



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

LIQUEN PLANO ORAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

Eva Oyola Megías

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo

Cotutora: María José Cobos

SEVILLA, 2017



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

D. ÁNGEL MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ y **D^a. MARÍA JOSÉ COBOS FUENTES**, profesores del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la alumna de Odontología **D^a. EVA OYOLA MEJÍAS** ha realizado bajo nuestra tutela y dirección, el trabajo titulado: **”LIQUEN PLANO ORAL Y ESTRÉS OXIDATIVO”**, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de Odontología. Y para que conste y a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Sevilla a 17 de Mayo de 2017.

Dr. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Dra. María José Cobos Fuentes

Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Juan y Kika, por haber sembrado en mí el espíritu luchador, por su apoyo incondicional y por hacerme creer que soy y seré una gran profesional.

A mi hermano Jorge, por cuidarme y dedicarme esas palabras de aliento cuando más lo he necesitado.

A mis amigos de toda la vida, en especial a María, por acompañarme siempre en este viaje. Por dejarme apoyar en su hombro en momentos duros y por su cariño.

A todos mis amigos y compañeros de profesión, por haber hecho que la carrera me gustara más de lo que pensaba. Gracias por tantos momentos de lucha y dedicación.

A Paco, por ser mi ejemplo, por ayudarme a terminar esta etapa enseñándome que con esfuerzo y entrega todo se puede lograr. Gracias hacerme ser y sentir mejor cada día.

Al profesor Ángel Martínez-Sahuquillo, tutor de este trabajo, y a María José Cobos, cotutora, por su entrega, dedicación y por transmitirme sus conocimientos durante estos tres años de alumna interna.

ÍNDICE

	<i>Número página</i>
1. RESUMEN/ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	10
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN	20
Biomarcadores del sistema antioxidante	19
Biomarcadores del estrés oxidativo	21
Biomarcadores de la transformación maligna	23
Uso de antioxidantes en el tratamiento del liquen plano oral	25
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN/ABSTRAC

RESUMEN

Introducción: El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad crónica, mucocutánea e inflamatoria con etiología desconocida. En las últimas investigaciones se discute el papel del estrés oxidativo en la etiopatogenia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión bibliográfica es evaluar la actividad del estrés oxidativo y el perfil de los antioxidantes en la saliva y el suero de pacientes con liquen plano oral. **Material y métodos:** Se realizan búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Biblioteca Plus, limitando los artículos a los publicados entre 2012 y 2017, en Inglés o Español, estudios en humanos y a texto completo. Obtenemos un total de 20 artículos, entre los cuales encontramos revisiones bibliográficas y estudios casos-controles. **Conclusiones:** Un aumento del estrés oxidativo y un desequilibrio del sistema de defensa antioxidante pueden ser importantes en la patogénesis del LPO. La monitorización del estado antioxidante/oxidante en la saliva y suero de pacientes con LPO puede servir como biomarcador eficiente para su seguimiento y tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is a chronic, mucocutaneous and inflammatory disease with unknown etiology. In the latest research the role of free radicals in the etiopathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases is discussed. **Objective:** The aim of this bibliographic review is to assess the activity of oxidative stress and the profile of antioxidants in the saliva and serum of patients with planus oral lichen. **Equipment and methods:** We carry out a bibliographic search in the databases PubMed, Scopus and Cochrane Library Plus, using only articles published either in Spanish or English between 2012 y 2017, studies conducted in humans and a full text. We obtain a total of 20 articles among which we find bibliographic reviews and cases-control studies. **Conclusion:** An increase in oxidative stress and an imbalance in the antioxidant defense system may be important in the pathogenesis of OLP. The monitoring of the antioxidant/oxidant status of the saliva and serum of patients with OLP can serve as an efficient biomarker for its monitoring and treatment.

2. INTRODUCCIÓN

El Liquen Plano Oral (LPO) es una de las enfermedades más frecuentes a nivel de la mucosa oral, junto con la estomatitis aftosa o la leucoplasia.

Es una enfermedad mucocutánea de etiología desconocida que puede afectar a la piel, mucosa oral, uñas, cuero cabelludo y otras mucosas; si bien es frecuente encontrar lesiones exclusivas en la cavidad oral. El curso es crónico con presencia de episodios sintomáticos entre periodos de remisiones clínicas. El diagnóstico se basa en la histopatología y la clínica. No existe un tratamiento totalmente efectivo, siendo principalmente sintomático (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el LPO como un trastorno potencialmente maligno y aconseja el seguimiento periódico de los pacientes con LPO. La forma erosiva parece tener el mayor riesgo de transformación maligna (2).

La **prevalencia** estimada del LPO en la población adulta es del 0,5 al 2%. La edad de inicio es generalmente entre los 30 y 60 años con un predominio del sexo femenino sobre el masculino (razón de sexo 2/1). Sin embargo, existen casos publicados de LPO en niños. Se aprecia que el LPO ocurre del 70 al 77% de los pacientes con LP cutáneo, sin embargo, los LP genitales y cutáneos se asocian aproximadamente con un 20 y 15% de los casos de LPO, respectivamente (3).

Se desconoce la **etiología** exacta del LPO y actualmente se barajan múltiples factores predisponentes con un papel potencial en su patogenia.

- **Antecedentes genéticos:** existen varios casos familiares de LPO, sin embargo, la asociación no ha sido coherente. Se ha postulado que los polimorfismos genéticos del primer intrón del gen promotor del interferón-gamma (IFN- γ) pueden ser un importante factor de riesgo para desarrollar LPO (3).
- **Factores psicológicos:** los pacientes con LPO han mostrado un mayor nivel de ansiedad, depresión y aumento de la vulnerabilidad a trastornos psicológicos, en comparación con controles sanos. Por otra parte, las exacerbaciones de LPO se han vinculado con ansiedad y períodos de estrés psicológico en algunos estudios (3).
- **Trauma:** ha sido postulado como un mecanismo por el cual otros factores etiológicos pueden ejercer sus efectos, de manera que no es considerado como factor etiológico del LPO (4). El fenómeno de Koebner, en el cual las lesiones de LPO se desarrollan en

respuesta a un trauma mecánico, puede explicar parcialmente por qué las lesiones de LPO se desarrollan comúnmente en sitios propensos a traumatismo, como puede ser, la mucosa bucal o las superficies laterales de la lengua (3).

