atróficas, la sensación de ardor y dolor constante puede generar ansiedad y estrés, lo que a su vez puede exacerbar la enfermedad, creando un círculo vicioso difícil de romper (8, 11).

Estudios recientes han mostrado que el LPO está asociado con trastornos psicológicos como ansiedad y depresión, debido al impacto emocional que generan sus síntomas crónicos (11, 12), algunos pacientes reportan una reducción en la calidad del sueño y una sensación de malestar constante, lo que refuerza la importancia de un enfoque multidisciplinario en su manejo (10, 14). En este sentido, se ha propuesto que el tratamiento del LPO no solo debe centrarse en la reducción de la inflamación, sino también en la atención psicológica y en estrategias para reducir el estrés (8, 12).

5.2- Etiopatogenia y mecanismos inmunológicos del LPO

El Liquef Plano Oral (LPO) es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunológico ataca los queratinocitos basales de la mucosa oral, generando inflamación crónica y daño tisular (9, 11). Se considera una enfermedad mediada por células T, principalmente linfocitos T CD8+, que desencadenan un proceso citotóxico contra los queratinocitos, promoviendo su apoptosis y la disrupción de la barrera epitelial (9, 11). Este proceso inflamatorio se ve exacerbado por la presencia de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-17 (IL-17) y el interferón gamma (IFN- γ), que amplifican la respuesta inmune y contribuyen a la disrupción de la homeostasis en la mucosa oral (9, 11).

Los estudios recientes han identificado la implicación de los receptores tipo Toll-like, en particular TLR4 y TLR9, en la activación de la respuesta inmune innata en el LPO (2). La activación de estos receptores potencia la liberación de citoquinas inflamatorias y promueve un entorno inmunológico que perpetúa el daño epitelial. Además, la expresión elevada de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) en los tejidos afectados favorece la degradación de la matriz extracelular y contribuye a la persistencia de las lesiones (2, 11).

A nivel histopatológico, el LPO presenta características distintivas, como un infiltrado linfocítico subepitelial denso, que es predominante en las capas basales del epitelio, también se observan alteraciones como la degeneración vacuolar de los queratinocitos basales, hiperqueratosis, acantosis y disrupción de la integridad epitelial, en algunos estudios se ha señalado la participación del mecanismo de apoptosis mediada por Fas (Fas/FasL), lo que sugiere que este

podría ser un posible objetivo terapéutico para futuros tratamientos (8, 11). Además, el LPO presenta una alteración en la homeostasis celular de la mucosa oral, en la que la regulación de la apoptosis y la proliferación celular se ven afectadas, esto puede generar una disfunción epitelial crónica que predispone a los pacientes a desarrollar complicaciones a largo plazo, incluida la transformación maligna en carcinoma oral de células escamosas (1, 8, 9, 11), la presencia de biomarcadores inflamatorios, como la sobreexpresión de desmogleína-1 y desmogleína-3, refuerza la hipótesis de que el LPO podría ser una enfermedad con una fuerte base inmunopatológica, en la que la disrupción de la adhesión celular epitelial juega un papel clave en su progresión (11).

Estudios recientes han analizado la relación entre el LPO y la microbiota oral, encontrando que los pacientes con esta enfermedad presentan alteraciones en la composición del microbioma bucal, lo que podría contribuir a la perpetuación del estado inflamatorio (8); asimismo, se ha observado una mayor prevalencia de infecciones secundarias en pacientes con LPO, lo que sugiere que los cambios en el microbioma pueden estar relacionados con la disbiosis inmunológica observada en esta patología (8-10).

En conclusión, el LPO es una enfermedad con una etiología multifactorial en la que intervienen diversos mecanismos inmunológicos, genéticos y ambientales. A pesar de los avances en la comprensión de su patogenia, siguen existiendo muchas incógnitas sobre los factores que determinan su progresión y cronicidad. La investigación continua en esta área es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad (8, 11, 12).

5.3- Factores predisponentes y desencadenantes.

El desarrollo del Liquef Plano Oral (LPO) se ha asociado con diversos factores predisponentes y desencadenantes, los cuales pueden actuar de manera aislada o en combinación, facilitando la aparición y la progresión de la enfermedad. Estos factores incluyen aspectos genéticos, ambientales, infecciosos, inmunológicos y psicológicos, entre otros. (8, 11)

5.3.1 Factores genéticos.

Se ha demostrado que existe una predisposición genética al LPO en algunos individuos. Aunque no se ha identificado un patrón hereditario definido, estudios han sugerido que la susceptibilidad al LPO puede estar influenciada por la presencia de ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), particularmente HLA-DR y HLA-DQ, esto podría explicar por qué algunos pacientes desarrollan la enfermedad mientras que otros, expuestos a los mismos factores de riesgo, no la presentan (8, 11).

5.3.2 Factores ambientales y químicos.

El contacto con sustancias químicas irritantes o alérgenos ha sido identificado como un desencadenante en algunos casos de LPO. Se ha observado que ciertos componentes de productos dentales, como amalgamas de mercurio y materiales acrílicos, pueden provocar reacciones inflamatorias locales que desencadenan la enfermedad (9, 11). También se ha informado que la exposición crónica a agentes químicos industriales, el consumo de tabaco y el alcohol pueden estar relacionados con la aparición y exacerbación del LPO (8, 11).

5.3.3 Infecciones virales y disbiosis oral.

Algunas investigaciones han postulado una posible asociación entre el LPO y la infección por el virus de la hepatitis C, aunque la evidencia sigue siendo controvertida (9, 11), en algunos pacientes, se ha identificado la presencia de ADN viral en las lesiones orales, lo que sugiere que estos virus podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad, además, la alteración de la microbiota oral, también conocida como disbiosis, ha sido observada en pacientes con LPO, lo que podría contribuir a un entorno inflamatorio crónico que favorezca la progresión de la enfermedad (2, 8, 11).

5.3.4 Estrés y factores psicológicos.

El estrés crónico, la ansiedad y la depresión han sido ampliamente estudiados como posibles factores desencadenantes o exacerbantes del LPO (4, 6), se ha observado que el estrés puede influir en la inmunorregulación, promoviendo un estado inflamatorio persistente que agrava los síntomas de la enfermedad, pacientes con LPO han mostrado niveles elevados de cortisol, lo que sugiere una disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal como mecanismo subyacente (8, 11, 12).

5.3.5 Uso de medicamentos.

El uso de ciertos medicamentos ha sido relacionado con la aparición de lesiones liquenoides orales, las cuales pueden compartir características clínicas e histológicas con el LPO. Entre los fármacos implicados se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), betabloqueantes, antipalúdicos y algunos agentes quimioterapéuticos (9, 11), en algunos casos, la suspensión del medicamento ha resultado en la resolución parcial o total de las lesiones, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad mediado por el sistema inmunológico (9, 11).

5.3.6 Trastornos autoinmunes y enfermedades sistémicas.

El LPO ha sido asociado con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 1 (8, 9), se ha postulado que estas asociaciones pueden deberse a mecanismos inmunológicos comunes que favorecen la inflamación crónica y la destrucción tisular en diferentes órganos y tejidos (8, 11), la coexistencia del LPO con enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2, también ha sido documentada, sugiriendo que la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad (8).

5.4- Consideración del tacrolimus tópico como alternativa terapéutica.

El tratamiento del Liquen Plano Oral (LPO) ha evolucionado significativamente en los últimos años, con la aparición de nuevas opciones terapéuticas y la optimización de los tratamientos tradicionales. En la actualidad, se dispone de múltiples estrategias terapéuticas, cada una con sus ventajas y limitaciones, entre ellas, destacan los corticoides tópicos y sistémicos, los inmunomoduladores como el tacrolimus y pimecrolimus, los antiinflamatorios no esteroideos, las terapias combinadas, y nuevas propuestas terapéuticas basadas en la terapia fotodinámica, el ácido hialurónico y el tocoferol (12,16-18).

5.4.1 Corticoides tópicos y sistémicos.

Los corticoides representan el tratamiento de primera línea para el LPO debido a su potente efecto antiinflamatorio, se utilizan principalmente en formulaciones tópicas como enjuagues, geles o pomadas, siendo el Propionato de Clobetasol al 0.05% y la Acetónido de triamcinolona los más empleados (12, 18, 19). Sin embargo, su uso prolongado puede generar efectos adversos, como candidiasis oral, atrofia de la mucosa y resistencia al tratamiento (12). En casos más severos o refractarios, los corticoides sistémicos como la prednisona se emplean para lograr una remisión más rápida de la enfermedad, aunque su uso prolongado se asocia con efectos secundarios sistémicos como hipertensión, osteoporosis y diabetes (9).

5.4.2 Inhibidores de la calcineurina.

El tacrolimus y el pimecrolimus han demostrado ser alternativas eficaces a los corticoides, especialmente en pacientes con LPO resistente al tratamiento convencional, el tacrolimus en pomada al 0.1% ha sido ampliamente estudiado y ha mostrado ser igual o incluso más eficaz que el 17-Propionato de clobetasol, con la ventaja de una menor incidencia de atrofia mucosa (13, 19), no obstante, algunos estudios han reportado una mayor recurrencia de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento (19, 13).

5.4.3 Antiinflamatorios no esteroideos y terapia inmunomoduladora.

Además de los corticoides e inhibidores de la calcineurina, se han explorado otros fármacos con propiedades antiinflamatorias, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (apremilast), que han mostrado eficacia en casos severos de LPO erosivo (14), se han investigado también agentes inmunomoduladores sistémicos como la hidroxiclороquina y el micofenolato mofetil, aunque su uso se reserva para casos graves debido a sus efectos adversos (20, 16, 21).

5.4.4 Terapias combinadas.

Los estudios recientes han sugerido que la combinación de corticoides con otros tratamientos puede mejorar la respuesta terapéutica y reducir el riesgo de recurrencias. Entre las combinaciones más estudiadas se encuentran:

- Corticoides tópicos + ácido hialurónico: ayuda a mejorar la cicatrización y reducir la inflamación (17).
- Tacrolimus + 17-Propionato de clobetasol: ha mostrado mejores tasas de remisión en comparación con el uso de un solo agente (13, 18, 19).
- Terapia fotodinámica con fotosensibilizadores: se ha evaluado su potencial para reducir la inflamación y la proliferación celular en el LPO (12, 16).

5.4.5 Nuevas opciones terapéuticas.

En los últimos años, se han explorado terapias emergentes para el manejo del LPO, entre las que destacan:

- Tocoferol tópico (Vitamina E): su acción antioxidante podría ayudar a reducir la inflamación y mejorar los síntomas en pacientes con LPO (20).
- Láser de baja intensidad: se ha propuesto como una alternativa no invasiva que podría reducir la inflamación y mejorar la sintomatología en pacientes con LPO crónico (1, 12, 16).

- Probióticos y modulación de la microbiota oral: se está investigando su papel en la reducción de la inflamación en pacientes con alteraciones en la microbiota bucal (33).

6- Justificación e Hipótesis:

Justificación:

El liquen plano oral (LPO) en sus formas atrófica y erosiva es una enfermedad inflamatoria crónica que puede causar dolor significativo, afectar la calidad de vida de los pacientes y aumentar el riesgo de infecciones secundarias (1). El tratamiento estándar incluye el uso de corticoides en casos severos o refractarios (1, 16). Sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos puede provocar efectos adversos importantes, como inmunosupresión, osteoporosis, hipertensión y diabetes, lo que limita su empleo a largo plazo (10, 12).

El tacrolimus tópico, un inhibidor de la calcineurina, ha demostrado eficacia en el manejo de diversas enfermedades inflamatorias orales debido a su potente efecto inmunomodulador (13, 19). Su uso como tratamiento coadyuvante podría permitir una reducción en la dosis de corticoides sistémicos necesaria para controlar la enfermedad, disminuyendo así los efectos secundarios asociados con su uso crónico (1, 3, 6).

Dado que el tacrolimus tópico actúa localmente en la mucosa oral sin generar una absorción sistémica significativa, representa una opción terapéutica prometedora para los pacientes con LPO atrófico y/o erosivo (1, 6). Sin embargo, se requiere evaluar su efectividad en combinación con el uso de corticoides para determinar si realmente permite reducir la dosis de estos últimos y, en consecuencia, sus efectos adversos (1, 3, 6, 7).

Esta investigación se alinea con el criterio n.º 3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), que busca "garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades" y objetivo 9: que busca "Construir infraestructuras resilientes, promover la industrialización inclusiva y sostenible y fomentar la innovación."

Mejorar el abordaje terapéutico del LPO no solo optimiza los resultados clínicos, sino que también reduce la carga de enfermedades crónicas y mejora la calidad de vida de los pacientes. Implementar estrategias terapéuticas más seguras y efectivas disminuye la necesidad de tratamientos prolongados con efectos adversos, promoviendo un enfoque más sostenible en el manejo de enfermedades orales inflamatorias. Así, este estudio contribuye a la innovación

médica y a la sostenibilidad del sistema sanitario al proponer alternativas terapéuticas con menor impacto negativo a largo plazo.

Hipótesis:

El uso del tacrolimus tópico como tratamiento coadyuvante en pacientes con liquen plano oral atrófico y/o erosivo, tratados con corticoides a largo plazo contribuye a reducir la dosis necesaria de corticoides para el control de la enfermedad, permitiendo así disminuir los efectos secundarios asociados a su uso prolongado.

7- Objetivos:

Objetivo principal.

Evaluar la eficacia del tacrolimus tópico como tratamiento coadyuvante en pacientes con liquen plano oral atrófico y/o erosivo sometidos a terapia prolongada con corticoides. Se analizará su capacidad para reducir la dosis necesaria de corticoides y minimizar sus efectos adversos.

Objetivos secundarios.

- 1- Comparar la eficacia del tacrolimus tópico con la del 17-Propionato de clobetasol en el tratamiento del liquen plano oral.
- 2- Analizar la efectividad del tacrolimus en comparación con otros corticoides y fármacos alternativos, como la dapsona, en el manejo del liquen plano oral.

8- Material y método.

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (61).

8.1- Identificación de la pregunta pico.

Para realizar esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science (WoS) y Scopus, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre el uso del tacrolimus tópico como tratamiento coadyuvante en pacientes con liquen plano oral atrófico y/o erosivo tratados con corticoides sistémicos a largo plazo.

La estrategia de búsqueda se diseñó para incluir artículos indexados que evaluaran la eficacia del tacrolimus tópico en la reducción de la dosis de corticoides sistémicos necesaria para el control de la enfermedad, así como su impacto en la disminución de los efectos adversos asociados al uso prolongado de estos fármacos.

Para garantizar la rigurosidad científica, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, seleccionando únicamente estudios que abordaran esta temática desde una perspectiva clínica y terapéutica.

A partir de esta metodología, se pretende responder a la siguiente pregunta de investigación, formulada bajo la estructura PICO:

"En pacientes con liquen plano oral atrófico y/o erosivo tratados con corticoides sistémicos a largo plazo, ¿es efectivo el uso del tacrolimus tópico como tratamiento coadyuvante para reducir la dosis necesaria de corticoides sistémicos y, con ello, minimizar sus efectos secundarios?"

Pregunta PICO:

P – (Población)

Personas con liquen plano oral atrófico y/o erosivo, tratados con corticoides sistémicos a largo plazo debido a la severidad de los síntomas, enfrentando potenciales efectos secundarios.

I – (Intervención)

Tratados con corticoides sistémicos

C – (Comparación)

Uso de tacrolimus como tratamiento coadyuvante.

O – (Resultados)

O1- Reducción de los síntomas de la enfermedad (dolor, ardor, inflamación).

O2- Disminución de la dosis de corticoides sistémicos necesaria.

8.2- Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios de ensayos clínicos controlados (aleatorizados y no aleatorizados), estudios de cohortes, estudios de casos y controles, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Publicaciones recientes (de los últimos 10 años) que sean artículos publicados en inglés o español.
- Estudios que incluyan pacientes con diagnóstico confirmado de liquen plano oral en su forma atrófica y/o erosiva.
- Uso de tacrolimus y/o corticoides como tratamiento.
- Estudios que comparen el tratamiento con tacrolimus tópico y el uso de corticoides.
- Estudios con disponibilidad de texto completo.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios preclínicos, en modelos animales o in vitro, cartas al editor, resúmenes de congresos, opiniones de expertos y revisiones narrativas sin metodología sistemática.
- Estudios que evalúen el liquen plano en sus presentaciones no orales.
- Estudios donde el tacrolimus se administre por vía sistémica.