- **Asociación sistémica:** el LPO puede estar vinculado con algunas enfermedades sistémicas, sin embargo, pocas han sido investigadas a fondo. Entre ellas encontramos, el virus de la hepatitis C, hipertensión y Diabetes Mellitus, disfunción tiroidea y enfermedad de injerto contra huésped (3).
- **Estrés oxidativo:** actualmente se plantea la hipótesis del papel que juega el desequilibrio radicales libres-sistema de defensa antioxidante en la patogénesis y la carcinogénesis del LPO (5).

Los mecanismos que se consideran que están involucrados en la **fisiopatogénesis** del LPO han sido clásicamente descritos como específicos y no específicos (3).

Los mecanismos específicos en el LPO ponen de relieve la presentación de antígeno por queratinocitos basales y la muerte de queratinocitos específicos por células T citotóxicas CD8+. Por otro lado, los mecanismos no específicos incluyen la degranulación de los mastocitos, la activación de las metaloproteinasas de la matriz en las lesiones de LPO y de quimiocinas (6).

Clínicamente se presenta como un patrón de forma bilateral y simétrica en mucosa yugal (90%); siendo el sitio más típico de aparición. Otras localizaciones comunes incluyen la lengua, la encía y la mucosa labial, mientras que las lesiones de LPO que afectan el paladar, suelo de la boca y el labio superior no son comunes. Si el subtipo erosivo / ulcerativo de LPO afecta a la encía, se suele utilizar el término clínico descriptivo: *gingivitis descamativa* (3).

Existen 6 subtipos de LPO que pueden ser vistos individualmente o en combinación: reticular, en placa, atrófico-eritematoso, erosivo o ulcerado, papular y bulloso. Los más comunes son los tres patrones referidos al principio. El *reticular* suele aparecer en la mucosa yugal con un carácter simétrico en ambas zonas y con escasos síntomas. Estas lesiones se manifiestan como pápulas múltiples con una red de líneas blanquecino-grisáceas, denominadas estrías de Wickham. El *eritematoso-atrófico* es frecuente encontrarlo en mucosas yugales, lengua y en encías, en este último caso en forma de *gingivitis descamativa*. El *erosivo o ulcerativo* es el que produce dolor y por el contrario, las formas eritematosas-

atróficas originan molestias. Es habitual encontrar lesiones reticulares periféricamente a las lesiones atróficas-erosivas (3).

Presenta períodos de recaídas y remisiones. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes afectados con LPO experimentan algún grado de incomodidad oral. El inicio del LPO es insidioso y los pacientes no son conscientes de su condición oral. Sintomáticamente refieren aspereza del revestimiento de la boca, sensibilidad de la mucosa oral a alimentos calientes o picantes, mucosa oral dolorosa, parches rojos o blancos en la mucosa oral o ulceraciones bucales. Factores como el estrés pueden agravar la presentación clínica de la enfermedad (3).

El **diagnóstico** se debe realizar siempre con la clínica y la histología.

CRITERIOS CLÍNICOS
1. Presencia bilateral de lesiones simétricas.
2. Presencia de lesiones reticulares blanquecinas.
3. Pueden existir lesiones atróficas, erosivas, ampollares o en forma de placa, que en algún punto de la cavidad oral se acompañan de lesiones reticulares.
CRITERIOS HISTOPATLÓGICOS
1. Presencia de una banda bien definida de infiltrado inflamatorio linfocitario en el tejido conectivo subepitelial (Linfocitos T).
2. Signos de degeneración hidrópica de capa basal epitelial.
3. Ausencia signos de displasia epitelial.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del LPO (van der Meji y van de Waal 2003) (1).

El valor de la inmunofluorescencia directa para la confirmación del LPO es de utilidad especialmente cuando las características histopatológicas no son diagnósticas y para la forma de gingivitis descamativa. Sin embargo, los estudios de inmunofluorescencia indirecta no se utilizan en el diagnóstico clínico (3).

El objetivo del **tratamiento** en el liquen plano es controlar los diferentes brotes existentes, ya que normalmente no se puede conseguir la resolución completa. El tratamiento es por tanto sintomático con antiinflamatorios esteroideos (1). Las formas reticulares asintomáticas, no requieren tratamiento, sólo revisiones periódicas por si existieran cambios. Sin embargo, las

atrófico-erosivas/ulceradas son tratadas para reducir los síntomas y el riesgo potencial de transformación maligna (3).

Inicialmente se emplean corticoesteroides tópicos locales (Triamcinolona al 0,1%, Fluocinolona al 0,05% o bien, Propionato de Clobetasol al 0,05%) (1).

En las lesiones gingivales (*gingivitis descamativa*) solemos emplear corticoesteroides en orabase sobre férulas gingivales para su mejor aplicación. En los casos en los que resulten ineficaces los tratamientos anteriores se pueden realizar infiltraciones perilesionales de productos depot (Acetónido de Triamcinolona Depot – 40mg). Sólo empleamos tratamientos sistémicos con corticosteroides (Prednisona 30-80 mg/día) en el supuesto de que todas las medidas anteriores fallen o existan múltiples localizaciones de la enfermedad (1).

Además, es muy importante eliminar los irritantes mecánicos tales como márgenes irregulares, superficies rugosas o prótesis dentales mal ajustadas. Se debe realizar un historial de fármacos para identificar posibles causas reversibles de reacciones liquenoides, ya que la retirada del factor causal, cuando es posible, puede ser curativa. Una higiene oral escrupulosa es esencial en el paciente con enfermedad gingival (3).

Las nuevas modalidades de tratamiento para el LPO están bajo investigación y éstas incluyen: aloe vera tópico, agentes biológicos, láser de baja intensidad y curcuminoides orales (poderoso antioxidante) (3). También se postula el uso de fármacos antioxidantes, así como una dieta rica en antioxidantes (6).

Los protocolos de **seguimiento** que van desde cada dos meses a un año pueden ser aceptados como parte de la atención a largo plazo para los pacientes con LP, para detectar cambios que pueden indicar la transformación maligna. Si se observan cambios, se debe realizar una biopsia y reducir los intervalos de seguimiento (3).

Desde el primer informe de la **transformación maligna** de LPO en 1910, numerosos estudios han tratado de abordar esta cuestión. Varios autores publican una frecuencia de transformación maligna entre el 0,4% y el 5%, períodos de observación de 0,5 a más de 20 años con una tasa anual entre 0,2 y 0,5%. Sin embargo, otras revisiones limitadas a estudios seleccionados sobre el potencial maligno de LPO con un seguimiento de más de 2 años mostraron que cuando se aplicaron criterios estrictos, la tasa de transformación maligna es del 0 al 2% (3).

No está claro el posible efecto de los agentes inmunosupresores sobre la transformación maligna de LPO. Éstos afectan su gravedad y progresión, pero teóricamente también podrían desencadenar una transformación maligna. Histopatológicamente, la mayoría de los tumores detectados en LPO son bien diferenciados: carcinomas de células escamosas (SCC). Una característica importante de la presentación y curso clínico de los carcinomas que surgen en LPO es su tendencia a la multiplicidad. Se ha informado que el 29% de los pacientes que desarrollaron carcinomas en LPO tuvieron dos o más lesiones neoplásicas independientes (3).

Se han propuesto varios factores de riesgo para las transformaciones malignas: formas erosivas / ulcerativas, lesiones de lengua, género femenino y 6^a-7^a décadas de vida, pero ninguno de ellos ha logrado un acuerdo significativo entre los investigadores. Se cree que *Candida Albicans* puede representar un factor de riesgo en la transformación maligna del LPO probablemente como consecuencia de la producción de N-nitrosobencilmetilamina. Curiosamente, la correlación entre los factores de riesgo comunes para SCC oral (fumar y alcohol) y la transformación maligna de LPO no ha sido bien definida en la literatura. También se cree que la inflamación crónica está asociada con varios tipos de cáncer, y el LPO como una condición inflamatoria crónica, fue propuesta por algunos autores (3). Por último, se plantea la hipótesis del papel que juegan el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden conducir a la carcinogénesis inflamatoria mediada en el LPO (7).

Liquen plano y estrés oxidativo.

En la actualidad existe un mayor interés por la investigación de la oxidación de sistemas biológicos, radicales libres, especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS), estrés oxidativo, y mecanismos de defensa antioxidante en enfermedades crónicas degenerativas y en su carcinogénesis (8).

El papel de los índices de estrés oxidativo se ha introducido en muchas enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como dermatitis atópica, psoriasis vulgar y vitíligo. También se relaciona con la arterioesclerosis, las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes, el envejecimiento, la enfermedad periodontal y la caries (9–11). Recientemente, se plantea la hipótesis del papel que juegan los radicales libres y las ROS en la patogénesis y carcinogénesis del LPO.

Las especies reactivas de oxígeno son generadas *in vivo* por múltiples mecanismos, incluyendo la cadena redox respiratoria de la mitocondria, la explosión respiratoria en los fagocitos y en la actividad de diversas oxidasas, es decir, son producidas durante el metabolismo aeróbico (12). Las especies reactivas de oxígeno incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos orgánicos e inorgánicos.

Las ROS son esenciales para la producción de energía, síntesis de compuestos importantes, fagocitosis y transducción de señales. Un exceso de las mismas, bien por una producción excesiva (fuentes endógenas o exógenas) o por una inadecuada eliminación (reducción de los mecanismos de defensa) conlleva a un efecto nocivo y causa un daño biológico potencial, denominado estrés oxidativo (8,13).

Los radicales libres son fragmentos moleculares o moléculas que contienen uno o más electrones no apareados en orbitas atómicas o moleculares. Las acciones más importantes de los radicales y de sus derivados, peróxidos y metales de transición requieren oxígeno molecular para actuar en las células aeróbicas (8).

El estrés oxidativo es el resultado del desequilibrio oxidante/antioxidante con una inclinación a favor de los oxidantes (12). Este desequilibrio del organismo puede ser perturbado por trauma, estrés, ejercicio físico, nutrición, enfermedades degenerativas, alteraciones inmunológicas y desequilibrio hormonal. Estos factores pueden acelerar la formación de radicales libres. De esta manera, se produce un aumento de las concentraciones intracelulares de especies de oxígeno reactivo que aumentan con respecto a los valores fisiológicos (10,14).

Debe considerarse que en la evaluación histopatológica del LPO se observa infiltración de células inflamatorias (linfocitos T), degeneración basocelular, y destrucción de queratinocitos. La presencia de linfocitos T demanda citoquinas, las cuales estimulan la producción de radicales libres y ROS. Estos productos agravan las respuestas inflamatorias y destruyen la membrana lipídica de los queratinocitos. Los radicales libres son capaces de producir modificaciones químicas y dañar las proteínas, los lípidos y el ADN. Por consiguiente, el efecto citotóxico de los radicales libres es perjudicial, dañan las células e inician la peroxidación lipídica, lo que va provocar cambios profundos en la integridad estructural y en las funciones de las membranas celulares (4,12).

Para combatir tales daños, el cuerpo posee varios sistemas antioxidantes que son importantes en la prevención del estrés oxidativo y algunos fluidos corporales como la saliva contienen tal actividad. Los sistemas antioxidantes son altamente complejos. El equilibrio, cooperación e interacción sinérgica de todos ellos en los fluidos corporales son considerablemente importantes (8,12). Con respecto al papel que juegan en la protección contra los radicales libres y ROS, se plantea el uso de fármacos antioxidantes para revertir el aumento del estrés oxidativo y así conseguir una mejoría clínica (10)

3. OBJETIVOS

El LPO es una enfermedad inflamatoria mucocutánea muy extendida en nuestra población, con predominio del sexo femenino. Es una patología de curso crónico, con periodos de exacerbaciones. Se manifiesta con un patrón bilateral y simétrico. Su diagnóstico se fundamenta en la clínica e histopatología.

Al no conocer su etiología exacta, el tratamiento es sólo sintomático. Se postulan una serie de factores predisponentes como son los antecedentes genéticos, factores psicológicos, trauma o asociación sistémica. Recientemente, se plantea la hipótesis del papel del estrés oxidativo en la patogénesis y carcinogénesis del LPO.

Por todo ello, los objetivos del presente trabajo son:

- I. Realizar una revisión bibliográfica actualizada en los últimos cinco años recopilando la evidencia científica del estrés oxidativo en la fisiopatología del liquen plano oral.
- II. Evaluar los hallazgos de los marcadores biológicos del estado del estrés oxidativo y del sistema de defensa antioxidante en la saliva y el suero de sujetos con liquen plano oral.
- III. Valorar la influencia del estrés oxidativo y el exceso de especies reactivas de oxígeno en la carcinogénesis del liquen plano oral.
- IV. Analizar si el aumento de las concentraciones de antioxidantes, gracias a los nutrientes o el uso de fármacos antioxidantes, son de utilidad en la mejoría clínica de los pacientes con liquen plano oral.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Para su realización se han efectuado varias búsquedas bibliográficas el 3/02/2017 utilizando fundamentalmente la base de datos PubMed. Las publicaciones a texto completo se han obtenido a través de la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla, la cual nos las ha facilitado electrónicamente.