- Estudios que no incluyan un grupo control sin tacrolimus o que solo evalúen tratamientos alternativos sin incluir corticoides.

8.3- Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda automatizada en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science para identificar estudios relevantes sobre el tratamiento del liquen plano oral con tacrolimus, la estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave:

Mesh term: (termino):

"lichen planus, oral"[MeSH Terms], "lichen planus"[MeSH Terms], "pain"[MeSH Terms], "burns"[MeSH Terms], "inflammation"[MeSH Terms], "treatment outcome"[MeSH Terms], "time factors"[MeSH Terms], "recovery of function"[MeSH Terms], "duration of therapy"[MeSH Terms], "perception"[MeSH Terms]

Palabras clave: (título / resumen):

"oral lichen planus"[Title/Abstract], "lichen planus, oral"[Title/Abstract], "erosive oral lichen planus"[Title/Abstract], "atrophic oral lichen planus"[Title/Abstract], "oral lichen"[Title/Abstract], "olp"[Title/Abstract], "tacrolimus"[Title/Abstract], "symptom relief"[Title/Abstract], "therapy"[Title/Abstract], "symptom improvement"[Title/Abstract], "duration of therapy"[Title/Abstract], "reduction of pain"[Title/Abstract], "inflammation relief"[Title/Abstract], "clinical improvement"[Title/Abstract], "improvement"[Title/Abstract], "duration of treatment"[Title/Abstract], "Prograf"[Title/Abstract], "Advagraf"[Title/Abstract], "Envarsus XR"[Title/Abstract], "Protopic"[Title/Abstract], "FK506"[Title/Abstract].

Ecuación de búsqueda en Pubmed:

((("lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "lichen planus, oral"[Title/Abstract])

AND

("lichen planus"[MeSH Terms]) OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erosive oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "atrophic oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "oral lichen"[Title/Abstract] OR "olp"[Title/Abstract])

AND

"tacrolimus"[Title/Abstract]

AND

("pain"[MeSH Terms] OR "burns"[MeSH Terms] OR "inflammation"[MeSH Terms] OR "treatment outcome"[MeSH Terms] OR "time factors"[MeSH Terms] OR "recovery of function"[MeSH Terms] OR "duration of therapy"[MeSH Terms] OR "perception"[MeSH Terms] OR "symptom relief"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "symptom improvement"[Title/Abstract] OR "duration of therapy"[Title/Abstract] OR "reduction of pain"[Title/Abstract] OR "inflammation relief"[Title/Abstract] OR "clinical improvement"[Title/Abstract] OR "improvement"[Title/Abstract] OR "duration of treatment"[Title/Abstract] OR "symptom relief"[Title/Abstract])

Ecuación de búsqueda en Scopus:

"lichen planus, oral" OR "oral lichen planus"

AND

"lichen planus" OR "oral lichen planus" OR "erosive oral lichen planus" OR "atrophic oral lichen planus" OR "oral lichen" OR "olp"

AND

"tacrolimus" OR "Prograf" OR "Advagraf" OR "Envarsus XR" OR "Protopic" OR "FK506"

AND

"pain" OR "burns" OR "inflammation" OR "treatment outcome" OR "time factors" OR "recovery of function" OR "duration of therapy" OR "perception" OR "symptom relief" OR "therapy" OR "symptom improvement" OR "duration of

therapy" OR "reduction of pain" OR "inflammation relief" OR "clinical improvement" OR "improvement" OR "duration of treatment" OR "symptom relief"

Ecuación de búsqueda en Web of Science, WoS:

"lichen planus, oral" OR "oral lichen planus"

AND

"lichen planus" OR "oral lichen planus" OR "erosive oral lichen planus" OR "atrophic oral lichen planus" OR "oral lichen" OR "olp"

AND

"tacrolimus" OR "Prograf" OR "Advagraf" OR "Envarsus XR" OR "Protopic" OR "FK506"

AND

"pain" OR "burns" OR "inflammation" OR "treatment outcome" OR "time factors" OR "recovery of function" OR "duration of therapy" OR "perception" OR "symptom relief" OR "therapy" OR "symptom improvement" OR "duration of therapy" OR "reduction of pain" OR "inflammation relief" OR "clinical improvement" OR "improvement" OR "duration of treatment" OR "symptom relief"

8.4- Proceso de selección de estudios.

El proceso de selección de estudios se realizó en 5 etapas, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. Inicialmente, se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las bases de datos seleccionadas (PubMed, Scopus y Web of Science) utilizando los términos MeSH y palabras clave definidos previamente.

Los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos fueron importados a los gestores de referencias Zotero y Mendeley, donde se identificaron y eliminaron los estudios duplicados antes de proceder con la fase de cribado.

Un único revisor (MB) examinó los títulos y los resúmenes de los artículos identificados, descartando aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión previamente definidos.

Los estudios preseleccionados fueron revisados en su totalidad para determinar su elegibilidad final. Se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, registrando las razones de exclusión en un diagrama de flujo PRISMA.

Finalmente, se incluyeron los estudios que cumplían con todos los criterios de selección. A partir de estos, se realizó la extracción de datos para su posterior análisis y síntesis.

Si bien la selección de estudios fue realizada por un único revisor, se aplicaron criterios rigurosos de inclusión y exclusión, documentando cada fase del proceso para garantizar la transparencia y reproducibilidad de la revisión.

8.5- Extracción de datos.

La información recopilada de los estudios contemplados en esta revisión sistemática se organizó en tablas según las particularidades del abordaje terapéutico evaluado: corticoides, tacrolimus o la combinación de ambos.

Datos generales del estudio.

- Autor(es) y año de publicación (se incluyeron solo estudios publicados en la última década).
- Idioma del artículo (se admitieron publicaciones en cualquier lengua).
- Diseño del estudio (ensayos clínicos controlados, tanto aleatorizados como no aleatorizados).

Características del tratamiento.

- Tipo y dosificación de los corticoides empleados (principio activo, concentración, frecuencia de aplicación).
- Uso de tacrolimus (dosis, periodicidad y duración del tratamiento).
- Extensión del tratamiento y tiempo de seguimiento de los pacientes.

Parámetros de resultado.

- Evolución clínica de los síntomas:
Disminución del dolor, ardor, inflamación, tamaño y/o severidad de las lesiones de LPO.
- Menor necesidad de corticoides para el manejo de la patología.
- Efectos adversos registrados:

Reacciones locales en la mucosa oral (irritación, ardor, ulceración), manifestaciones adversas sistémicas, en caso de haber sido documentadas.

Rigor metodológico.

- Criterios de inclusión y exclusión establecidos en cada estudio.
- Metodologías utilizadas para evaluar la sintomatología y la efectividad del tratamiento.
- Existencia de un grupo de control y modelo de comparación realizado.

Principales variables analizadas.

- Disminución de la sintomatología clínica: Se contrastaron los síntomas antes y después del tratamiento con corticoides y/o tacrolimus.
- Reducción de la dosis de corticoides: Se evaluó si el empleo de tacrolimus permitió una menor necesidad de corticoides para el manejo del LPO.
- Reacciones adversas: Se examinaron los efectos secundarios vinculados a los tratamientos aplicados.

Variables secundarias

- Duración del seguimiento de los pacientes luego de finalizado el tratamiento.
- Complicaciones posteriores al tratamiento relacionadas con el uso de corticoides o tacrolimus.

Los datos fueron extraídos y ordenados por un único revisor (MB), garantizando la fiabilidad y coherencia del proceso. En caso de que algún estudio presentara información insuficiente o ambigua, se consultaron fuentes complementarias o se intentó contactar a los autores para obtener mayor claridad.

8.6- Valoración de la calidad.

El análisis del riesgo de sesgo fue llevado a cabo por un único revisor (MB), con el propósito de examinar el rigor metodológico de los estudios seleccionados.

Para valorar la calidad de los ensayos clínicos controlados, se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), conforme a los lineamientos detallados en la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>).

Los estudios fueron categorizados en tres niveles según su grado de sesgo:

- Bajo riesgo de sesgo: aquellos que cumplían íntegramente con los criterios metodológicos establecidos.
- Alto riesgo de sesgo: trabajos en los que uno o más criterios no se cumplían, lo que podía comprometer la confiabilidad de los hallazgos.
- Riesgo de sesgo incierto: en los casos en que la información suministrada por el estudio no permitía determinar con certeza la presencia de sesgo, o existían dudas respecto a la veracidad de los datos informados.

Ante situaciones en las que la calidad metodológica de un estudio resultara ambigua, se consultaron fuentes secundarias con el fin de obtener mayor precisión antes de asignarle una clasificación definitiva.

8.7- Síntesis de datos.

La información recabada de los estudios contemplados en esta revisión fue organizada y presentada en tablas con el propósito de facilitar su interpretación y comparación. Se optó por una disposición estructurada de los datos para identificar tendencias, discrepancias y similitudes entre las estrategias terapéuticas analizadas (dapsona, corticoides tópicos, tacrolimus o combinados).

Los hallazgos han sido distribuidos en las siguientes categorías.

Características generales de los estudios

- Diseño metodológico y solidez de la evidencia científica.
- Tipo de intervención y duración del tratamiento.
- Parámetros de inclusión y exclusión definidos en cada trabajo.

Efectividad del tratamiento

- Atenuación de los síntomas clínicos, incluyendo dolor, ardor e inflamación.
- Disminución en la magnitud y severidad de las lesiones de LPO.
- Eventual reducción en la necesidad de corticoides sistémicos para el manejo de la enfermedad.

Seguridad y reacciones adversas

- Manifestaciones locales en la mucosa oral.
- Eventos adversos sistémicos documentados en los estudios.

- Comparación del perfil de tolerabilidad entre las distintas opciones terapéuticas.

Calidad metodológica de los estudios

- Identificación de puntos fuertes y limitaciones en la conducción de cada estudio.
- Análisis del riesgo de sesgo conforme a los criterios previamente establecidos.

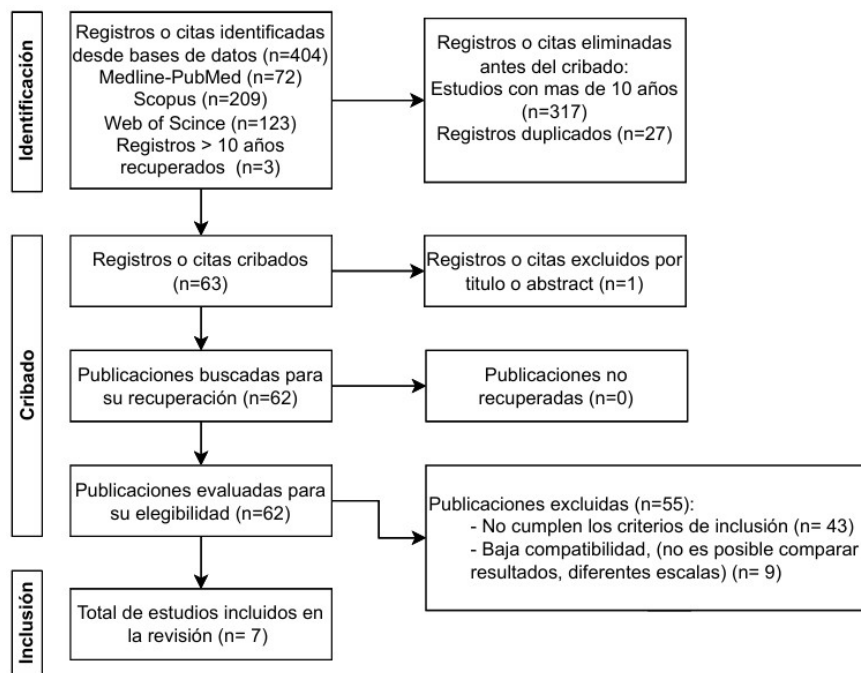
Los datos fueron examinados de manera descriptiva, y en los casos donde existía posibilidad de comparar valores cuantitativos, se evaluaron las tendencias predominantes. La información fue sintetizada manteniendo la coherencia con los objetivos planteados en la investigación, permitiendo extraer conclusiones fundamentadas sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos analizados.

9- Resultados

9.1- Selección de estudios. Flow chart.

En el proceso de búsqueda inicial se obtuvieron un total del 404 artículos en las bases de datos: Medline – PubMed (n=72), Scopus (n=209), Web of Scince (n=123). De los 404 artículos se realizó un filtrado inicial de las publicaciones realizadas en los últimos 10 años. Se obtuvieron 60 artículos, a los cuales se le añadieron 3 artículos con más de 10 años de publicación debido a su gran interés, un total de 63 fueron seleccionados como potencialmente elegibles según sus títulos y resúmenes. Finalmente como resultado 7 artículos cumplieron los criterios de inclusión para la presente revisión sistemática (Fig. 1). En la Tabla 2, se presentan los artículos excluidos y las razones de exclusión.

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de títulos.



9.2. Análisis de las características de los estudios revisados.

En la presente revisión se incluyeron siete artículos, de los cuales tres corresponden a ensayos clínicos aleatorizados (3, 4 y 41), dos son revisiones sistemáticas y metaanálisis (6 y 7) y dos son estudios retrospectivos (13 y 60).

Los ensayos clínicos incluyeron dos estudios doble ciego (3 y 41) y uno con diseño abierto y comparativo (4), todos con asignación aleatoria. Los metaanálisis emplearon modelos en red para comparar múltiples tratamientos (6 y 7), mientras que los estudios retrospectivos analizaron registros clínicos de pacientes tratados con tacrolimus y otros inmunomoduladores (13 y 60).

El tamaño de la muestra varió entre 21 y 40 pacientes en los ensayos clínicos (3, 4 y 41), mientras que los metaanálisis recopilaron datos de hasta 2,831 pacientes (6 y 7). Los estudios retrospectivos analizaron a 23 y 30 pacientes, respectivamente (13 y 60).

El período de seguimiento osciló entre 30 días y tres meses en los ensayos clínicos (3, 4 y 41), mientras que los metaanálisis abarcaron estudios publicados entre 1999 y 2020 (6 y 7). En los estudios retrospectivos, el tiempo de observación no fue uniforme, dependiendo de la disponibilidad de registros clínicos (13 y 60).

Las intervenciones evaluadas incluyeron tacrolimus, 17-Propionato de clobetasol, dapsona y retinoides en los ensayos clínicos (3, 4 y 41), mientras que los metaanálisis compararon una variedad de tratamientos, como inhibidores de calcineurina y corticoides tópicos (6 y 7). Los estudios retrospectivos examinaron la respuesta clínica y la recurrencia tras la suspensión del tratamiento con tacrolimus (13 y 60).

Para evaluar la efectividad de los tratamientos, se emplearon diversas escalas: la Escala Visual Analógica (VAS) para el dolor (3, 4, 41, 60 y 62), el Oral Disease Severity Score (ODSS) para la gravedad de las lesiones (3, 41 y 63) y el Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) para medir el impacto en la calidad de vida (4, 60 y 64). Además, se usaron el Beck Anxiety Inventory para evaluar la ansiedad (60 y 65) y la Hedonic Scale para valorar la percepción del tratamiento (3, 60 y 66).

Los ensayos clínicos se realizaron en Brasil, India y Estados Unidos (3, 4 y 41), los estudios retrospectivos se llevaron a cabo en Reino Unido y España (13 y 60). Las revisiones sistemáticas analizaron estudios de múltiples países, proporcionando un enfoque global (6 y 7).

Los detalles específicos de cada estudio, incluyendo su tipo, tamaño de muestra, tratamientos evaluados y escalas de medición empleadas, se resumen en la (Tabla 3).

9.3- Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante herramientas específicas. Los estudios randomizados fueron analizados con la herramienta Cochrane RoB 2 (Tabla 4: "Evaluación del riesgo de sesgo en estudios randomizados"), identificándose en su mayoría un bajo riesgo de sesgo, aunque algunos presentaron limitaciones en la desviación de la intervención y seguimiento de participantes (Schroeder et al., 2024; Singh et al., 2017; Radfar et al., 2008).

Los estudios no randomizados fueron evaluados con ROBINS-I (Tabla 5: "Evaluación del riesgo de sesgo en estudios no randomizados"), observándose riesgo moderado a alto en la selección de participantes y medición de resultados (Thomson et al., 2004; López-Jornet et al., 2010).

Por su parte, los estudios observacionales, evaluados con la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (Tabla 6: "Evaluación de la calidad metodológica en estudios observacionales"), mostraron fortalezas en la representatividad de la muestra y medición de resultados, pero debilidades en la comparabilidad de las cohortes (Yuan et al., 2022; Sridharan y Sivaramakrishnan, 2021). La interpretación de los resultados debe considerar las limitaciones metodológicas identificadas en los estudios analizados.