Se realizó una primera búsqueda en **PubMed** utilizando el término de búsqueda (*lichen planus*) AND (*stress oxidative*). Sin aplicar ningún tipo de filtro se encontraron 38 artículos. Se establecieron limitaciones generales acotando los resultados a los últimos 5 años, español o inglés, estudios realizados en humanos, y textos completos, obteniendo un resultado de 12 artículos. De ellos se escogieron 8 artículos basándose en el título y el resumen. Posteriormente se realizó una lectura completa de los artículos seleccionados hasta el momento, descartando los que no tenían relación con el objetivo del trabajo. Finalmente quedaron un total de 8 artículos. (Tabla 2)

Esta misma estrategia de búsqueda fue utilizada en la base de datos **Biblioteca Cochrane Plus**, encontrándose 2 resultados, de los cuales uno se descartó por estar repetido con los obtenidos en la otra base de datos. Por tanto, en ésta búsqueda se seleccionó 1 artículo.

Para concluir con esta primera búsqueda, se examinó la base de datos **Scopus**, utilizando los mismos términos. Se encontraron un total de 54 artículos. A continuación, se establecieron limitaciones generales acotando los resultados a los últimos 5 años, español o inglés. Posteriormente, se escogen 21 artículos por título y/o resumen. Por último, la exclusión definitiva derivó de la lectura completa de los artículos preseleccionados. (Tabla 3)

Además, se realizó una segunda búsqueda en la que se utilizaron los términos de búsqueda (*lichen planus oral*) AND ((*salivary biomarkers*) OR (*stress oxidative*)). No se seleccionaron artículos por no encontrar alguno válido que no difiriese con los ya seleccionados.

Por último, se utilizó (*reactive oxygen species*) AND (*lichen planus*) para una tercera búsqueda, sin conseguir artículos nuevos y útiles para el presente trabajo.

BÚSQUEDAS REALIZADAS EN PUBMED	(lichen planus) AND (stress oxidative)
Artículos totales	38
Limitaciones generales: últimos 5 años, inglés o español, humanos y texto completo.	12
Seleccionados por título y/o resumen	9
Seleccionados por relación con el objetivo del trabajo	8 ARTÍCULOS

Tabla 2. Búsqueda y selección de artículos en PubMed.

BÚSQUEDAS REALIZADAS EN SCOPUS	(lichen planus) AND (stress oxidative)
Artículos totales	54
Limitaciones generales: últimos 5 años, en inglés.	36
Limitaciones más específicas:	
“Dentistry”	11
“Medicine”	2
“Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics”	29
“Inmunología and Microbiology”	5
Seleccionados por título y/o resumen	21
Seleccionados por su relación con el objetivo del trabajo y eliminando repetidos	12 ARTÍCULOS

Tabla 3. Búsqueda y selección de artículos en Scopus.

5. RESULTADOS

A continuación, se detallan los diferentes biomarcadores del estrés oxidativo y capacidad antioxidante (Tabla 4) para facilitar la lectura de los resultados y la discusión de este trabajo:

- **Ácido ascórbico (vitamina C):** antioxidante utilizado comúnmente como suplemento alimenticio. Es posible que sea uno de los principales antioxidantes contra el estrés oxidativo (6).
- **Ácido úrico (AU):** componente del sistema antioxidante salival (2). Es un potente limpiador de radicales libres y proporciona el 60-80% de la capacidad antioxidante total en plasma. Además aporta aproximadamente el 70% de la TAC salival (14).
- **Antocianinas:** pigmento natural considerado como principal antioxidante del reino vegetal ya que bloquea la propagación de los radicales libres (15).
- **Capacidad antioxidante total (TAC):** sistema de defensa antioxidante del suero y de la saliva. Los daños en los tejidos pueden ocurrir cuando la TAC no contrarresta eficientemente la acción de los radicales libres y las ROS. Frecuentemente se determina midiendo su capacidad para reducir Fe_3 a Fe_2 (8). La capacidad antioxidante total combina las influencias de numerosos compuestos enzimáticos y no enzimáticos para indicar el poder antioxidante neto (16).
- **Curcuminoides:** son componentes de la cúrcuma (*Cúrcuma Longa*, planta herbácea) que poseen propiedades antiinflamatorias (17).
- **Especies reactivas de oxígeno (ROS):** producidas durante el metabolismo aeróbico. Las especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxidos, los radicales hidroxilos y el peróxido de hidrógeno cambian la homeostasis redox de los tejidos hacia la prooxidación en numerosas enfermedades sistémicas y locales (16). El exceso de ROS puede dañar los lípidos celulares, las proteínas o el ADN que inhibe la función normal (12).
- **Factor tisular (FT):** principal iniciador de la trombogénesis como receptor celular y cofactor para el factor VII del plasma y complejo TF-VII que conduce a la generación de trombina y fibrina (18).

- **Glutati3n (GSH):** trip3ptido presente en casi todas las c3lulas animales. Es considerado el antioxidante no enzim3tico m3s poderoso con un importante papel en la defensa antioxidante, el metabolismo de nutrientes y la regulaci3n de v3as esenciales para la homeostasis del cuerpo entero (19).
- **Glutati3n Peroxidasa (GPx):** componente del sistema antioxidante salival (2).
- **Malondialdehido (MDA):** producto principal de la peroxidaci3n de 3cidos grasos poliinsaturados e indicador sensible de da3os en la membrana celular (5).
- **3xido n3trico (NO):** se trata de un radical libre activo. Debido a su naturaleza altamente reactiva, reacciona con otras especies reactantes que conducen a la formaci3n de compuestos m3s reactivos que resultan en efectos citot3xicos (20).
Bogdan et al. confirmaron el papel del NO como regulador del desarrollo, diferenciaci3n y funci3n de los linfocitos T y B (11).
- **Prote3na C reactiva (PCR):** marcador biol3gico de inflamaci3n, sintetizado por el h3gado y los adipocitos. Est3 presente en inflamaci3n sist3mica, osteomielitis, artritis reumatoide y vasculitis. Algunos estudios han revelado una asociaci3n entre los niveles de PCR y la inflamaci3n cr3nica, correlacionado con lesiones premalignas. La principal funci3n de esta prote3na radica en la defensa del hu3sped (11).
- **Sustancias reactivas al 3cido tiobarbit3rico (TBARS):** producto final de la reacci3n de MDA con 3cido tiobarbit3rico (TBA) (8). Producen un subproducto rojo fluorescente en la condensaci3n de MDA (16). Por tanto, mide la peroxidaci3n lip3dica en materiales biol3gicos (8).
- **8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG):** las especies reactivas de oxigeno reaccionan con el ADN induciendo da3os en bases de purina, pirimidina y estructura de desoxirribosa. Entre los productos finales del da3o de purina se encuentra la 8-OHdG, siendo por tanto un biomarcador del estr3s oxidativo (20).
- **8-isoprostano:** biomarcador fiable del estr3s oxidativo y de la deficiencia de antioxidantes. Son resultados de la peroxidaci3n de l3pidos mediada por radicales libres de 3cido araquid3neo y fosfol3pidos de la membrana celular (4).

Los artículos seleccionados para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se adjuntan en la siguiente tabla (Tabla 4) con un breve resumen de su contenido.

<p>Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res. 2016;308(8):539–51.</p>
<p>Revisión sistemática del liquen plano oral que tiene como objetivo presentar una visión general de la enfermedad, así como los avances recientes. En este artículo se alude la epidemiología, etiología, fisiopatología, características clínico-patológicas, histopatología, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y potencial maligno del LPO.</p>
<p>Totan A, Miricescu D, Parlatescu I, Mohora M, Greabu M. Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. Biotech Histochem. 2015;90 (7): 552-8.</p>
<p>Estudio de casos y controles donde se investiga la posibilidad de utilizar algunos biomarcadores relacionados con la enfermedad, en la saliva y el suero de los pacientes con LPO. Los autores concluyen un aumento significativo de biomarcadores del estrés oxidativo, MDA y 8-ODdG y una disminución significativa en los niveles de antioxidantes salivales, TAC, GPx y ácido úrico en los pacientes con LPO.</p>
<p>Amirchaghmaghi M, Hashemy SI, Alirezaei B, Keyhani FJ, Kargozar S, Vasigh S, et al. Evaluation of Plasma Isoprostane in Patients with Oral Lichen Planus. J Dent Shiraz Univ Med Sci J Dent Shiraz Univ Med Sci. 2016; 17(171):21–5.</p>
<p>Estudio de casos y controles que mide el nivel plasmático de 8-isoprostano en pacientes con LPO erosivo y queratósico. La mayor concentración de 8-isoprostano en plasma se observó en pacientes con LPO erosivo (aproximadamente el doble), mientras que el menor nivel se encontró en pacientes con LPO queratósico. Estos resultados apoyan la hipótesis de convertir el estrés oxidativo en un objetivo potencial para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento farmacológico.</p>
<p>Lopez-Jornet P, Martinez-Canovas A, Pons-Fuster A. Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus. Geriatr Gerontol Int. 2014; 14(3):654–9.</p>
<p>Estudio transversal casos-contróles con objetivo de evaluar la calidad de vida de pacientes con LPO y evaluar los hallazgos en relación con los marcadores biológicos del estrés oxidativo y del sistema de defensa antioxidante mediante la mediación del producto de peroxidación lipídica, MDA, y la actividad antioxidante en saliva no estimulada de pacientes con LPO. Los niveles de MDA fueron mayores en el grupo de LPO que en el grupo control, y la capacidad antioxidante total fue menor entre los pacientes con LPO que en los controles. Además no hubo correlación entre los hallazgos de perfil de impacto de salud bucodental y los parámetros de estrés oxidativo estudiados. Por todo ello, los autores concluyen la posible función del estrés oxidativo en la etiopatogenia del LPO.</p>

Barikbin B, Yousefi M, Rahimi H, Hedayati M, Razavi SM, Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. Clin Exp Dermatol. 2011; 36(8):851–4.

Estudio prospectivo de casos y controles donde se comparan los niveles séricos de antioxidantes en pacientes con LP. Para ello, se determinaron los niveles de bilirrubina total y directa, vitamina C (antioxidante no enzimático), ácido úrico, selenio, y actividad GPx (antioxidante enzimático). Los tres últimos biomarcadores no fueron diferentes entre pacientes y controles. El nivel sérico de vitamina C fue significativamente menor en pacientes en comparación con los controles, pero no hubo diferencias en los niveles séricos medios de bilirrubina total y directa entre los dos grupos. Hubo una correlación positiva significativa entre el selenio y GPx en pacientes y controles. Los niveles séricos más bajos de vitamina C en pacientes con LP indican que el daño oxidativo resultante pueden ser importantes en la patogénesis de lesiones de LP. Además la vitamina C podría ser útil como un suplemento al tratamiento con fármacos.

Rivarola de Gutierrez E, Di Fabio A, Salomón S, Lanfranchi H. Topical treatment of oral lichen planus with anthocyanins. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014; 19(5):459–66.

El objetivo de este estudio prospectivo no aleatorizado, con grupo control fue verificar la utilidad de las antocianinas de la piel de la uva, “principal antioxidante del reino vegetal”, en comparación con el uso de propionato de clobetasol-neomicina-crema de nistatina (CP-NN) en el tratamiento local del LPO. Los resultados concluyen una respuesta favorable al tratamiento local con antocianinas. En pacientes con LPO no erosivo, la respuesta al dolor fue significativamente mejor con antocianinas, en comparación con el uso de CP-NN. Además, se obtuvo una mejor respuesta terapéutica con antocianinas en pacientes con LPO erosivo en lo que refiere al compromiso de la mucosa oral y al estudio morfométrico de las áreas afectadas.

Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. Oral Oncol. 2013; 49(12):41–2.

Trata sobre el papel que juega el estrés oxidativo en la etiología del LPO, así como la posible transformación maligna debido al daño causado por los radicales libres y las ROS.

Sertan E, Sule Can T, Saman W, Sevda Ö, Ayçe EÖ, Duygu O, Yegane Gü ven HT. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2011;40:286–93.