Tabla 4: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Enmascaramiento de participantes y personal	Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Schroeder FMM, y Pedraça ES. (2024) (3)	+	+	-	+	?	+	?
Singh AR, y Rai A. (2017) (4)	-	-	-	-	+	+	?
Radfar L, y Wild RC . (2008) (41)	+	+	+	+	+	+	+

Tabla 5: Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I.

	Factores de confusión.	Selección de participantes.	Clasificación de intervenciones.	Desviaciones en el tratamiento.	Datos incompletos.	Mediciones del desenlace.	Selección de los resultados reportados.	Riesgo de sesgo global en cada estudio.
Yuan P, y Qiu X. 2022 (6)	Mod.	Bajo	Bajo	Mod.	Mod.		Alto	Alto
Sridharan K, y Sivaramakrishnan G. 2021 (7)	Mod.	Bajo	Bajo	Mod.	Mod.	Mod.	Alto	Alto

Tabla 6: Evaluación de Calidad Metodológica según Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Representatividad de la cohorte	Selección de cohorte no expuesta	Comparación de la exposición	Demostración de no presencia de la variable de interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición de resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	TOTAL
López-Jornet P, 2010 (13)	★	—	★	—	—	—	★	★	★	5
Thomson MA, y Hamburger J, 2004 (60)	★	—	★	—	—	—	★	★	★	5

9.4- Síntesis de los resultados

Tras el análisis detallado de los siete artículos seleccionados, se han obtenido datos relevantes en relación con la eficacia, seguridad y recurrencia de los tratamientos para el Liquefacción Plano Oral (LPO), especialmente centrados en el uso del tacrolimus tópico y su comparación con 17-Propionato de clobetasol y dapsona.

9.4.1- Eficacia del Tratamiento

El tacrolimus tópico demostró eficacia en la reducción de los síntomas del LPO en la mayoría de los estudios. Schroeder FMM, y Pedraça ES, (3) reportaron una reducción significativa en las escalas ODSS y VAS, mientras que

Thomson MA, y Hamburger J, (60) indicaron que el 91.3% de los pacientes mostraron mejoría clínica dentro de las seis semanas iniciales de tratamiento. Singh AR, y Rai A. (4) reportaron una mejoría del 79% con tacrolimus, aunque la dapsona mostró un porcentaje superior del 97%. En el metaanálisis de Yuan P, y Qiu X. (6), el tacrolimus obtuvo un P-score de 0.9323, destacándose como uno de los tratamientos más eficaces. Además, el metaanálisis de Sridharan K, Sivaramakrishnan G. (7) señaló que los corticosteroides tópicos fueron la intervención más efectiva en la reducción de las lesiones del LPO, aunque tacrolimus se mostró eficaz en lesiones refractarias.

En cuanto a 17-Propionato de clobetasol, los resultados también fueron favorables. Schroeder FMM, y Pedraça ES. (3) observaron una reducción superior en la escala ODSS a los 60 días en comparación con tacrolimus ($p=0.02$). Singh AR, y Rai A. (4) destacaron una mejoría del 87% en los pacientes tratados con 17-Propionato de clobetasol. Los estudios también reflejan que 17-Propionato de clobetasol mantiene una eficacia sostenida en la reducción de las lesiones y los síntomas.

9.4.2- Reducción en la Dosis de Corticoides

La reducción en la dosis de corticoides sistémicos no fue una constante en los estudios. No obstante, Thomson MA, y Hamburger J, (60) informaron que un paciente logró disminuir su dosis de prednisolona de 75 mg diarios a 1 mg en días alternos tras el uso coadyuvante de tacrolimus, lo que sugiere un beneficio potencial en el uso de este tratamiento como estrategia para la reducción de corticoides.

9.4.3- Seguridad y Eventos Adversos

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron en su mayoría locales y de intensidad leve. El tacrolimus se asoció con ardor, irritación local y alteraciones en el gusto en un 20-35% de los casos. Schroeder FMM, y Pedraça ES. (3) y Singh AR, y Rai A. (4) reportaron efectos adversos similares en frecuencia y severidad. El 17-Propionato de clobetasol presentó un perfil de seguridad comparable, aunque algunos estudios, como Yuan P, y Qiu X. (6),

sugieren que tacrolimus tiene una mayor incidencia de eventos adversos leves. Asimismo, el metaanálisis de Sridharan K, Sivaramakrishnan G. (7) identificó que los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus, mostraron una frecuencia más elevada de eventos adversos locales en comparación con placebo, aunque considerados manejables. Dapsona, en contraste, no presentó efectos adversos significativos.

9.4.4- Recurrencia del LPO

Las tasas de recurrencia tras la suspensión del tratamiento fueron elevadas para tacrolimus. Thomson MA, y Hamburger J, (60) reportaron que el 65.2% de los pacientes requirieron terapia de mantenimiento para prevenir recaídas, las cuales ocurrieron entre 3 y 14 días tras interrumpir el tratamiento. Singh AR, y Rai A. (4) identificaron una recurrencia del 30% a las 3-4 semanas posteriores. En contraste, los datos sobre la recurrencia asociada al uso de 17-Propionato de clobetaso fueron menos consistentes, aunque mostraron menor frecuencia de recaídas. Los datos sobre dapsona fueron limitados, aunque sugerentes de menor recurrencia.

9.4.5- Impacto en la Calidad de Vida

El impacto en la calidad de vida fue reportado en varios estudios como positivo tras la aplicación de tacrolimus. Schroeder FMM, y Pedraça ES. (3) y Radfar L, y Wild RC. (41) destacaron mejoras significativas en escalas como VAS y en la comodidad oral general. No obstante, estas mejoras fueron evaluadas de forma subjetiva en la mayoría de los casos y sin escalas estandarizadas en todos los estudios. 17-Propionato de clobetasol también mostró mejorías en la calidad de vida, especialmente en relación a la reducción del dolor.

9.4.6- Consideraciones Finales de la Síntesis

Los datos obtenidos reflejan que tacrolimus es una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del LPO, especialmente en lesiones refractarias. Sin embargo, su uso está asociado a una mayor frecuencia de recurrencias tras la

suspensión del tratamiento, lo que sugiere la necesidad de terapia de mantenimiento. 17-Propionato de clobetasol se presenta como una opción de primera línea por su eficacia sostenida y menor tasa de recaídas. Además, el metaanálisis del artículo Sridharan K, Sivaramakrishnan G. (7) refuerza que los corticosteroides tópicos siguen siendo la opción terapéutica más segura y efectiva a largo plazo. La dapsona, aunque con evidencia más limitada, mostró resultados prometedores en cuanto a eficacia y menor tasa de recurrencia. La en la tabla 7 (tabla 7) detalla la síntesis de resultados.

Tabla 7. Síntesis de resultados.

Estudio	Schroeder FMM, y Pedraça ES. (2024) (3)	Singh AR, y Rai A. (2017) (4)	Yuan P, y Qiu X. 2022 (6)	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. 2021 (7)	López-Jornet P, 2010 (13)	Radfar L, y Wild RC . (2008) (41)	Thomson MA, y Hamburger J, 2004 (60)
Diseño del Estudio	Ensayo clínico piloto, aleatorizado, ciego	Estudio aleatorizado, abierto y comparativo	Network meta-análisis de 34 RCTs	Network meta-análisis de 55 RCTs	Revisión sistemática de estudios entre 1999 y 2008	Ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado	Estudio retrospectivo de casos consecutivos
Muestra Total	21	40	1284	2831	Varía según cada estudio analizado	30	23
Tipo de LPO	Sintomático (atrófico y erosivo)	Reticular, erosivo, atrófico y en placa	Variado (atrófico, erosivo, reticular)	Sintomático (atrófico, erosivo y reticular)	Erosivo, ulcerativo, reticular	Erosivo/ulcerativo	Erosivo
Tratamiento con Tacrolimus	0.1% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% tópico, dos veces al día durante 3 meses	0.1% tópico, 2-4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	No especificado detalladamente, pero evaluado en el análisis	Concentraciones de 0.03%, 0.1%, 0.3%; aplicados de 2 a 4 veces por día, duración variable (4 semanas a varios meses)	0.1% tópico, 4 veces/día por 2 semanas, luego disminución gradual hasta 1 vez/día por 6 semanas	0.1% en Orabase, una o dos veces al día, duración variable
Tratamiento con 17-Propionato de clobetasol	0.05% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% triamcinolona acetonida en pasta bucal, dos veces al día durante 3 meses	0.05% tópico, 4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	Incluido dentro del grupo de corticosteroides analizados	Evaluado en estudios comparativos (0.05%)	0.05% tópico, mismo esquema de administración que tacrolimus	No evaluado
Tratamiento con Dapsona		100 mg vía oral, dos veces al día durante 3 meses	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Tratamiento Combinado (si aplica)	Enjuague con nistatina 100.000 U/mL, 2 veces al día	Ninguno	No especificado	Ozonized water/corticosteroids, Vitamin D/corticosteroids	No especificado	Nistatina enjuague 1 vez/día para prevenir candidiasis	Algunos pacientes usaron tratamientos antifúngicos o esteroides tópicos adicionales

Duración del Tratamiento	30 días con seguimiento a 60 días	3 meses con seguimiento mensual posterior	2-12 semanas según el estudio	Variable entre estudios (2-12 semanas)	Variable, desde 2 semanas hasta 12 meses	6 semanas con seguimiento telefónico a los 9 meses	Variable, con seguimiento hasta 29 meses
Reducción de Síntomas	Reducción significativa en ODSS y VAS en ambos grupos. 17-Propionato de clobetasol mostró reducción superior en ODSS a los 60 días ($p=0.02$)	Tacrolimus: 79% de mejoría en síntomas. 17-Propionato de clobetasol : 87%. Dapsona: 97%. Retinoides: 76%.	Tacrolimus mostró el mejor efecto en reducción de síntomas (SMD, 1.06; P-score, 0.9323); Clobetasol tuvo un P-score de 0.5461.	Corticosteroides (OR: 13.6), pimecrolimus (OR: 14.7), porslane (OR: 18.4), ozonized water/corticosteroids (OR: 52) presentaron mejores tasas de resolución clínica comparado con placebo.	Tacrolimus mostró eficacia inicial en la mayoría de los estudios, con reducción significativa de síntomas en las primeras semanas, aunque con recurrencias frecuentes tras suspensión del tratamiento.	Tacrolimus redujo el tamaño de las lesiones en un 82.6% y el VAS en 52.3%; 17-Propionato de clobetasol redujo el tamaño en 81.6% y VAS en 38%.	Mejora clínica observada en el 91.3% de los pacientes dentro de 6 semanas. Se observó reducción significativa en la escala VAS ($p<0.001$).
Reducción en Dosis de Corticoides	No aplica, estudio comparativo sin ajuste de dosis sistémicas	No aplica, no hubo ajuste de dosis sistémicas	No aplicable	No evaluado específicamente	No evaluado	No aplicable	Un paciente logró reducir la dosis de prednisona de 75 mg diarios a 1 mg en días alternos con el uso de tacrolimus.
Eventos Adversos (Locales/Sistémicos)	Tacrolimus: ardor, hinchazón, acidez (3 pacientes). Clobetasol: ardor, hinchazón (3 pacientes)	Tacrolimus: leve ardor y recurrencia en 30% de pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona: sin eventos adversos graves reportados.	Tacrolimus: mayor incidencia de ardor y molestias locales. Clobetasol con menor frecuencia de eventos adversos.	Pimecrolimus (OR: 9.6) y ciclosporina (OR: 18.8) mostraron mayores riesgos de efectos adversos comparado con placebo.	Principalmente ardor, irritación local, alteraciones en el gusto. No se reportaron efectos sistémicos graves.	Leve ardor, una paciente reportó náuseas. No se desarrollaron candidiasis en ningún grupo.	Leve ardor y parestesia en el 35% de los pacientes. No se observaron efectos sistémicos adversos significativos.
Impacto en la Calidad de Vida	Mejoría significativa en VAS y comodidad oral reportada por el 80% de los pacientes.	Mejoría general en la comodidad diaria, aunque sin escalas estandarizadas.	No evaluado específicamente en escalas de calidad de vida	No evaluado explícitamente.	Mejoría subjetiva reportada, especialmente en la alimentación.	Mejora significativa en la calidad de vida, con mayor facilidad para comer y realizar higiene oral.	Mejora subjetiva significativa en la calidad de vida, especialmente en la capacidad de alimentación y comodidad oral.
Recurrencia y Tiempo	Recurrencia en 20% de los casos a las 6-8 semanas tras suspensión del tratamiento.	Recurrencia en el 30% de los pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona mostró menor tasa de recurrencia.	Tacrolimus presentó mayor recurrencia comparado con dexametasona y triamcinolona.	Recurrencia no cuantificada en los análisis, pero se señala mayor sostenibilidad con corticosteroides combinados.	Alta tasa de recurrencia, entre 3 a 9 semanas después de la suspensión del tratamiento.	Relapsos dentro de 1-6 meses en ambos grupos; un tercio de los pacientes permanecieron sin lesiones por más de 6 meses.	65.2% requirió terapia de mantenimiento para evitar recaídas, las cuales ocurrían entre 3-14 días tras la suspensión del tratamiento.

Conclusión del Estudio	Ambos tratamientos efectivos, clobetasol más económico y considerado primera opción. Tacrolimus útil para lesiones refractarias.	Todos los tratamientos mostraron eficacia similar. Dapsone destacó por su mayor eficacia, aunque tacrolimus mostró recurrencias más frecuentes.	Tacrolimus mostró alta eficacia en reducción de síntomas, pero con mayor riesgo de eventos adversos. Clobetasol fue menos seguro. Se recomienda dexametasona y triamcinolona por su balance entre eficacia y seguridad.	Corticosteroides tópicos identificados como el tratamiento más efectivo, aunque se requiere precaución por la baja calidad de evidencia. Pimecrolimus considerado opción secundaria por su eficacia pero mayor riesgo de efectos adversos.	Tacrolimus y pimecrolimus son eficaces a corto plazo, aunque con alta tasa de recurrencias tras suspensión. Se recomienda realizar estudios más amplios y controlados para confirmar la eficacia a largo plazo.	Tacrolimus y Clobetasol mostraron eficacia similar en reducción de lesiones y síntomas. Tacrolimus es útil especialmente en lesiones refractarias.	Tacrolimus es eficaz en el tratamiento del LPO erosivo resistente a otros tratamientos. La mayoría de los pacientes requerirán terapia de mantenimiento a largo plazo.
-------------------------------	--	---	---	--	---	--	--

10- Discusión:

10.1 Comparación de los resultados

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática muestran una clara superioridad del 17-propionato de clobetasol sobre otros corticoides tópicos como la triamcinolona o la fluocinonida en el tratamiento del Liquefación Plano Oral (LPO) en sus formas atrófica y erosiva. En este sentido, el 17-propionato de clobetasol al 0,05% en orabase, aplicado entre dos y tres veces al día, ha demostrado una reducción significativa de la sintomatología. No obstante, se han descrito efectos adversos locales como ardor o candidiasis (1).

En comparación, el tacrolimus también ha demostrado ser eficaz en casos refractarios a corticoides, logrando mejoras clínicas significativas en la puntuación del ODSS y VAS. Sin embargo, su uso se asocia a una mayor tasa de recurrencia (11, 12, 59). Por tanto, si bien representa una alternativa válida para pacientes que no responden al tratamiento convencional, requiere de estrategias de mantenimiento prolongadas o tratamientos combinados para evitar recaídas. En el estudio de Ismail (11), se empleó tacrolimus al 0,1% en forma de ungüento, aplicado dos veces al día durante ocho semanas, con una mejora sintomática importante. No obstante, tras la suspensión del tratamiento, se observó una tasa elevada de recurrencia, además de ardor local como efecto adverso más frecuente (11).

La dapsona tópica, aunque evaluada en menor cantidad de estudios, ha mostrado potencial como tratamiento alternativo en casos con intolerancia o contraindicación a corticoides, con resultados alentadores respecto a la reducción de lesiones erosivas (12, 14). Su aplicación ha mostrado resultados especialmente positivos en pacientes con formas erosivas asociadas a gingivitis descamativa (14). No obstante, su uso aún se encuentra en evaluación y requiere mayor respaldo clínico (12, 14).