Estudio de casos y controles donde determinan la actividad del estrés oxidativo y de la capacidad antioxidante en pacientes con LPO. Para ello, se estudiaron los niveles de MDA y TAC. En comparación con los controles, se mostró un aumento significativo de los niveles de MDA salival y una disminución de TAC en suero en casos de LPO. Los resultados de este estudio sugieren un aumento del estrés oxidativo y un desequilibrio en el sistema de defensa antioxidante en fluidos biológicos de pacientes con LPO.

Hashemy SI, Gharaei S, Vasigh S, Kargozar S, Alirezaei B, Jahed Keyhani F, et al. Oxidative stress factors and C-reactive protein in patients with oral lichen planus before and 2 weeks after treatment. J Oral Pathol Med. 2016; 45(1):35–40.

Estudio de casos y controles donde se investiga el impacto del estrés oxidativo en el liquen plano oral evaluando TAC y MDA. Además, se estudió el nivel de PCR, sin encontrarse ninguna diferencia significativa entre los niveles séricos de casos y controles. Sin embargo, si se obtuvo un aumento de los niveles séricos de MDA y una disminución del TAC en comparación con sujetos sanos.

Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Bahramian A, Gholizadeh N, Boorghani M. Evaluation of serum nitric oxide level in patients with oral lichen planus. J Dent Shiraz Univ Med Sci. 2014; 15(2):48–51.

El objetivo de este estudio de casos y controles fue evaluar el estado del estrés oxidativo a través del índice de óxido nítrico (NO). Los resultados revelaron una diferencia estadísticamente significativa, encontrando un aumento de los niveles en el suero de pacientes con LPO. Se concluye que los mayores niveles de NO podrían activar el proceso de linfocitos y el sistema inmune celular, participando en la patogénesis del LP.

Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med. 2016; 46(5):387-92.

Estudio transversal de casos-controles que incluye pacientes con síndrome de boca ardiente (SBA) y LPO. Se evalúan factores del estrés oxidativo, proteína C-reactiva y capacidad antioxidante. En comparación con casos de SBA, se encontraron niveles aumentados de NO, nitritos y proteína C reactiva en la saliva de pacientes con LPO. La TAC se incrementó y las ROS disminuyó en ambos pacientes.

Azizi A, Farshchi F. Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. 2012; 524–6.

El propósito del presente estudio de casos y controles fue comparar la TAC en pacientes con LPO erosivo y sujetos sanos. Los resultados mostraron niveles salivales y plasmáticos reducidos del estado antioxidante en pacientes con LPO en comparación a sujetos sanos.

Peluso I, Raguzzini A. Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. Patholog Res Int. 2016; 2016.

Artículo de revisión que analiza la contribución de la edad, el sexo, enfermedades sistémicas, hábitos dietéticos, edad, sexo y estilo de vida (deporte, tabaco, alcohol, etc.) en los niveles de TAC salival.

Tothova L, Kamodyova N, Cervenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. Front Cell Infect Microbiol. 2015; 5: 73.

Artículo de revisión que resume la información básica acerca de los marcadores salivales más comúnmente utilizados del daño oxidativo, estado antioxidante, estrés carbonilo y nitrosativo en pacientes con caries y periodontitis. Analiza biomarcadores de la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y el daño del ADN inducido por especies reactivas de oxígeno.

Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. Free Radic Biol Med. 2015; 85: 95–104.

Revisión que abarca las investigaciones de los biomarcadores de estrés oxidativo salivales publicados entre 2004 y 2014. Los estudios enumerados son representativos de la amplia gama de métodos empleados en ensayos de biomarcadores.

Scrobota I, Mocan T, Catoi C, Bolfa P, Muresan A. Histopathological aspects and local implications of oxidative stress in patients with oral lichen planus. Rom J Morphol Embryol. 2011; 52(4):1305–9.

El objetivo de este estudio de casos-controles fue evaluar las alteraciones histopatológicas, el estrés oxidativo y el sistema de defensa antioxidante en pacientes con LPO. El aumento de los niveles de MDA y la disminución de los niveles de GSH sugieren a los autores la idea de la implicación del estrés oxidativo en la patogénesis del LPO.

Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. J Physiol Pharmacol. 2015; 66(1):3–9.

Esta revisión se centra esencialmente en el papel del estrés oxidativo en la saliva como factor importante para determinar el desarrollo de las enfermedades de la cavidad oral y sistémica. Esto es posible gracias a la variación en la composición salival según las patologías, reflejando muchos estados fisiopatológicos.

Bakhtiari S1, Toosi P, Samadi S, Bakhshi M. Assessment of Uric Acid Level in the Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. Med Princ Pract. 2017;26:56–60.

El presente estudio de casos y controles pretende evaluar el nivel del ácido úrico salival, en pacientes con LPO en comparación con controles sanos. Debido a los resultados obtenidos, se asoció el LPO con una disminución de los niveles de AU salival. Los autores concluyen la posibilidad de utilizar dicho biomarcador para monitorizar y tratar el LPO.

Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, Feradmal J, Ahmadi-motamayel F. Levels of Salivary Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Individuals. 2014; 58–62.

Estudio de casos-controles que compara la TAC, MDA y vitaminas antioxidantes (A, C y E) entre pacientes con LPO erosivo e individuos sanos. Se reveló un aumento de los niveles de MDA salival y una disminución de los niveles de TAC y vitaminas en los pacientes con LPO con respecto a los controles sanos. En conclusión hubo una relación entre el estrés oxidativo y el LPO, llevando a los autores a pensar el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de las lesiones de LPO.

D.Darczuk, W.Krzysciak, P. Vyhouskaya, B. Kesek, D. Galecka-Wanatowicz, W. Lipska, T. Kaczmarzyk, M. Gluch-Lutwin, B. Mordyl MC-G. Salivary oxidative status in patients with oral lichen planus. J Physiol Pharmacol. 2016; 67(6):885–94.

Estudio de caso y control que muestra un desequilibrio en los marcadores salivales de la capacidad antioxidante total (diminución de TAC y GSH) y un aumento en los marcadores del daño oxidativo (TBARS) en pacientes con LPO erosivo y reticular en comparación con sujetos sanos. Concluyen que la monitorización del estado oxidante-antioxidante de la saliva puede servir como un marcador eficiente y menos intrusivo para determinar las etapas de desarrollo del LPO.

Tunali-akbay T, Solmaz Z, Pekiner FN. Salivary tissue factor concentration and activity in patients with oral lichen planus. Oral Sci Int. 2017; 14:13–7.