Los hallazgos también evidencian que la duración del tratamiento y la formulación del fármaco (pasta adherente, gel, colutorio) influyen notablemente en la eficacia terapéutica. Las formulaciones bioadhesivas, como 17-propionato de clobetasol, permiten una mayor permanencia del principio activo en la mucosa oral, favoreciendo su absorción y efecto terapéutico (8, 59).

En conjunto, los resultados indican que el tratamiento del LPO debe ser personalizado, con elección del fármaco, dosis y frecuencia adaptados al tipo clínico de la lesión, al historial del paciente y al riesgo de efectos adversos o recaídas (10, 14).

10.2 Comparación con literatura complementaria

Diversos estudios aportan información valiosa para contextualizar los hallazgos. Por ejemplo, (1) analiza más de 50 ensayos clínicos y posiciona al 17-propionato de clobetasol como el fármaco más eficaz frente a triamcinolona y fluocinolona, con menores tasas de recurrencia y buena tolerancia.

El artículo (11) observa una mejora sintomática significativa con tacrolimus, pero con altas tasas de recaída tras la suspensión del tratamiento, hecho coincidente con nuestros resultados. (12) también destaca la necesidad de terapias combinadas y mantenimiento a largo plazo en pacientes con LPO refractario. Por su parte, (59) documenta que tanto con triamcinolona como con prednisona oral se producen recaídas en más del 50% de los pacientes entre los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento.

Otros estudios (10), señalan el potencial uso de pimecrolimus, antioxidantes y estrategias de modulación inmunitaria, y subrayan la importancia de la vigilancia oncológica en pacientes con lesiones tipo placa o erosivas. Asimismo, se enfatiza la necesidad de vigilancia oncológica sistemática en pacientes con formas erosivas o tipo placa, debido a su posible transformación maligna (10). Por otra parte, (57) aporta un análisis coste-efectividad que sitúa al 17-propionato de clobetasol y fluocinonida como las opciones terapéuticas más eficaces y accesibles.

10.3 Implicaciones clínicas de los hallazgos

Los resultados de esta revisión tienen aplicaciones prácticas directas en el manejo del LPO. En primer lugar, confirman que el tacrolimus es eficaz en la mejora sintomática de las formas atrófica y erosiva, especialmente en pacientes refractarios a corticoides, aunque requiere estrategias de mantenimiento por su alta tasa de recurrencia (11, 12).

Asimismo, el 17-propionato de clobetasol se ratifica como la opción de primera línea, tanto por su eficacia clínica como por su perfil de seguridad relativamente favorable, en especial cuando se aplica en formulaciones bioadhesivas (1, 57). Además de su eficacia clínica, el 17-propionato de clobetasol presenta una excelente relación coste-efectividad frente a otras opciones como el tacrolimus, especialmente en tratamientos prolongados.

En comparación, tratamientos como fluocinonida o dexametasona tópica también muestran buena eficacia con menor incidencia de efectos adversos, mientras que el tacrolimus, pese a su efectividad, resulta menos rentable a largo plazo (57). La dapsona, aunque evaluada en menor número de estudios, representa una alternativa interesante en casos con contraindicación a corticoides o recidivas frecuentes (12, 14).

Los hallazgos sugieren que el abordaje terapéutico del LPO debe ser personalizado, considerando la severidad de las lesiones, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de factores predisponentes o sistémicos. La acetónida de triamcinolona al 0,1% en orabase, administrada tres veces al día durante cuatro semanas, ha demostrado eficacia y buena tolerancia. En este sentido, representa una opción adecuada en pacientes con lesiones no extensas (8), mientras que en cuadros severos o recalcitrantes será necesaria una combinación de agentes y un seguimiento estrecho (8, 12, 59). Una propuesta destacada consiste en el uso combinado de 17-propionato de clobetasol y tacrolimus con un antimicótico tópico, con el fin de potenciar la eficacia terapéutica y prevenir infecciones fúngicas orales en pacientes con recurrencias frecuentes (12). Estudios comparativos muestran que tanto la triamcinolona como la prednisona pueden producir mejoría clínica inicial, pero presentan tasas de recurrencia superiores al 50% al cabo de un año. La prednisona, además, se ha asociado a efectos adversos sistémicos leves, lo que refuerza el valor de las terapias tópicas como primera línea (59).

Además, se destaca la importancia de incluir la perspectiva del paciente mediante escalas validadas de calidad de vida como el OHIP-14, y de incorporar la evaluación psicológica cuando el impacto emocional sea significativo, dado que el LPO puede estar asociado con ansiedad y depresión.

10.4 Limitaciones y futuras investigaciones

La presente revisión sistemática, a pesar de su diseño metodológico riguroso, presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, la mayor dificultad ha sido la escasez de literatura que evalúe el tacrolimus como tratamiento coadyuvante. Además, el número de estudios incluidos ($n=7$) es reducido, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Esta situación se debe, en parte, a los estrictos criterios de inclusión aplicados, que excluyeron otros estudios potencialmente útiles por no cumplir con diseños aleatorizados, carecer de grupo control o no centrarse en LPO en sus formas atrófica y/o erosiva.

En segundo lugar, existe una heterogeneidad considerable entre los estudios incluidos respecto a diseño, escalas de evaluación (ODSS, VAS, OHIP-14, entre otras), duración del tratamiento y dosis utilizadas. Esta variabilidad complica la comparación directa entre estudios y limita la posibilidad de realizar un metaanálisis cuantitativo. Además, la mayoría de los estudios presentan seguimientos a corto plazo (4 a 12 semanas), lo que impide establecer conclusiones firmes sobre la eficacia mantenida en el tiempo o el riesgo de recurrencia a largo plazo.

Otra limitación relevante es que la selección y extracción de datos fue realizada por un único revisor, lo cual introduce un potencial sesgo de selección. Aunque se aplicaron criterios estrictos y objetivos, el uso de revisores múltiples habría reforzado la fiabilidad del proceso.

Finalmente, varios estudios presentaron riesgo de sesgo moderado o alto en la evaluación metodológica (ROBINS-I y NOS), lo cual puede haber afectado la calidad de la evidencia sintetizada. Artículos como (12), (10) y (14) refuerzan la necesidad de ensayos clínicos con diseños más robustos y mayor seguimiento.

Dada la heterogeneidad metodológica y la limitada duración de los estudios actuales, se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados con mayor número de participantes, diseño doble ciego y seguimiento a largo plazo (≥ 12 meses). Estos deberían incluir escalas estandarizadas de evaluación clínica (ODSS, VAS) y de calidad de vida (OHIP-

14), así como registrar de forma rigurosa los eventos adversos y la tasa de recaídas.

Se considera relevante explorar con mayor profundidad el papel de terapias emergentes como la fototerapia, el uso de antioxidantes tópicos (tocoferol) y la modulación de la microbiota oral mediante probióticos (10, 12). También sería pertinente evaluar el impacto de las terapias combinadas (corticoide + inmunomodulador + antifúngico) en pacientes con alta tasa de recurrencia (11, 12, 59).

Por último, futuras investigaciones deberían incluir una valoración psicológica sistemática de los pacientes, integrada al protocolo clínico y apoyada en escalas validadas como HADS o DLQI (10, 14). Además, se recomienda explorar el uso de nuevos agentes como el apremilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), que ha mostrado mejoría significativa en lesiones erosivas y gingivales sin efectos adversos importantes ni recurrencias tras el tratamiento (14).

11- Conclusión.

A partir de los objetivos primarios y secundarios establecidos en esta investigación, y de los resultados obtenidos, se presentan las siguientes conclusiones sobre el tratamiento del Liquen Plano Oral atrófico y erosivo:

Conclusión principal:

- El tacrolimus tópico ha demostrado ser eficaz como tratamiento coadyuvante en LPO atrófico y/o erosivo, especialmente en casos refractarios, aunque la reducción sistémica de la dosis de corticoides no pudo confirmarse con la evidencia disponible.

Conclusiones secundarias:

- 1- En la comparación con el 17-propionato de clobetasol, este último mostró una mayor eficacia sostenida y menor tasa de recurrencias, posicionándose como el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.
- 2- Frente a otras alternativas como la dapsona, el tacrolimus presentó eficacia clínica comparable, aunque con mayor recurrencia y efectos adversos locales; no obstante, la evidencia sobre la dapsona aún es limitada.

12- Bibliografia.

- 1- García-Pola MJ, González-Álvarez L, García-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2017 Nov;149(10):423-433.
- 2- Siponen M, Kauppila JH, Soini Y, Salo T. The role of Toll-like receptors (TLRs) has been elucidated in many human infectious, autoimmune and neoplastic diseases. Previously, TLR2 and TLR4 expression in oral lichen planus (OLP) was described. The aim of our study was to examine exp. *J Oral Pathol Med*. 2012 Nov;41(10):741-7.
- 3- Schroeder FMM, Pedraça ES, Palma VM, Carrard VC, Martins MAT, Maitó FLDM, Lisbôa DQM, Visioli F. Topical tacrolimus orabase versus topical clobetasol propionate orabase in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot randomized study. *Clin Oral Investig*. 2024 Sep 30;28(10):559. doi: 10.1007/s00784-024-05943-5.
- 4- Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol*. 2017;131(1):69-76.
- 5- Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, Pignatelli P, Lajolo C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis*. 2019;25(3):693-709.
- 6- Yuan P, Qiu X, Ye L, Hou F, Liang Y, Jiang H, et al. Efficacy of topical administration for oral lichen planus: a network meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28(3):670-81.
- 7- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust Dent J*. 2021;66(3):295-303.
- 8- Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, Divynadaniel T. Diagnosis and management of oral lichen planus – Review. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022;26(1):146-52.
- 9- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(1):15-21. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.07.199. PMID: 17822813.
- 10- Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):172-3.
- 11- Schroeder FMM, Pedraça ES, Palma VM, Carrard VC, Martins MAT, Maito FLDM, Lisbôa DQM, Visioli F. Topical tacrolimus orabase versus topical clobetasol propionate orabase in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot randomized study. *Clin Oral Investig*. 2024.
- 12- Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Aleksijević LH, Škrinjar I, Juras DV, Aščić A, Brzak BL. Different treatment modalities of oral lichen planus—A narrative review. *Dent J (Basel)*. 2023;11(1):26.
- 13- López-Jornet P, et al. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(3):201-5

- 14- AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Treatment of recalcitrant erosive oral lichen planus and desquamative gingivitis with oral apremilast. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10(3):56-7.
- 15- García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Tratamiento del liquen plano oral: revisión sistemática y protocolo de actuación. *Med Clin (Barc).* 2017;149(8):351-62.
- 16- Yang H, Wu Y, Ma H, Jiang L, Zeng X, Dan H, Zhou Y, Chen Q. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(5):496-509.
- 17- Waingade M, Medikeri RS, Gaikwad S. Effectiveness of hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med.* 2022;22(6):405-17.
- 18- Guo CL, Zhao JZ, Zhang J, Dong HT. Efficacy of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus: a meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2015;30(4):210-7.
- 19- Sun SL, Liu JJ, Zhong B, Wang JK, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1166-76.
- 20- Douley J, Fricain JC. Oral lichen planus pemphigoid: a case report of a rare disease treated by topical tacrolimus mouthwash and hydroxychloroquine. *J Oral Med Oral Surg.* 2023;29(4).
- 21- Pedraça ES, da Silva EL, de Lima TB, Rados PV, Visioli F. Systemic non-steroidal immunomodulators for oral lichen planus treatment—a scoping review. *Clin Oral Investig.* 2023;27(12):7091-114.
- 22- Villa A, Sankar V, Bassani G, Johnson LB, Sroussi H. Dexamethasone solution and dexamethasone in Mucolox for the treatment of oral lichen planus: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(6):585-90.
- 23- Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol.* 2008;35(3):244-9.
- 24- Polizzi A, Santonocito S, Lo Giudice A, Alibrandi A, De Pasquale R, Isola G. Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: a randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2023;29(2):755-63.
- 25- Su Z, Hu J, Cheng B, Tao X. Efficacy and safety of topical administration of tacrolimus in oral lichen planus: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(1):63-73.
- 26- Kiyani A, Sohail K, Bin Saeed MH. Efficacy of 0.1% tacrolimus in long-term management of erosive lichen planus. *J Dermatol Treat.* 2021;32(3):367-71
- 27- da Silva EL, de Lima TB, Rados PV, Visioli F. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(9):5149-69.
- 28- Ribero S, Stieger M, Quaglino P, Hongang T, Bornstein MM, Naldi L, Borradori L. Efficacy of topical tacrolimus for oral lichen planus: real-life experience in a retrospective

- cohort of patients with a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1107-13.
- 29- Saad I, Salem S. Evaluation of serum desmoglein 1 and desmoglein 3 in oral erosive lichen planus before and after topical application of tacrolimus. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(10):1204-13.
 - 30- Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jan;37(1):66-9.
 - 31- Siponen M, Bitu CC, Al-Samadi A, Nieminen P, Salo T. Cathepsin K expression is increased in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(10):758-65.
 - 32- Wei J, Ma D, Qiu M, Dan H, Zeng X, Jiang L, et al. Medical treatments for pregnant patients with oral lichen planus. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(1):67-72.
 - 33- Walia C, Rallan NS, Premkumar A, Roy S. Clinical evaluation of efficacy of triamcinolone acetonide with tacrolimus in the management of oral lichen planus: a pilot prospective observational study. *Contemp Clin Dent*. 2022;13(3):236-41.
 - 34- Yeo L, Ormerod AD. Oral tacrolimus: a treatment option for recalcitrant erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(6):684-5.
 - 35- Utz S, Suter VGA, Cazzaniga S, Borradori L, Feldmeyer L. Outcome and long-term treatment protocol for topical tacrolimus in oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):2459-65.
 - 36- Siponen M, Kullaa A, Nieminen P, Salo T, Pasonen-Seppänen S. Altered expression of hyaluronan, HAS1-2, and HYAL1-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(6):401-9.
 - 37- Arduino PG, Campolongo MG, Sciannone V, Conrotto D, Gambino A, Cabras M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis*. 2018;24(5):772-7.
 - 38- Nisa SU, Saggi TK. To estimate the efficacy of 0.1% tacrolimus with Colgate Oraguard-B paste for the treatment of patients with symptomatic oral lichen planus. *Indian J Dent*. 2016;7(1):23-7.
 - 39- Vohra S, Singal A, Sharma SB. Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial. *Int J Dermatol*. 2016;55(1):101-5.
 - 40- Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2015;54(9):996-1004.
 - 41- Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(2):187-93.
 - 42- Liu W, Shen X, Shen Z. A scientometric study on research trends and characteristics of oral leukoplakia and oral lichen planus. *J Dent Sci*. 2025;20(1):672-7.

- 43- Aoki Y, Minabe M, Inada J, Akiyama Y, Hashimoto K, Kouno M, et al. Two cases of oral steroid and local tacrolimus combination therapy for oral lichen planus ineffective with local steroid therapy. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2023;35(1):70-5.
- 44- Shipley CA, Spivakovsky S. Tacrolimus or clobetasol for treatment of oral lichen planus. *Evid Based Dent*. 2016;17(1):16.
- 45- Morita M, Asoda S, Tsunoda K, Soma T, Nakagawa T, Shirakawa M, et al. The onset risk of carcinoma in patients continuing tacrolimus topical treatment for oral lichen planus: a case report. *Odontology*. 2017;105(2):262-6.
- 46- Ibrahim SS, Ragy NI, Nagy NA, El-Kammar H, Elbakry AM, Ezzatt OM. Evaluation of muco-adhesive tacrolimus patch on caspase-3 induced apoptosis in oral lichen planus: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23(1).
- 47- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust Dent J*. 2021;66(3):295-303.
- 48- Petruzzi M, De Benedittis M, Pastore L, Grassi FR, Serpico R. Penogingival lichen planus. *J Periodontol*. 2005;76(12):2293-8.
- 49- Scheer M, Kawari-Mahmoodi N, Neugebauer J, Kübler AC. Pimecrolimus (ELIDEL®) zur Behandlung des Lichen planus mucosae. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2006;10(6):403-7.
- 50- Sánchez AR, Sheridan PJ, Rogers RS. Successful treatment of oral lichen planus-like chronic graft-versus-host disease with topical tacrolimus: a case report. *J Periodontol*. 2004;75(4):613-9.
- 51- Seth V, Patil RG, Moger G, Singh U, Sharma A, Saxena S. Comparative evaluation of the efficacy of topical Amlexanox 5%, Triamcinolone Acetonide 0.1%, and Tacrolimus 0.03% in the treatment of oral erosive lichen planus - A double-blinded randomized clinical trial. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 2022;34(2):136-40.
- 52- Ibrahim SS, Hazzaa HH. Topical pimecrolimus effect on Fas inducing apoptosis in oral lichen planus: a clinical immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(2):140-7.
- 53- Hettiarachchi PVKS, Hettiarachchi RM, Jayasinghe RD, Sitheeque M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: a double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *J Investig Clin Dent*. 2017;8(4):e12237.
- 54- Chancellor MB. Rationale for the use of topical calcineurin inhibitors in the management of oral lichen planus and mucosal inflammatory diseases. *Cureus*. 2024;16(11):e74570.
- 55- Ezzatt OM, Helmy IM. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(2):947-56.
- 56- Rabanal A, Bral M, Goldstein G. Management of a patient with severe erosive lichen planus in need of an immediate complete denture: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2007;98(4):282-5.

- 57- Sandhu S, Klein BA, Al-Hadlaq M, Chirravur P, Bajonaid A, Xu Y, et al. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs—a systematic review. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):[páginas].
- 58- Motta ACF, Zhan Q, Larson A, Lerman M, Woo SB, Soiffer RJ, et al. Immunohistopathological characterization and the impact of topical immunomodulatory therapy in oral chronic graft-versus-host disease: a pilot study. *Oral Dis*. 2018;24(4):580-90.
- 59- Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(6):323-9.
- 60- Thomson MA, Hamburger J, Stewart DG, Lewis HM. Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(5):285-8.
- 61- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2004;8(5):336-41.
- 62- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127-31. doi:10.1016/S0140-6736(74)90884-8.
- 63- Ormond M, McParland H, Thakrar P, Donaldson ANA, Andiappan M, Cook RJ, Escudier ME, Higham J, Hullah E, McMillan R, Taylor J, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Validation of an Oral Disease Severity Score (ODSS) tool for use in oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):78-85.
- 64- Slade GD. Derivation and validation of a short-form Oral Health Impact Profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.
- 65- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7
- 66- Peryam DR, Pilgrim FJ. Hedonic scale method of measuring food preferences. *Food Technol*. 1957;11(9):9-14.

Anexos.

Figuras.

Fig. 1: Flowchart.

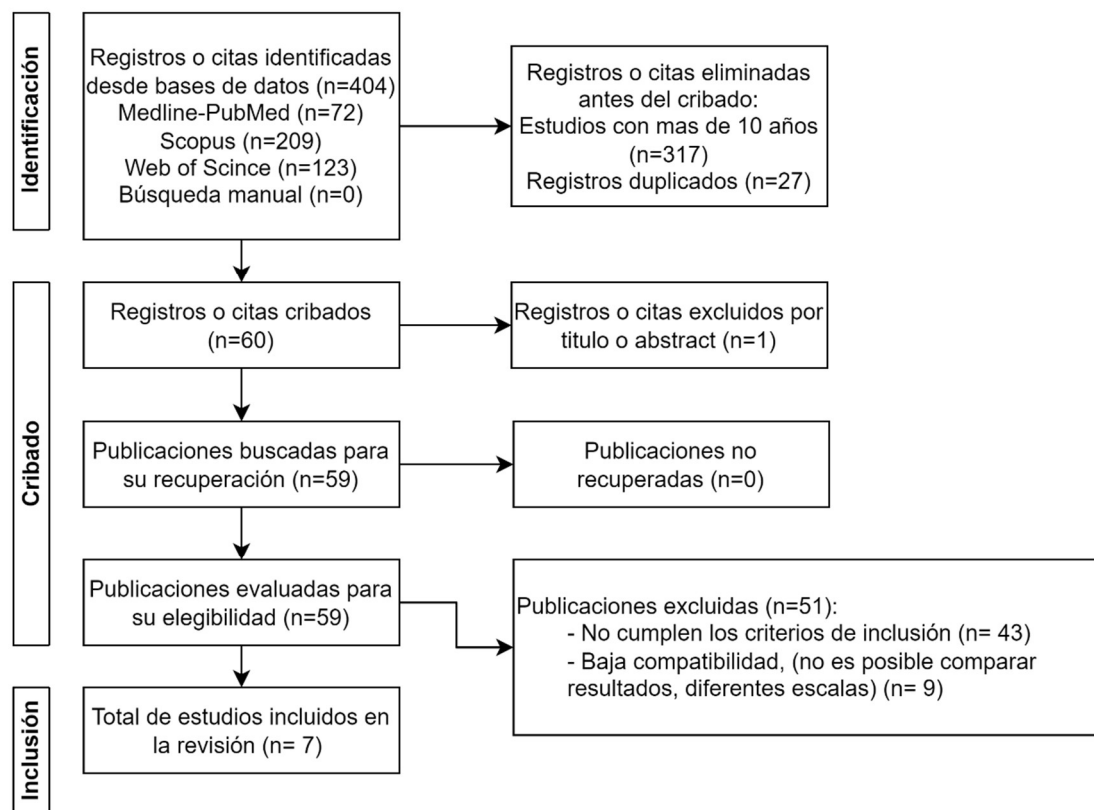


Tabla 1: En esta tabla se resumen los resultados de las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos.

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Total Artículos	Artículos finales	Fecha de búsqueda
PubMed	((("lichen planus, oral"[MeSH Terms] OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "lichen planus, oral"[Title/Abstract])AND("lichen planus"[MeSH Terms]) OR "oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "erosive oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "atrophic oral lichen planus"[Title/Abstract] OR "oral lichen"[Title/Abstract] OR "olp"[Title/Abstract])AND("tacrolimus"[Title/Abstract]AND("pain"[MeSH Terms] OR "burns"[MeSH Terms] OR "inflammation"[MeSH Terms] OR "treatment outcome"[MeSH Terms] OR "time factors"[MeSH Terms] OR "recovery of function"[MeSH Terms] OR "duration of therapy"[MeSH Terms] OR "perception"[MeSH Terms] OR "symptom relief"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract] OR "symptom improvement"[Title/Abstract] OR "duration of therapy"[Title/Abstract] OR "reduction of pain"[Title/Abstract] OR "inflammation relief"[Title/Abstract] OR "clinical improvement"[Title/Abstract] OR "improvement"[Title/Abstract] OR "duration of treatment"[Title/Abstract] OR "symptom relief"[Title/Abstract]))	70	35	21/11/2024
Scopus	"lichen planus, oral" OR "oral lichen planus" AND "lichen planus" OR "oral lichen planus" OR "erosive oral lichen planus" OR "atrophic oral lichen planus" OR "oral lichen" OR "olp" AND "tacrolimus" OR "Prograf" OR "Advagraf" OR "Envarsus XR" OR "Protopic" OR "FK506" AND "pain" OR "burns" OR "inflammation" OR "treatment outcome" OR "time factors" OR "recovery of function" OR "duration of therapy" OR "perception" OR "symptom relief" OR "therapy" OR "symptom improvement" OR "duration of therapy" OR "reduction of pain" OR "inflammation relief" OR "clinical improvement" OR "improvement" OR "duration of treatment" OR "symptom relief"	209	28	21/11/2024
WoS	"lichen planus, oral" OR "oral lichen planus" AND "lichen planus" OR "oral lichen planus" OR "erosive oral lichen planus" OR "atrophic oral lichen planus" OR "oral lichen" OR "olp" AND "tacrolimus" OR "Prograf" OR "Advagraf" OR "Envarsus XR" OR "Protopic" OR "FK506" AND "pain" OR "burns" OR "inflammation" OR "treatment outcome" OR "time factors" OR "recovery of function" OR "duration of therapy" OR "perception" OR "symptom relief" OR "therapy" OR "symptom improvement" OR "duration of therapy" OR "reduction of pain" OR "inflammation relief" OR "clinical improvement" OR "improvement" OR "duration of treatment" OR "symptom relief"	122	23	21/11/2024

Tabla 2: En esta tabla se indican los motivos de exclusión de los artículos.

Artículo	Título	Motivo exclusión
1	Tratamiento del liquen plano oral. Revisión sistemática y protocolo de actuación.	No es un estudio clínico.
2	TLR4 and TLR9 are induced in oral lichen planus	No es un estudio clínico ni compara tratamientos
5	Rate of malignant transformation of oral lichen planus	No es un estudio clínico.
8	Diagnosis and management of oral lichen planus – Review	No es una revisión sistemática ni compara tratamientos
9	Oral mucosal disease- Lichen planus	No es un estudio clínico ni una revisión sistemática
10	Oral lichen planus- Challenge and management.	No es un ensayo clínico ni una revisión sistemática
11	Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en el diagnóstico y diferenciación del LPO, sin analizar tratamientos comparativos.
12	Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus-A Narrative Review	No es una revisión sistemática ni sigue metodología PRISMA. No compara tacrolimus y corticoides de forma estructurada.

14	Treatment of recalcitrant erosive oral lichen planus and desquamative gingivitis with oral apremilast	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en apremilast sin comparar tacrolimus y corticoides.
15	Topical tocopherol for treatment of reticular oral lichen planus- a randomized, double-blind, crossover study.	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en LPO reticular, no en formas atrófica o erosiva, y no compara tacrolimus y corticoides.
16	Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en terapias alternativas sin comparar tacrolimus y corticoides.
17	Effectiveness of hyaluronic acid in the management of oral lichen planus- a systematic review and meta-analysis	No compara específicamente tacrolimus y corticoides. Se centra en ácido hialurónico como tratamiento alternativo. No se extraen conclusiones definitivas debido a la alta heterogeneidad y sesgo en los estudios incluidos.
20	Oral lichen planus pemphigoid- A case report of a rare disease treated by topical Tacrolimus mouthwash and Hydroxychlor	Reporte de caso único sin grupo control. No compara tacrolimus y corticoides en un ensayo clínico estructurado. Se enfoca en el tratamiento con hidroxiclороquina como segunda línea.
21	Systemic non-steroidal immunomodulators for oral lichen planus treatment—a scoping review. <i>Clin Oral Investig.</i>	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en inmunomoduladores sistémicos en lugar de tacrolimus y corticoides tópicos.
22	Dexamethasone solution and dexamethasone in Mucolox for the treatment of oral lichen planus- a preliminary study.	No compara tacrolimus y corticoides. Evalúa diferentes formulaciones de dexametasona en un estudio preliminar con muestra pequeña.
27	Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en inmunomoduladores no esteroideos sin comparación directa con tacrolimus y corticoides.
29	Evaluation-of-Serum-Desmoglein-1-and-Desmoglein-3-in-oral-erosive-lichen-planus-before-and-after-topical-application	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en la expresión de proteínas séricas antes y después del tratamiento sin comparar tacrolimus y corticoides.

30	Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus- an immunohistochemical study	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en la expresión de proteínas de choque térmico en biopsias antes y después del tratamiento con tacrolimus sin comparación con corticoides.
31	Cathepsin K expression is increased in oral lichen planus.	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en la expresión de Cathepsina K en el LPO y su variación tras el uso de tacrolimus, sin comparar su eficacia con corticoides.
32	Medical treatments for pregnant patients with oral lichen planus.	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en opciones de tratamiento para pacientes embarazadas con LPO sin comparar específicamente tacrolimus y corticoides.
33	Clinical evaluation of efficacy of triamcinolone acetonide with tacrolimus in the management of oral lichen planus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Evalúa triamcinolona sin compararlo con tacrolimus, por lo que no cumple los criterios de inclusión.
34	Oral tacrolimus- a treatment option for recalcitrant erosive lichen planus	Reporte de caso sin grupo control. Evalúa el uso de tacrolimus oral, que no cumple con los criterios de inclusión.
36	Altered expression of hyaluronan, HAS1-2, and HYAL1-2 in oral lichen planus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Analiza la expresión de biomarcadores en el LPO sin evaluar la efectividad de tacrolimus y corticoides.
37	Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus.	No compara tacrolimus y corticoides. Se enfoca únicamente en clobetasol frente a placebo.
38	To estimate the efficacy of 0.1% tacrolimus with Colgate Oraguard-B paste for the treatment of patients with symptomatic	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. No se dispone de información clara sobre el contenido.
39	Clinical and serological efficacy of topical calcineurin	No es una revisión sistemática ni sigue metodología PRISMA. Aunque estudia inhibidores de calcineurina, no realiza una comparación estructurada entre tacrolimus y corticoides.

42	A scientometric study on research trends and characteristics of oral leukoplakia and oral lichen planus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en análisis bibliométrico de tendencias en investigación sobre LPO y no en la comparación de tratamientos.
43	Two cases of oral steroid and local tacrolimus combination therapy for oral lichen planus ineffective with local steroid	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. No se dispone de información clara sobre el contenido.
45	The onset risk of carcinoma in patients continuing tacrolimus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en el riesgo de carcinoma en pacientes en tratamiento con tacrolimus sin comparar su eficacia con corticoides.
46	Evaluation of muco-adhesive tacrolimus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Evalúa la formulación de tacrolimus en mucoadhesivo sin comparar su eficacia con corticoides.
47	Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus	No es un ensayo clínico ni una publicación reciente
48	Peno-gingival lichen planus	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en un subtipo de LPO con afectación genital sin evaluar la comparación entre tacrolimus y corticoides.
49	Pimecrolimus-Elidel-for-therapy-of-lichen-ruber-mucosae-Mund--Kiefer--und-Gesichtschirurgie	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en pimecrolimus como tratamiento sin incluir comparación con corticoides o tacrolimus.
50	Successful treatment of oral lichen planus-like chronic graft-versus-host disease with topical tacrolimus- A case report	Reporte de caso único sin grupo control. Evalúa el uso de tacrolimus en enfermedad injerto contra huésped sin compararlo con corticoides.
51	Comparative evaluation of the efficacy of topical Amlexanox	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se centra en la eficacia del Amlexanox sin evaluar tacrolimus ni corticoides.
52	Topical pimecrolimus effect on Fas inducing apoptosis in oral lichen planus- A clinical immunohistochemical study	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Evalúa el efecto de pimecrolimus en la expresión de Fas sin comparar su eficacia con corticoides.

54	Rationale for the Use of Topical Calcineurin	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en la justificación teórica del uso de inhibidores de calcineurina sin evaluar su efectividad comparativa con corticoides.
55	Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus a randomized clinical trial	No compara específicamente tacrolimus y corticoides. Se centra en ácido hialurónico como tratamiento alternativo. No se extraen conclusiones definitivas debido a la alta heterogeneidad y sesgo en los estudios incluidos.
56	Management of a patient with severe erosive lichen planus in need of an immediate complete denture- A clinical report	Reporte de caso único sin grupo control. No compara tacrolimus con corticoides en un estudio clínico estructurado.
57	Oral lichen planus- comparative efficacy and treatment costs-a systematic review	No es un estudio clínico
58	Immunohistopathological characterization and the impact of topical immunomodulatory therapy in oral chronic GVHD-	No es un estudio clínico controlado ni una revisión sistemática. Se enfoca en la caracterización inmunohistopatológica de la GVHD oral y la respuesta a tratamientos inmunomoduladores.
59	Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus- a comparative study with long-term follow-up	No compara tacrolimus con corticoides. Se centra en el tratamiento con corticoides sistémicos y tópicos sin incluir inhibidores de calcineurina.

Tabla 3: Características metodológicas de los estudios incluidos en la revisión.

Referencia	Tipo de estudio	Pacientes incluidos	Tratamientos evaluados	Escalas de medición
3	Ensayo clínico aleatorizado	21	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
4	Ensayo clínico aleatorizado	40	Tacrolimus, Clobetasol, Dapsona, Retinoides	VAS, OHIP-14
6	Metaanálisis	1284	Diferentes tratamientos tópicos	No especificado
7	Revisión sistemática y metaanálisis	2831	Corticoides tópicos, Inhibidores de calcineurina, Terapias alternativas	No especificado

13	Revisión de literatura	No especificado	Tacrolimus, Pimecrolimus, Ciclosporina, Otros inmunomoduladores	No especificado
41	Ensayo clínico aleatorizado	30	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
60	Revisión retrospectiva	23	Tacrolimus 0.1%, Corticoides tópicos, Prednisolona sistémica, Antifúngicos tópicos, Ciclosporina A	VAS, OHIP-14, Beck Anxiety Inventory, Hedonic Scale

Tabla 4: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Enmascaramiento de participantes y personal	Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Schroeder FMM, y Pedraça ES. (2024) (3)	+	+	-	+	?	+	?
Singh AR, y Rai A. (2017) (4)	-	-	-	-	+	+	?
Radfar L, y Wild RC. (2008) (41)	+	+	+	+	+	+	+

Tabla 5: Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I.