Estudio de casos y controles con la finalidad de evaluar la concentración y la actividad del factor tisular (FT) en pacientes con LPO bajo estrés oxidativo. También se evaluaron la capacidad oxidante total, TAC, MDA, GSH. Finalmente, los resultados muestran un aumento significativo de todos los parámetros valorados excepto en los niveles de GSH y TAC que fueron significativamente menor en el grupo de casos. Los autores concluyen que el equilibrio oxidante-antioxidante deteriorado y las características inflamatorias del LPO podrían causar un aumento en la concentración salival de FT, el cual juega un papel crítico en el progreso de la inflamación. El uso de un agente antioxidante podría disminuir la concentración de FT, disminuyendo por ende el estrés oxidativo.

Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, Feradmal J, Ahmadi-motamayel F. Levels of Salivary Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Individuals. 2013; 58–62.

Investiga el estrés oxidativo salival y los sistemas antioxidantes en pacientes con LPO. Compararon con sujetos sanos la capacidad antioxidante total salival y los productos de peroxidación lipídica, utilizando métodos de reducción del poder antioxidante férrico y sustancia reactiva con ácido tiobarbitúrico. Los resultados de este estudio sugirieron un aumento en el estrés oxidativo y un desequilibrio en el sistema de defensa antioxidante en la saliva de pacientes con LPO lo que lleva a pensar su implicación en la patogénesis del LPO.

Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S, Pedersen BK, Lei XF, et al. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. J Am Acad Dermatol. 2012; 66(5):752–60.

Estudio caso-control que investiga la eficacia de los curcuminoides en el control de los signos y síntomas del LPO, a dosis de 600 mg/día divididas en tres dosis. Se observa una mayor reducción en los signos y síntomas clínicos en el grupo de curcuminoides en comparación con el grupo placebo. Los autores concluyen en la posible eficacia de estas sustancias en el tratamiento sintomático del LPO.

6. DISCUSIÓN

Según nuestra revisión de la literatura, la etiopatogenia del LPO parece ser compleja y sigue siendo desconocida (8).

Recientemente se ha postulado el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes, incluyendo el LPO. Como consecuencia, diferentes autores han evaluado los hallazgos de múltiples marcadores biológicos del estrés oxidativo y del sistema de defensa antioxidante para ponderar el papel que juega el desequilibrio oxidante/antioxidante en la etiopatogenia del LPO.

Antiguamente el medio utilizado para la investigación, entre otros, era el suero; sin embargo, en las últimas décadas la saliva se ha convertido en un fluido diagnóstico popular para la investigación. Su fácil recolección, procesamiento, disponibilidad y posibilidad de muestreo no invasivo y repetido, la hacen ideal para la detección, diagnóstico y/o control de muchas enfermedades (20). Además de su gran potencial para fines diagnósticos, la saliva es el principal líquido responsable de la protección de la cavidad oral contra el estrés oxidativo, gracias a su rica composición en antioxidantes.

Los estudios encontrados en la literatura sobre biomarcadores del estrés oxidativo y del sistema antioxidantes son muy heterogéneos. A continuación se resumen en la siguiente tabla (Tabla 5):

ESTUDIOS	BIOMARCADORES ESTRÉS OXIDATIVO	BIOMARCADORES ANTIOXIDANTES
Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. Biotech Histochem.	↑MDA ↑ 8-OHdG	↓ TAC ↓ GPx ↓ Ácido úrico.
Evaluation of Plasma Isoprostane in Patients with Oral Lichen Planus.	↑ 8-isoprostano	
Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus.	↑ MDA	↓ TAC
Antioxidant status in patients with lichen planus.		↓ Vitamina C.
Topical treatment of oral lichen planus with anthocyanins.		Antocianinas.
Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus.	↑ MDA	↓ TAC

ESTUDIOS	BIOMARCADORES ESTRÉS OXIDATIVO	BIOMARCADORES ANTIOXIDANTES
Oxidative stress factors and C-reactive protein in patients with oral lichen planus before and 2 weeks after treatment.	↑ MDA ↑ PCR	↓ TAC
Evaluation of serum nitric oxide level in patients with oral lichen planus.	↑ NO	
Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome.	↓ ROS ↑ NO y nitritos. ↑ PCR	↑ TAC
Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects.		↓ TAC
Histopathological aspects and local implications of oxidative stress in patients with oral lichen planus.	↑ MDA	↓ GSH
Assessment of Uric Acid Level in the Saliva of Patients with Oral Lichen		↓ AU
Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals.	↑ MDA	↓ TAC ↓ Vitaminas A, C, E
Salivary oxidative status in patients with oral lichen planus	↑ TBARS	↓ TAC ↓ GSH
Salivary tissue factor concentration and activity in patients with oral lichen planus	↑ MDA	↓ TAC ↓ GSH
Salivary total antioxidant capacity and lip peroxidation in patients with erosive oral lichen planus	↑ MDA	↓ TAC
High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus.		Curcuminoides

Tabla 5. Biomarcadores del estrés oxidativo y del sistema antioxidante.

➤ **Biomarcadores del sistema de defensa antioxidante**

Durante los últimos años se ha postulado que ningún marcador puede validar la presencia o pronóstico de una enfermedad, siendo más útil un panel de biomarcadores. Como los efectos de los antioxidantes pueden ser aditivos y la medición de los antioxidantes

individuales por separado requieren mucha mano de obra, la evaluación de las actividades combinadas de todos los antioxidantes o del estado antioxidante total se utiliza a menudo para estimar la TAC (21).

La capacidad antioxidante total combina las influencias de numerosos compuestos enzimáticos y no enzimáticos para indicar el poder antioxidante neto (16).

En un estudio realizado por Totan A. *et al.*, se observa un aumento adaptativo en la concentración de antioxidantes durante la primera etapa de la explosión oxidativa en suero o saliva. La intensificación posterior de la generación de ROS agota el sistema antioxidante de protección y disminuye la TAC in vivo. Los niveles de TAC por sí solos proporcionan información sobre la capacidad de los mecanismos antioxidantes dependiendo de la fase de la enfermedad, sin evaluar lesiones pasadas o futuras. Por tanto, en este estudio también se midieron los niveles de ácido úrico y glutatión peroxidasa, tanto en la saliva como en el suero, para lograr una mejor caracterización del estado antioxidante. Se encontró una disminución significativa de los niveles de ácido úrico y GPx en la saliva y en el suero de pacientes con LPO en comparación con el grupo control (2). Sin embargo, Barikbin B. *et al.* (6) no hallaron diferencias significativas en los niveles de GPx entre sujetos con LPO y controles.