	Factores de confusión.	Selección de participantes.	Clasificación de intervenciones.	Desviaciones en el tratamiento.	Datos incompletos.	Mediciones del desenlace.	Selección de los resultados reportados.	Riesgo de sesgo global en cada estudio.
Yuan P, y Qiu X. 2022 (6)	Mod.	Bajo	Bajo	Mod.	Mod.		Alto	Alto
Gupta S, y Ghosh S. 2017 (7)	Mod.	Bajo	Bajo	Mod.	Mod.	Mod.	Alto	Alto

Tabla 6: Evaluación de Calidad Metodológica según Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

	Representatividad de la cohorte	Selección de cohorte no expuesta	Comparación de la exposición	Demostración de no presencia de la variable de interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición de resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	TOTAL
López-Jornet P, 2010 (13)	★	—	★	—	—	—	★	★	★	5
Thomson MA, y Hamburger J, 2004 (60)	★	—	★	—	—	—	★	★	★	5

Tabla 7: Síntesis de datos.

Estudio	Schroeder FMM, y Pedraça ES. (2024) (3)	Singh AR, y Rai A. (2017) (4)	Yuan P, y Qiu X. 2022 (6)	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. 2021 (7)	López-Jornet P, 2010 (13)	Radfar L, y Wild RC. (2008) (41)	Thomson MA, y Hamburger J, 2004 (60)
Diseño del Estudio	Ensayo clínico piloto, aleatorizado, ciego	Estudio aleatorizado, abierto y comparativo	Network metaanálisis de 34 RCTs	Network metaanálisis de 55 RCTs	Revisión sistemática de estudios entre 1999 y 2008	Ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado	Estudio retrospectivo de casos consecutivos
Muestra Total	21	40	1284	2831	Varía según cada estudio analizado	30	23
Tipo de LPO	Sintomático (atrófico y erosivo)	Reticular, erosivo, atrófico y en placa	Variado (atrófico, erosivo, reticular)	Sintomático (atrófico, erosivo y reticular)	Erosivo, ulcerativo, reticular	Erosivo/ulcerativo	Erosivo
Tratamiento con Tacrolimus	0.1% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% tópico, dos veces al día durante 3 meses	0.1% tópico, 2-4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	No especificado detalladamente, pero evaluado en el análisis	Concentraciones de 0.03%, 0.1%, 0.3%; aplicados de 2 a 4 veces por día, duración variable (4 semanas a varios meses)	0.1% tópico, 4 veces/día por 2 semanas, luego disminución gradual hasta 1 vez/día por 6 semanas	0.1% en Orabase, una o dos veces al día, duración variable
Tratamiento con Clobetasol	0.05% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% triamcinolona acetonida en pasta bucal, dos veces al día durante 3 meses	0.05% tópico, 4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	Incluido dentro del grupo de corticosteroides analizados	Evaluado en estudios comparativos (0.05%)	0.05% tópico, mismo esquema de administración que tacrolimus	No evaluado
Tratamiento con Dapsona		100 mg vía oral, dos veces al día durante 3 meses	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado

Tratamiento Combinado (si aplica)	Enjuague con nistatina 100.000 U/mL, 2 veces al día	Ninguno	No especificado	Ozonized water/corticosteroids, Vitamin D/corticosteroids	No especificado	Nistatina enjuague 1 vez/día para prevenir candidiasis	Algunos pacientes usaron tratamientos antifúngicos o esteroides tópicos adicionales
Duración del Tratamiento	30 días con seguimiento a 60 días	3 meses con seguimiento mensual posterior	2-12 semanas según el estudio	Variable entre estudios (2-12 semanas)	Variable, desde 2 semanas hasta 12 meses	6 semanas con seguimiento telefónico a los 9 meses	Variable, con seguimiento hasta 29 meses
Reducción de Síntomas	Reducción significativa en ODSS y VAS en ambos grupos. Clobetasol mostró reducción superior en ODSS a los 60 días ($p=0.02$)	Tacrolimus: 79% de mejoría en síntomas. Clobetasol: 87%. Dapsona: 97%. Retinoides: 76%.	Tacrolimus mostró el mejor efecto en reducción de síntomas (SMD, 1.06; P-score, 0.9323); Clobetasol tuvo un P-score de 0.5461.	Corticosteroides (OR: 13.6), pimecrolimus (OR: 14.7), purslane (OR: 18.4), ozonized water/corticosteroids (OR: 52) presentaron mejores tasas de resolución clínica comparado con placebo.	Tacrolimus mostró eficacia inicial en la mayoría de los estudios, con reducción significativa de síntomas en las primeras semanas, aunque con recurrencias frecuentes tras suspensión del tratamiento.	Tacrolimus redujo el tamaño de las lesiones en un 82.6% y el VAS en 52.3%; Clobetasol redujo el tamaño en 81.6% y VAS en 38%.	Mejora clínica observada en el 91.3% de los pacientes dentro de 6 semanas. Se observó reducción significativa en la escala VAS ($p<0.001$).
Reducción en Dosis de Corticoides	No aplica, estudio comparativo sin ajuste de dosis sistémicas	No aplica, no hubo ajuste de dosis sistémicas	No aplicable	No evaluado específicamente	No evaluado	No aplicable	Un paciente logró reducir la dosis de prednisona de 75 mg diarios a 1 mg en días alternos con el uso de tacrolimus.
Eventos Adversos (Locales/Sistémicos)	Tacrolimus: ardor, hinchazón, acidez (3 pacientes). Clobetasol: ardor, hinchazón (3 pacientes)	Tacrolimus: leve ardor y recurrencia en 30% de pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona: sin eventos adversos graves reportados.	Tacrolimus: mayor incidencia de ardor y molestias locales. Clobetasol con menor frecuencia de eventos adversos.	Pimecrolimus (OR: 9.6) y cyclosporine (OR: 18.8) mostraron mayores riesgos de efectos adversos comparado con placebo.	Principalmente ardor, irritación local, alteraciones en el gusto. No se reportaron efectos sistémicos graves.	Leve ardor, una paciente reportó náuseas. No se desarrollaron candidiasis en ningún grupo.	Leve ardor y parestesia en el 35% de los pacientes. No se observaron efectos sistémicos adversos significativos.
Impacto en la Calidad de Vida	Mejoría significativa en VAS y comodidad oral reportada por el 80% de los pacientes.	Mejoría general en la comodidad diaria, aunque sin escalas estandarizadas.	No evaluado específicamente en escalas de calidad de vida	No evaluado explícitamente.	Mejoría subjetiva reportada, especialmente en la alimentación.	Mejora significativa en la calidad de vida, con mayor facilidad para comer y realizar higiene oral.	Mejora subjetiva significativa en la calidad de vida, especialmente en la capacidad de alimentación y comodidad oral.
Recurrencia y Tiempo	Recurrencia en 20% de los casos a las 6-8 semanas tras suspensión del tratamiento.	Recurrencia en el 30% de los pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona mostró menor tasa de recurrencia.	Tacrolimus presentó mayor recurrencia comparado con dexametasona y triamcinolona.	Recurrencia no cuantificada en los análisis, pero se señala mayor sostenibilidad con corticosteroides combinados.	Alta tasa de recurrencia, entre 3 a 9 semanas después de la suspensión del tratamiento.	Relapsos dentro de 1-6 meses en ambos grupos; un tercio de los pacientes permanecieron sin lesiones por más de 6 meses.	65.2% requirió terapia de mantenimiento para evitar recaídas, las cuales ocurrían entre 3-14 días tras la suspensión

							del tratamiento.
Conclusión del Estudio	Ambos tratamientos efectivos, clobetasol más económico y considerado primera opción. Tacrolimus útil para lesiones refractarias.	Todos los tratamientos mostraron eficacia similar. Dapsona destacó por su mayor eficacia, aunque tacrolimus mostró recurrencias más frecuentes.	Tacrolimus mostró alta eficacia en reducción de síntomas, pero con mayor riesgo de eventos adversos. Clobetasol fue menos seguro. Se recomienda dexametasona y triamcinolona por su balance entre eficacia y seguridad.	Corticosteroides tópicos identificados como el tratamiento más efectivo, aunque se requiere precaución por la baja calidad de evidencia. Pimecrolimus considerado opción secundaria por su eficacia pero mayor riesgo de efectos adversos.	Tacrolimus y pimecrolimus son eficaces a corto plazo, aunque con alta tasa de recurrencias tras suspensión. Se recomienda realizar estudios más amplios y controlados para confirmar la eficacia a largo plazo.	Tacrolimus y Clobetasol mostraron eficacia similar en reducción de lesiones y síntomas. Tacrolimus es útil especialmente en lesiones refractarias.	Tacrolimus es eficaz en el tratamiento del LPO erosivo resistente a otros tratamientos. La mayoría de los pacientes requerirán terapia de mantenimiento a largo plazo.

Tabla 8: Checklist Prisma

Sección y tema	Ar- tículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se re- porta el ar- tículo
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	Portada
ABSTRACTO			
Abstracto	2	Consulte la lista de verificación de resúmenes de PRISMA 2020.	2-3
INTRODUCCIÓN			
Razón funda- mental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	15-16
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión.	17
MÉTODOS			
Criterios de ele- gibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agru- paron los estudios para las síntesis.	19
Fuentes de in- formación	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes consultadas para identificar estudios. Indique la fe- cha de la última consulta de cada fuente.	20-21
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	21-22
Proceso de se- lección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los crite- rios de inclusión de la revisión, incluido cuántos revisores examinaron cada regis- tro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corres- ponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	22
Proceso de re- copilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluido cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma inde- pendiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utili- zadas en el proceso.	23-24
Elementos de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaron datos. Especifi- que si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resulta- dos en cada estudio (p. ej., para todas las medidas, puntos temporales y análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	23-24, 51, 53
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se solicitaron datos (p. ej., características de los participantes y de la intervención, fuentes de financia- ción). Describa las suposiciones realizadas sobre la información faltante o poco clara.	23-24, 51, 53
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	24, 52-53
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado las medidas de efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resul- tados.	25, 30-32
Métodos de sín- tesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estu- dio y compararlas con los grupos planificados para cada síntesis (ítem n.º 5)).	19, 25
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presenta- ción o síntesis, como el manejo de estadísticas de resumen faltantes o la conver- sión de datos.	25
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resul- tados de estudios y síntesis individuales.	25, 51, 53, 56
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elec- ción. Si se realizó un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identifi- car la presencia y el grado de heterogeneidad estadística, y los programas infor- máticos utilizados.	25, 30-32
	13e	Describa cualquier método utilizado para explorar posibles causas de heteroge-	31-32

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
		neidad entre los resultados del estudio (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta-regresión).	
	13f	Describa cualquier análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	36
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (que surge de sesgos en los informes).	35
Evaluación de certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia de un resultado.	35-37
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	27, 56
	16b	Cite estudios que podrían parecer cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	57
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	28, 51
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	29, 52-53
Resultados de estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio: (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando corresponda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/credibilidad), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	30-32, 53
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	30-32
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	N/A
	20c	Presentar resultados de todas las investigaciones sobre posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	31-32
	20d	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	36
Sesgos en los informes	21	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de sesgos de informe) para cada síntesis evaluada.	35
Certeza de la evidencia	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia para cada resultado evaluado.	35, 37
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia.	33-35
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	34-35
	23c	Discuta cualquier limitación de los procesos de revisión utilizados.	36
	23d	Analice las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	36-37
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcionar información de registro para la revisión, incluido el nombre del registro y el número de registro, o indicar que la revisión no fue registrada.	18
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se preparó un protocolo.	18
	24c	Describa y explique cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	N/A
Apoyo	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	N/A

Sección y tema	Ar- tículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se re- porta el ar- tículo
Intereses en competencia	26	Declarar cualquier interés en competencia de los autores de la revisión.	N/A
Disponibilidad de datos, códi- gos y otros ma- teriales	27	Informe cuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	51, 53, 57

Declaración detallada del uso de la IA

Herramientas empleadas:

- *ChatGPT*: utilizada como asistente en la escritura, edición, y mejora del estilo de los textos.
- *ChatGPT Scholar*: utilizada especialmente para gestionar referencias académicas y verificar el formato de las citas bibliográficas.

Funciones:

- Corrección ortográfica y gramatical del documento completo.
- Análisis y cotejo de datos recogidos manualmente, asegurando su consistencia.
- Comprobación del estilo Vancouver en las fuentes citadas.
- Creación de modelos gráficos útiles para representar los resultados de manera comprensible.
- Propuestas de sinónimos y reestructuración de frases con el fin de evitar redundancias y enriquecer el lenguaje.

Prompts utilizadas:

- “Revisa la ortografía y gramática del siguiente texto.”
- “¿Estos datos coinciden? Ayúdame a comprobarlo.”
- “Corrige estas referencias según el estilo Vancouver.”
- “¿Qué tipo de gráfico recomendarías para estos resultados?”
- “Sugiere alternativas para esta palabra/frase para que no se repita.”

**“Liquen Plano Oral Atrófico y Erosivo: Rol de los Corticoides Tópicos y
Revisión de Alternativas Terapéuticas”**

Revisión Sistemática

Título Corto: Tratamiento Tópico en Liquen Plano Oral.

Autores:

Carlos Mauricio Borrelli Fraga¹, Cristina Marzal Gamarra².

- 1- Estudiante de 5º año, Grado en Odontología en la Universidad Europea de Valencia, España.
- 2- Profesora titular, Patología Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Valencia, España.

Correspondencia:

Carlos Mauricio Borrelli Fraga
Paseo de la Alameda, 7, 46010 Valencia, España
22007865@live.uem.es

Resumen.

Antecedentes: El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa oral, considerada un trastorno potencialmente maligno. Las formas atrófica y erosiva son especialmente sintomáticas y de manejo complejo. Los corticoides tópicos constituyen el tratamiento de primera línea, pero su uso prolongado se asocia a efectos adversos significativos. Como alternativa, se ha propuesto el tacrolimus tópico, especialmente en casos refractarios.

Material y Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Scopus y Web of Science, seleccionando estudios publicados en los últimos 10 años en inglés o español. Se incluyeron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales que evaluaran el uso de corticoides tópicos y/o tacrolimus en pacientes con LPO atrófico y/o erosivo. Se extrajeron datos sobre reducción de síntomas (escala VAS, índice ODSS), recurrencia y efectos adversos.

Resultados.

De 404 artículos inicialmente identificados, siete cumplieron los criterios de inclusión. Los corticoides tópicos demostraron una reducción clínica significativa en el dolor y la gravedad de las lesiones. El tacrolimus tópico mostró eficacia similar, especialmente en lesiones refractarias; no obstante, se observó una mayor tasa de recurrencia tras la suspensión del tratamiento. Los eventos adversos fueron, en su mayoría, locales y de intensidad leve (ardor, irritación).

Conclusiones.

Los corticoides tópicos continúan siendo la primera elección en el manejo del LPO atrófico y erosivo, debido a su elevada eficacia. El tacrolimus se plantea como una alternativa válida en casos de refractariedad, aunque requiere un control más estrecho para minimizar las recurrencias. Se necesitan estudios adicionales con seguimiento prolongado para optimizar la terapia de mantenimiento y confirmar la seguridad de estas alternativas.

PALABRAS CLAVE

Liquen plano oral, Corticoides tópicos, Tacrolimus, Revisión sistemática, LPO atrófico, LPO erosivo

INTRODUCCIÓN

El liquen plano oral (LPO) es una patología inflamatoria crónica mediada por células T que afecta la mucosa oral. Se caracteriza por la presencia de lesiones blanquecinas reticulares, así como formas atróficas y erosivas que pueden ocasionar dolor intenso y repercutir notablemente en la calidad de vida de los pacientes (1). Diversos estudios han estimado su potencial maligno en alrededor del 0,4% al 1,4%, siendo el control sintomático y la vigilancia a largo plazo aspectos esenciales en su manejo (2).

La terapia de elección para el LPO incluye, de manera principal, el uso de corticoides tópicos, gracias a su potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora local (3, 1). No obstante, el uso crónico de corticoides puede conllevar efectos secundarios relevantes, como candidiasis oral, adelgazamiento de la mucosa y riesgo de resistencia terapéutica (4,1). En respuesta a ello, inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus o el pimecrolimus han emergido como alternativas en pacientes no respondedores o con contraindicaciones relativas al uso de esteroides (5, 4).

No obstante, la evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de estas opciones es variable, y existe controversia respecto a la tasa de recurrencia, especialmente tras la suspensión del tratamiento con tacrolimus (6). Por este motivo, se ha realizado la presente revisión sistemática para evaluar las intervenciones basadas en corticoides tópicos y tacrolimus, con el fin de determinar su efectividad y perfil de seguridad en el manejo del LPO atrófico y erosivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la revisión: Se efectuó una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con la declaración PRISMA. La pregunta de investigación se formuló siguiendo la estructura PICO, considerando pacientes con LPO atrófico/erosivo, intervenciones con corticoides tópicos y/o tacrolimus, comparación con tratamiento convencional o placebo, y resultados en términos de reducción de síntomas, recurrencia y eventos adversos.

Estrategia de búsqueda

- **Bases de datos:** PubMed, Scopus y Web of Science.
- **Palabras clave y términos MeSH:** “oral lichen planus”, “erosive lichen planus”, “atrophic lichen planus”, “topical corticosteroids”, “tacrolimus”.
- **Límites:** Artículos publicados en los últimos 10 años (inglés o español).

La búsqueda se complementó con la revisión de las referencias de los artículos seleccionados para identificar posibles estudios adicionales.

Criterios de inclusión y exclusión

- **Inclusión:**
 - Ensayos clínicos (aleatorizados o no), estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
 - Pacientes con diagnóstico clínico/histopatológico de LPO atrófico y/o erosivo.
 - Intervención con corticoides tópicos y/o tacrolimus (solos o combinados).
- **Exclusión:**
 - Estudios preclínicos o en modelos animales.

- Cartas al editor, artículos de opinión, revisiones narrativas sin metodología.
- Trabajos que no incluyeran información concreta sobre reducción de síntomas y/o evaluación de eventos adversos.

Selección de los estudios: Tras eliminar duplicados, un revisor (MB) aplicó los criterios de inclusión/exclusión en base al título y resumen de los artículos. Posteriormente, se analizó el texto completo de los estudios preseleccionados para confirmar su elegibilidad. Se documentó el proceso de inclusión y exclusión en un diagrama de flujo PRISMA.

Extracción de datos y evaluación de la calidad: Se diseñó una tabla para recoger la información relevante de cada estudio (autores, año, tipo de diseño, características de la muestra, intervención, resultados y conclusiones). La calidad metodológica se evaluó mediante herramientas validadas: Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) para ensayos clínicos y ROBINS-I o Newcastle-Ottawa Scale para estudios observacionales. Las características metodológicas clave de los estudios seleccionados se resumen en la Tabla 1.

RESULTADOS

Selección de estudios: De un total de 404 artículos inicialmente localizados, 63 se consideraron potencialmente relevantes tras la revisión de títulos y resúmenes. Finalmente, 7 estudios cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron analizados en detalle. Estos incluyeron ensayos clínicos (randomizados y no randomizados), metaanálisis y estudios retrospectivos, con muestras entre 21 y 40 pacientes para los ensayos individuales, y hasta cientos en los metaanálisis.

Hallazgos principales

Una síntesis detallada de los tratamientos, resultados clínicos y eventos adversos se presenta en la Tabla 2.

1. Corticoides tópicos

- La mayoría de los estudios corroboraron que los corticoides tópicos (p. ej., clobetasol al 0,05%, triamcinolona al 0,1%) generan una reducción significativa del dolor (valorado por la escala VAS) y del tamaño/gravedad de las lesiones (ODSS).
- Los eventos adversos más frecuentes fueron ardor local y candidiasis oral, controlable con antifúngicos tópicos.

2. Tacrolimus tópico

- En lesiones refractarias a corticoides, el tacrolimus (0,03% - 0,1%) se mostró eficaz para disminuir la sintomatología y promover la cicatrización.
- Varios estudios señalaron una recurrencia más elevada tras la suspensión de tacrolimus; algunos pacientes requirieron mantenimiento prolongado.
- Los efectos adversos reportados (ardor, irritación) fueron mayoritariamente leves y transitorios.

3. Tasa de recurrencia

- El tacrolimus presentó cifras de recurrencia mayores que los corticoides tópicos, típicamente en un plazo de 2 a 6 semanas tras la finalización del tratamiento.

- Los corticoides mantuvieron una eficacia más estable a lo largo del tiempo, aunque tampoco estuvieron exentos de recaídas, especialmente en pacientes con LPO de larga evolución.

4. Comparaciones indirectas y metaanálisis

- Según algunos metaanálisis, los corticoides tópicos continúan considerándose la terapia de elección en LPO erosivo/atrófico. El tacrolimus se recomienda como segunda opción en casos refractarios o que no toleren bien el tratamiento esteroideo.
- Se destacó la importancia de estudios con mayor periodo de seguimiento para clarificar la efectividad y seguridad a largo plazo.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática refuerzan el consenso actual de que los corticoides tópicos son el pilar fundamental en el tratamiento del LPO sintomático, ofreciendo una notable mejoría clínica y un perfil de seguridad aceptable (7-11). Sin embargo, su uso prolongado puede desencadenar complicaciones locales, razón por la cual se han propuesto terapias complementarias o alternativas.

El tacrolimus tópico ha emergido como una opción efectiva, sobre todo en pacientes que no responden o no toleran los corticoides. Su mecanismo inmunomodulador actúa sobre la vía de la calcineurina y reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias (12, 11, 7). Pese a ello, los hallazgos coinciden en señalar una tasa de recaída relativamente alta, probablemente por la supresión incompleta de los desencadenantes inmunitarios y la ausencia de una estrategia de mantenimiento idónea (13).

Una limitación observada en los estudios incluidos es la heterogeneidad en los protocolos terapéuticos (concentraciones, frecuencia de aplicación, duración del tratamiento) y en los criterios de valoración de resultados. Además, el número limitado de ensayos con seguimiento de largo plazo dificulta extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad de estas terapias más allá de los 6-12 meses. Por tanto, se recomienda que futuras investigaciones apliquen metodologías estandarizadas y definan con mayor precisión los parámetros de valoración clínica.

CONCLUSIONES

1. Eficacia de Corticoides Tópicos

Continúan siendo la primera línea terapéutica en el LPO atrófico y erosivo, dada su eficacia probada en la reducción del dolor y la inflamación.

2. Tacrolimus como Alternativa

El tacrolimus tópico representa una opción efectiva en casos de resistencia o contraindicación relativa a esteroides, si bien está vinculado a una mayor recurrencia post-suspensión.

3. Perspectivas Futuras

Se precisan estudios de mayor duración y con protocolos estandarizados para afinar las estrategias de mantenimiento y definir el perfil de seguridad a largo plazo de ambas intervenciones.

REFERENCIAS

1. Siponen M, Kauppila JH, Soini Y, Salo T. The role of Toll-like receptors (TLRs) has been elucidated in many human infectious, autoimmune and neoplastic diseases. Previously, TLR2 and TLR4 expression in oral lichen planus (OLP) was described. The aim of our study was to examine exp. *J Oral Pathol Med*. 2012 Nov;41(10):741-7.
2. García-Pola MJ, González-Álvarez L, García-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2017 Nov;149(10):423-433.
3. Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):172-3.
4. Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Aleksijević LH, Škrinjar I, Juras DV, Aščić A, Brzak BL. Different treatment modalities of oral lichen planus—A narrative review. *Dent J (Basel)*. 2023;11(1):26.
5. López-Jornet P, et al. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(3):201-5
6. Sun SL, Liu JJ, Zhong B, Wang JK, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1166-76.
7. Schroeder FMM, Pedraça ES, Palma VM, Carrard VC, Martins MAT, Maitó FLDM, Lisboa DQM, Visioli F. Topical tacrolimus orabase versus topical clobetasol propionate orabase in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot randomized study. *Clin Oral Investig*. 2024 Sep 30;28(10):559. doi: 10.1007/s00784-024-05943-5.
8. Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol*. 2017;131(1):69-76.
9. Yuan P, Qiu X, Ye L, Hou F, Liang Y, Jiang H, et al. Efficacy of topical administration for oral lichen planus: a network meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28(3):670-81.
10. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust Dent J*. 2021;66(3):295-303.
11. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(2):187-93.
12. Thomson MA, Hamburger J, Stewart DG, Lewis HM. Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(5):285-8.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este trabajo.

ÉTICA

Este estudio se realizó como una revisión de literatura previamente publicada, por lo que no fue necesaria la aprobación de un comité de ética para su ejecución. No se han utilizado datos personales de pacientes ni experimentación directa en humanos o animales.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación externa para la realización de esta investigación.

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR

Carlos Mauricio Borrelli Fraga: Conceptualización de la revisión, búsqueda bibliográfica, extracción y análisis de datos, redacción del manuscrito.

Tabla 1: Características metodológicas de los estudios incluidos en la revisión.

Referencia	Tipo de estudio	Pacientes incluidos	Tratamientos evaluados	Escalas de medición
3	Ensayo clínico aleatorizado	21	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
4	Ensayo clínico aleatorizado	40	Tacrolimus, Clobetasol, Dapsona, Retinoides	VAS, OHIP-14
6	Metaanálisis	1284	Diferentes tratamientos tópicos	No especificado
7	Revisión sistemática y metaanálisis	2831	Corticoides tópicos, Inhibidores de calcineurina, Terapias alternativas	No especificado
13	Revisión de literatura	No especificado	Tacrolimus, Pimecrolimus, Ciclosporina, Otros inmunomoduladores	No especificado
41	Ensayo clínico aleatorizado	30	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
60	Revisión retrospectiva	23	Tacrolimus 0.1%, Corticoides tópicos, Prednisolona sistémica, Antifúngicos tópicos, Ciclosporina A	VAS, OHIP-14, Beck Anxiety Inventory, Hedonic Scale

Tabla 2: Síntesis de datos.

Estudio	Schroeder FMM, y Pedraça ES. (2024) (3)	Singh AR, y Rai A. (2017) (4)	Yuan P, y Qiu X. 2022 (6)	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. 2021 (7)	López-Jornet P, 2010 (13)	Radfar L, y Wild RC . (2008) (41)	Thomson MA, y Hamburger J, 2004 (60)
Diseño del Estudio	Ensayo clínico piloto, aleatorizado, ciego	Estudio aleatorizado, abierto y comparativo	Network metaanálisis de 34 RCTs	Network metaanálisis de 55 RCTs	Revisión sistemática de estudios entre 1999 y 2008	Ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado	Estudio retrospectivo de casos consecutivos
Muestra Total	21	40	1284	2831	Varía según cada estudio analizado	30	23
Tipo de LPO	Sintomático (atrófico y erosivo)	Reticular, erosivo, atrófico y en placa	Variado (atrófico, erosivo, reticular)	Sintomático (atrófico, erosivo y reticular)	Erosivo, ulcerativo, reticular	Erosivo/ulcerativo	Erosivo
Tratamiento con Tacrolimus	0.1% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% tópico, dos veces al día durante 3 meses	0.1% tópico, 2-4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	No especificado detalladamente, pero evaluado en el análisis	Concentraciones de 0.03%, 0.1%, 0.3%; aplicados de 2 a 4 veces por día, duración variable (4 semanas a varios meses)	0.1% tópico, 4 veces/día por 2 semanas, luego disminución gradual hasta 1 vez/día por 6 semanas	0.1% en Orabase, una o dos veces al día, duración variable
Tratamiento con Clobetasol	0.05% en orabase, 4 veces al día durante 30 días	0.1% triamcinolona acetonida en pasta bucal, dos veces al día durante 3 meses	0.05% tópico, 4 veces al día, duración variable (2-12 semanas)	Incluido dentro del grupo de corticosteroides analizados	Evaluado en estudios comparativos (0.05%)	0.05% tópico, mismo esquema de administración que tacrolimus	No evaluado
Tratamiento con Dapsona		100 mg vía oral, dos veces al día durante 3 meses	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Tratamiento Combinado (si aplica)	Enjuague con nistatina 100.000 U/mL, 2 veces al día	Ninguno	No especificado	Ozonized water/corticosteroids, Vitamin D/corticosteroids	No especificado	Nistatina enjuague 1 vez/día para prevenir candidiasis	Algunos pacientes usaron tratamientos antifúngicos o esteroides tópicos adicionales
Duración del Tratamiento	30 días con seguimiento a 60 días	3 meses con seguimiento mensual posterior	2-12 semanas según el estudio	Variable entre estudios (2-12 semanas)	Variable, desde 2 semanas hasta 12 meses	6 semanas con seguimiento telefónico a los 9 meses	Variable, con seguimiento hasta 29 meses
Reducción de Síntomas	Reducción significativa en ODSS y VAS en ambos grupos. Clobetasol mostró reducción superior en ODSS a los 60 días (p=0.02)	Tacrolimus: 79% de mejora en síntomas. Clobetasol: 87%. Dapsona: 97%. Retinoides: 76%.	Tacrolimus mostró el mejor efecto en reducción de síntomas (SMD, 1.06; P-score, 0.9323); Clobetasol tuvo un P-score de 0.5461.	Corticosteroides (OR: 13.6), pimecrolimus (OR: 14.7), purslane (OR: 18.4), ozonized water/corticosteroids (OR: 52) presentaron mejores tasas de resolución clínica comparado con placebo.	Tacrolimus mostró eficacia inicial en la mayoría de los estudios, con reducción significativa de síntomas en las primeras semanas, aunque con recurrencias frecuentes tras suspensión del tratamiento.	Tacrolimus redujo el tamaño de las lesiones en un 82.6% y el VAS en 52.3%; Clobetasol redujo el tamaño en 81.6% y VAS en 38%.	Mejora clínica observada en el 91.3% de los pacientes dentro de 6 semanas. Se observó reducción significativa en la escala VAS (p<0.001).

Reducción en Dosis de Corticoides	No aplica, estudio comparativo sin ajuste de dosis sistémicas	No aplica, no hubo ajuste de dosis sistémicas	No aplicable	No evaluado específicamente	No evaluado	No aplicable	Un paciente logró reducir la dosis de prednisona de 75 mg diarios a 1 mg en días alternos con el uso de tacrolimus.
Eventos Adversos (Locales/Sistémicos)	Tacrolimus: ardor, hinchazón, acidez (3 pacientes). Clobetasol: ardor, hinchazón (3 pacientes)	Tacrolimus: leve ardor y recurrencia en 30% de pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona: sin eventos adversos graves reportados.	Tacrolimus: mayor incidencia de ardor y molestias locales. Clobetasol con menor frecuencia de eventos adversos.	Pimecrolimus (OR: 9.6) y ciclosporina (OR: 18.8) mostraron mayores riesgos de efectos adversos comparado con placebo.	Principalmente ardor, irritación local, alteraciones en el gusto. No se reportaron efectos sistémicos graves.	Leve ardor, una paciente reportó náuseas. No se desarrollaron candidiasis en ningún grupo.	Leve ardor y parestesia en el 35% de los pacientes. No se observaron efectos sistémicos adversos significativos.
Impacto en la Calidad de Vida	Mejoría significativa en VAS y comodidad oral reportada por el 80% de los pacientes.	Mejoría general en la comodidad diaria, aunque sin escalas estandarizadas.	No evaluado específicamente en escalas de calidad de vida	No evaluado explícitamente.	Mejoría subjetiva reportada, especialmente en la alimentación.	Mejora significativa en la calidad de vida, con mayor facilidad para comer y realizar higiene oral.	Mejora subjetiva significativa en la calidad de vida, especialmente en la capacidad de alimentación y comodidad oral.
Recurrencia y Tiempo	Recurrencia en 20% de los casos a las 6-8 semanas tras suspensión del tratamiento.	Recurrencia en el 30% de los pacientes a las 3-4 semanas. Dapsona mostró menor tasa de recurrencia.	Tacrolimus presentó mayor recurrencia comparado con dexametasona y triamcinolona.	Recurrencia no cuantificada en los análisis, pero se señala mayor sostenibilidad con corticosteroides combinados.	Alta tasa de recurrencia, entre 3 a 9 semanas después de la suspensión del tratamiento.	Relapsos dentro de 1-6 meses en ambos grupos; un tercio de los pacientes permanecieron sin lesiones por más de 6 meses.	65.2% requirió terapia de mantenimiento para evitar recaídas, las cuales ocurrían entre 3-14 días tras la suspensión del tratamiento.
Conclusión del Estudio	Ambos tratamientos efectivos, clobetasol más económico y considerado primera opción. Tacrolimus útil para lesiones refractarias.	Todos los tratamientos mostraron eficacia similar. Dapsona destacó por su mayor eficacia, aunque tacrolimus mostró recurrencias más frecuentes.	Tacrolimus mostró alta eficacia en reducción de síntomas, pero con mayor riesgo de eventos adversos. Clobetasol fue menos seguro. Se recomienda dexametasona y triamcinolona por su balance entre eficacia y seguridad.	Corticosteroides tópicos identificados como el tratamiento más efectivo, aunque se requiere precaución por la baja calidad de evidencia. Pimecrolimus considerado opción secundaria por su eficacia pero mayor riesgo de efectos adversos.	Tacrolimus y pimecrolimus son eficaces a corto plazo, aunque con alta tasa de recurrencias tras suspensión. Se recomienda realizar estudios más amplios y controlados para confirmar la eficacia a largo plazo.	Tacrolimus y Clobetasol mostraron eficacia similar en reducción de lesiones y síntomas. Tacrolimus es útil especialmente en lesiones refractarias.	Tacrolimus es eficaz en el tratamiento del LPO erosivo resistente a otros tratamientos. La mayoría de los pacientes requerirán terapia de mantenimiento a largo plazo.

**Atrophic and Erosive Oral Lichen Planus: Role of Topical Corticosteroids and Review
of Therapeutic Alternatives**
Systematic Review

Short Title: Topical Treatment in Oral Lichen Planus.

Authors:

Carlos Mauricio Borrelli Fraga¹, Cristina Marzal Gamarra².

- 1- Fifth-year student, Bachelor's Degree in Dentistry at the European University of Valencia, Spain.
- 2- PhD, Titular professor. Faculty of Health Sciences. Department of Dentistry. European University of Valencia. Spain

Correspondence:

Carlos Mauricio Borrelli Fraga
Paseo de la Alameda, 7, 46010 Valencia, Spain
22007865@live.uem.es

Abstract

Background: Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa, considered a potentially malignant disorder. The atrophic and erosive forms are especially symptomatic and complex to manage. Topical corticosteroids constitute the first-line treatment, but their prolonged use is associated with significant adverse effects. As an alternative, topical tacrolimus has been proposed, particularly in refractory cases.

Material and Methods: A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. The literature search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science, selecting studies published in the last 10 years in English or Spanish. Clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and observational studies that evaluated the use of topical corticosteroids and/or tacrolimus in patients with atrophic and/or erosive OLP were included. Data were extracted on symptom reduction (VAS scale, ODSS index), recurrence, and adverse effects.

Results: Out of 404 articles initially identified, seven met the inclusion criteria. Topical corticosteroids demonstrated a significant clinical reduction in both pain and lesion severity. Topical tacrolimus showed similar efficacy, especially in refractory lesions; however, a higher rate of recurrence was observed after discontinuation of treatment. The adverse events were mostly local and mild in intensity (burning, irritation).

Conclusions: Topical corticosteroids remain the first choice in the management of atrophic and erosive OLP due to their high efficacy. Tacrolimus is considered a valid alternative in refractory cases, although it requires closer monitoring to minimize recurrences. Additional studies with prolonged follow-up are needed to optimize maintenance therapy and confirm the safety of these alternatives.

KEYWORDS: Oral lichen planus, Topical corticosteroids, Tacrolimus, Systematic review, Atrophic OLP, Erosive OLP

INTRODUCTION

Oral lichen planus (OLP) is a chronic, T cell-mediated inflammatory pathology that affects the oral mucosa. It is characterized by the presence of reticular, whitish lesions, as well as atrophic and erosive forms that can cause intense pain and significantly affect patients' quality of life (1). Various studies have estimated its malignant potential to be around 0.4% to 1.4%, making symptom control and long-term surveillance essential components in its management (2).

The treatment of choice for OLP primarily includes the use of topical corticosteroids, due to their potent local anti-inflammatory and immunosuppressive action (3, 1). However, chronic use of corticosteroids can lead to significant side effects, such as oral candidiasis, mucosal thinning, and a risk of therapeutic resistance (4, 1). In response, calcineurin inhibitors such as tacrolimus or pimecrolimus have emerged as alternatives for patients who are non-responders or have relative contraindications to steroid use (5, 4).

Nonetheless, the available evidence on the efficacy and long-term safety of these options is variable, and there is controversy regarding the rate of recurrence, especially after the discontinuation of tacrolimus treatment (6). For this reason, the present systematic review was conducted to evaluate interventions based on topical corticosteroids and tacrolimus, with the aim of determining their effectiveness and safety profile in managing atrophic and erosive OLP.

MATERIAL AND METHODS

Review Design: A systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA statement. The research question was formulated following the PICO structure, considering patients with atrophic/erosive OLP, interventions with topical corticosteroids and/or tacrolimus, comparisons with conventional treatment or placebo, and outcomes in terms of symptom reduction, recurrence, and adverse events.

Search Strategy:

- **Databases:** PubMed, Scopus, and Web of Science.
- **Keywords and MeSH terms:** “oral lichen planus”, “erosive lichen planus”, “atrophic lichen planus”, “topical corticosteroids”, “tacrolimus”.
- **Limits:** Articles published in the last 10 years (English or Spanish).

The search was supplemented by reviewing the references of the selected articles to identify additional relevant studies.

Inclusion and Exclusion Criteria:

- **Inclusion:**
 - Clinical trials (randomized or non-randomized), observational studies, systematic reviews, and meta-analyses.
 - Patients with a clinical/histopathological diagnosis of atrophic and/or erosive OLP.
 - Intervention with topical corticosteroids and/or tacrolimus (alone or in combination).
- **Exclusion:**
 - Preclinical studies or studies in animal models.

- Letters to the editor, opinion articles, narrative reviews without methodology.
- Studies that did not include concrete information on symptom reduction and/or evaluation of adverse events.

Study Selection: After eliminating duplicates, one reviewer (MB) applied the inclusion/exclusion criteria based on the titles and abstracts of the articles. Subsequently, the full text of the preselected studies was analyzed to confirm their eligibility. The process of inclusion and exclusion was documented in a PRISMA flow diagram.

Data Extraction and Quality Assessment: A table was designed to collect relevant information from each study (authors, year, study design, sample characteristics, intervention, results, and conclusions). The methodological quality was assessed using validated tools: Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) for clinical trials and ROBINS-I or the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies. The key methodological features of the selected studies are summarized in Table 1.

RESULTS

Study Selection: Out of a total of 404 articles initially identified, 63 were considered potentially relevant after reviewing titles and abstracts. Finally, 7 studies met all the inclusion criteria and were analyzed in detail. These included clinical trials (both randomized and non-randomized), meta-analyses, and retrospective studies, with sample sizes ranging between 21 and 40 patients for the individual trials and up to hundreds in the meta-analyses.

Main Findings

A detailed summary of treatments, clinical outcomes and adverse events is presented in Table 2.

1. Topical Corticosteroids

- Most studies confirmed that topical corticosteroids (e.g., clobetasol 0.05%, triamcinolone 0.1%) produced a significant reduction in pain (assessed by the VAS scale) and in the size/severity of the lesions (ODSS).
- The most frequent adverse events were local burning and oral candidiasis, which could be managed with topical antifungals.

2. Topical Tacrolimus

- In lesions refractory to corticosteroids, tacrolimus (0.03% - 0.1%) proved effective in reducing symptoms and promoting healing.
- Several studies noted a higher recurrence rate after discontinuation of tacrolimus; some patients required prolonged maintenance treatment.
- Reported adverse effects (burning, irritation) were mostly mild and transient.

3. Recurrence Rate

- Tacrolimus showed higher recurrence rates than topical corticosteroids, typically within 2 to 6 weeks after treatment discontinuation.

- Although corticosteroids maintained a more stable efficacy over time, they were not exempt from relapses, especially in patients with long-standing OLP.

4. Indirect Comparisons and Meta-Analyses

- According to some meta-analyses, topical corticosteroids continue to be considered the therapy of choice for erosive/atrophic OLP. Tacrolimus is recommended as a second option in refractory cases or in patients who do not tolerate steroid treatment well.
- The importance of studies with longer follow-up periods was highlighted to clarify long-term effectiveness and safety.

DISCUSSION

The results of this systematic review reinforce the current consensus that topical corticosteroids are the fundamental pillar in the treatment of symptomatic OLP, offering notable clinical improvement and an acceptable safety profile (7–11). However, their prolonged use may trigger local complications, which is why complementary or alternative therapies have been proposed.

Topical tacrolimus has emerged as an effective option, especially in patients who do not respond to or tolerate corticosteroids. Its immunomodulatory mechanism acts through the calcineurin pathway and reduces the release of pro-inflammatory cytokines (12, 11, 7). Despite this, the findings consistently indicate a relatively high relapse rate, probably due to the incomplete suppression of the immune triggers and the lack of an appropriate maintenance strategy (13).

One limitation observed in the included studies is the heterogeneity in therapeutic protocols (concentrations, frequency of application, duration of treatment) and in the criteria used for outcome evaluation. Additionally, the limited number of trials with long-term follow-up makes it difficult to draw definitive conclusions about the safety of these therapies beyond 6–12 months. Therefore, future research should employ standardized methodologies and more precisely define the clinical evaluation parameters.

CONCLUSIONS

1. Efficacy of Topical Corticosteroids

Topical corticosteroids remain the first-line therapy for atrophic and erosive OLP due to their proven efficacy in reducing pain and inflammation.

2. Tacrolimus as an Alternative

Topical tacrolimus represents an effective option in cases of resistance or relative contraindication to steroids, although it is associated with a higher recurrence rate after discontinuation.

3. Future Perspectives

Longer-duration studies with standardized protocols are needed to refine maintenance strategies and define the long-term safety profiles of both interventions.

REFERENCES

1. Siponen M, Kauppila JH, Soini Y, Salo T. The role of Toll-like receptors (TLRs) has been elucidated in many human infectious, autoimmune and neoplastic diseases. Previously, TLR2 and TLR4 expression in oral lichen planus (OLP) was described. The aim of our study was to examine exp. J Oral Pathol Med. 2012 Nov;41(10):741-7.
2. García-Pola MJ, González-Álvarez L, García-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. Med Clin (Barc). 2017 Nov;149(10):423-433.
3. Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. Oral Dis. 2018;24(1-2):172-3.
4. Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Aleksijević LH, Škrinjar I, Juras DV, Aščić A, Brzak BL. Different treatment modalities of oral lichen planus—A narrative review. Dent J (Basel). 2023;11(1):26.
5. López-Jornet P, et al. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. J Oral Pathol Med. 2010;39(3):201-5.
6. Sun SL, Liu JJ, Zhong B, Wang JK, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2019;181(6):1166-76.
7. Schroeder FMM, Pedraça ES, Palma VM, Carrard VC, Martins MAT, Maitó FLDM, Lisboa DQM, Visioli F. Topical tacrolimus orabase versus topical clobetasol propionate orabase in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot randomized study. Clin Oral Investig. 2024 Sep 30;28(10):559. doi: 10.1007/s00784-024-05943-5.
8. Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomized, open-label study. J Laryngol Otol. 2017;131(1):69-76.
9. Yuan P, Qiu X, Ye L, Hou F, Liang Y, Jiang H, et al. Efficacy of topical administration for oral lichen planus: a network meta-analysis. Oral Dis. 2022;28(3):670-81.
10. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Aust Dent J. 2021;66(3):295-303.
11. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(2):187-93.
12. Thomson MA, Hamburger J, Stewart DG, Lewis HM. Treatment of erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. J Dermatol Treat. 2004;15(5):285-8.

CONFLICT OF INTEREST

The author declares no conflict of interest related to this work.

ETHICS

This study was conducted as a review of previously published literature; therefore, approval from an ethics committee was not required. No personal patient data were used, nor was there any direct experimentation on humans or animals.

FUNDING

No external funding was received for this research.

AUTHOR CONTRIBUTION

Carlos Mauricio Borrelli Fraga: Conceptualization of the review, literature search, data extraction and analysis, manuscript drafting.

Table 1: Methodological Characteristics of the Studies Included in the Review

Reference	Type of Study	Patients Included	Treatments Evaluated	Measurement Scales
3	Randomized Clinical Trial	21	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
4	Randomized Clinical Trial	40	Tacrolimus, Clobetasol, Dapsone, Retinoids	VAS, OHIP-14
6	Meta-analysis	1284	Various topical treatments	Not specified
7	Systematic Review and Meta-analysis	2831	Topical corticosteroids, Calcineurin inhibitors, Alternative therapies	Not specified
13	Literature Review	Not specified	Tacrolimus, Pimecrolimus, Cyclosporine, Other immunomodulators	Not specified
41	Randomized Clinical Trial	30	Tacrolimus 0.1% vs Clobetasol 0.05%	VAS, ODSS
60	Retrospective Review	23	Tacrolimus 0.1%, Topical corticosteroids, Systemic prednisolone, Topical antifungals, Cyclosporine A	VAS, OHIP-14, Beck Anxiety Inventory, Hedonic Scale

Table 2: Data synthesis.

Study	Schroeder FMM, and Pedraça ES. (2024) (3)	Singh AR, and Rai A. (2017) (4)	Yuan P, and Qiu X. 2022 (6)	Sridharan K, Sivaramakrishnan G. 2021 (7)	López-Jornet P, 2010 (13)	Radfar L, and Wild RC. (2008) (41)	Thomson MA, and Hamburger J, 2004 (60)
Study Design	Pilot, randomized, blinded clinical trial	Open-label, randomized, comparative study	Network meta-analysis of 34 RCTs	Network meta-analysis of 55 RCTs	Systematic review of studies from 1999 to 2008	Double-blind, randomized clinical trial	Retrospective study of consecutive cases
Total Sample	21	40	1284	2831	Varies by study	30	23
Type of OLP	Symptomatic (atrophic and erosive)	Reticular, erosive, atrophic and plaque	Varied (atrophic, erosive, reticular)	Symptomatic (atrophic, erosive and reticular)	Erosive, ulcerative, reticular	Erosive/ulcerative	Erosive
Tacrolimus Treatment	0.1% in orabase, 4 times/day for 30 days	0.1% topical, twice/day for 3 months	0.1% topical, 2–4 times/day, variable duration (2–12 weeks)	Not specified in detail, but included in analysis	Concentrations of 0.03%, 0.1%, 0.3%; applied 2 to 4 times/day, variable duration (4 weeks to several months)	0.1% topical, 4 times/day for 2 weeks, then gradual tapering to once/day for 6 weeks	0.1% in orabase, once or twice/day, variable duration
Clobetasol Treatment	0.05% in orabase, 4 times/day for 30 days	0.1% triamcinolone acetate in oral paste, twice/day	0.05% topical, 4 times/day, variable duration (2–	Included within corticosteroids group analyzed	Evaluated in comparative studies (0.05%)	0.05% topical, same administration as tacrolimus	Not evaluated

		ay for 3 months	12 weeks)				
Dapso ne Treat ment		100 mg oral, twice/d ay for 3 months	Not evalua ted	Not evaluated	Not evaluate d	Not evaluated	Not evaluat ed
Comb ined Treat ment (if applic able)	Nystati n rinse 100,00 0 U/mL, twice/d ay	None	Not specif ied	Ozonized water/cortic osteroids, Vitamin D/corticoste roids	Not specified	Nystatin rinse once/day to prevent candidiasi s	Some patients used addition al topical antifung al or steroid treatme nts
Treat ment Durati on	30 days with 60-day follow-up	3 months with monthly follow-up	2–12 weeks depen ding on study	Variable across studies (2–12 weeks)	Variable, from 2 weeks to 12 months	6 weeks with telephone follow-up at 9 months	Variabl e, with follow-up up to 29 months
Sympt om Reduc tion	Signific ant reducti on in ODSS and VAS in both groups. Clobet asol showed superio r ODSS reducti on at 60 days (p=0.02)	Tacrolimus: 79% improve ment. Clobeta sol: 87%. Dapson e: 97%. Retinoid s: 76%.	Tacrol imus showe d best effect in sympt om reduct ion (SMD 1.06; P-score 0.932 3); Clobet asol had a P-score of 0.546 1	Corticosteroi ds (OR: 13.6), pimecrolimu s (OR: 14.7), purslane (OR: 18.4), ozonized water/cortic osteroids (OR: 52) had better clinical resolution than placebo	Tacrolim us showed initial efficacy in most studies, with significa nt sympto m reductio n early, but frequent recurre nces after treatmen t suspensi on	Tacrolimu s reduced lesion size by 82.6% and VAS by 52.3%; Clobetaso l reduced lesion size by 81.6% and VAS by 38%	Clinical improve ment observe d in 91.3% of patients within 6 weeks. Signific ant reducti on in VAS scale (p<0.00 1)