Igualmente, se encontraron niveles más bajos de ácido úrico en la saliva de pacientes con LPO en comparación con el grupo control en el estudio de Bakhtiari S. *et al.* El ácido úrico es un importante antioxidante capaz de contaminar radicales libres gracias a la inhibición de la función endotelial en condiciones de estrés oxidativo. Adicionalmente puede inhibir el daño producido por el peroxinitrito (radical libre altamente reactivo) y actuar como una sustancia oxidable capaz de aceptar electrones (22).

Varios estudios investigan el papel de los antioxidantes en pacientes con LPO y los resultados muestran efectos positivos, principalmente con antocianinas y niveles crecientes de vitaminas A, C y E, previniendo el aumento del estrés oxidativo y por consiguiente su daño celular.

Barikbin B. *et al.* en 2011, estudiaron los niveles séricos de vitamina C en pacientes con LPO comparándolos con controles sanos. Los niveles séricos más bajos de vitamina C en pacientes con LP indican que el daño oxidativo resultante pueden ser importante en la patogénesis de lesiones de LP (6). Del mismo modo, en un estudio de casos y controles realizo por Abdolsamadi H. *et al.* en 2013, se describen niveles salivales significativamente

menores de vitamina A, C y E en los casos con respecto a controles sanos. La evidencia sugiere un papel para los nutrientes, particularmente los llamados antioxidantes vitamina A, C y E en la patogénesis del LPO. Los posibles efectos protectores de las vitaminas en la reducción del riesgo de LPO pueden estar relacionados con el papel antioxidante en la eliminación de radicales libres y oxígeno individual. El hecho de que las vitaminas antioxidantes sean eficaces contra el estrés oxidativo puede explicar la diferencia significativa entre individuos sanos y pacientes con LPO (23).

El glutatión, un antioxidante no enzimático, también fue estudiado por Scrobota I. *et al.* (19) y Darczuk D. *et al.* (24) observándose niveles menores en el grupo de pacientes con LPO en comparación con los controles, es decir, se percibió una alteración local del sistema antioxidante.

En la mayoría de los estudios revisados encontramos una disminución significativa de la capacidad antioxidante total en pacientes con LPO. Esto es debido al aumento de ROS que provoca el agotamiento del sistema antioxidante de protección y disminuye la TAC. Si los mecanismos antioxidantes se reducen en el LPO, el equilibrio oxidante/antioxidante deteriorado puede contribuir a la fisiopatología de la enfermedad (2,5,8,9,11,12,18,23–25).

➤ **Biomarcadores del estrés oxidativo**

De la misma manera, los radicales libres y especies reactivas de oxígeno o nitrógeno (ROS/RNS) desempeñan en la saliva un papel importante en la señalización redox. Mínimas concentraciones de estos productos son necesarias para determinadas funciones biológicas, sin embargo, la producción excesiva o la eliminación inadecuada de los mismos puede conducir a estrés oxidativo (desequilibrio oxidante/antioxidante) (20).

Los radicales libres son muy reactivos y tienen una vida media corta. Debido a ello, los productos formados por la reacción de ROS/RNS con macromoléculas celulares se utilizan preferentemente como biomarcadores de daño oxidativo. Para la evaluación del estrés oxidativo se utilizan productos de peroxidación de lípidos, proteínas oxidadas, y los productos de la oxidación del ADN y su fragmentación (20).

La peroxidación lipídica es una reacción de lípidos (ácidos grasos poliinsaturados) con ROS/RNS que conduce a la formación de hidroperóxidos de lípidos. Esta reacción está acompañada por un complejo proceso de degradación y reacciones de descomposición de

hidroperóxidos, resultando en una amplia gama de productos. Éstos son más estables que los radicales libres (20).

El marcador más estudiado de la peroxidación de los lípidos es el malondialdehído, producido a partir de ácidos grasos con dos o más dobles enlaces metileno-interrumpido. El método estándar utilizado para la detección de la MDA es el ensayo espectrofotométrico desarrollado por Yagi, que se basa en la reacción con ácido tiobarbitúrico en ambiente ácido (TBARS) (20).

Los estudios revisados están en concordancia con un aumento de los niveles de MDA en pacientes con LPO en comparación con sujetos sanos (2,5,8,9,18,19,23–25).

Otros marcadores producidos durante la peroxidación de lípidos (en concreto, del ácido araquidónico) son los isoprostanos, que se consideran biomarcadores fiables de la peroxidación de lípidos mediada por radicales libres *in vivo* (20). En 2016, Amirchaghmaghi M. *et al.* evaluaron el nivel plasmático de 8-isoprostano en pacientes con formas erosivas y no erosivas del LPO, y los compararon con el grupo control. Las comparaciones mostraron una mayor concentración en plasma de 8-isoprostano en pacientes con LPO erosivo (aproximadamente el doble), mientras que el menor nivel se observó en pacientes con LPO queratósico. Estos resultados apoyan la hipótesis de convertir el estrés oxidativo en un objetivo potencial para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento farmacológico (4).

La medición de F2-isoprostanos proporciona una herramienta importante para explorar el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de enfermedades humanas (26). De hecho en el estudio Biomarkers of Oxidative Stress patrocinado por el Instituto Nacional de Salud, los F2-isoprostanos se encontraron como el biomarcador más preciso para evaluar el estado de estrés oxidativo *in vivo* en comparación con otros conocidos biomarcadores (27). El 8-isoprostano es el compuesto mejor caracterizado perteneciente a los F-2 isoprostanos (un grupo de prostaglandinas fijadas F2) (4).

Las ROS/RNS también reaccionan con el ADN induciendo daños en bases de purina y pirimidina y en la estructura desoxirribosa. Entre los productos del daño en base de purina encontramos 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG). El problema con la medición de la concentración de 8-OHdG es que éste puede no reflejar realmente el daño oxidativo del ADN, ya que puede derivar no sólo de la eliminación de los residuos de guanina oxidada de ADN en los procesos de reparación, sino también de la degradación de dGTP oxidado (trifosfato de

desoxiguanosina) (20). Totan A. *et al.* en 2015 demostraron un aumento significativo en la saliva y en el suero de 8-OHdG en el grupo LPO en comparación con los controles (2). En la literatura aparecen pocos informes sobre la medición de la concentración de 8-OHdG en la saliva de pacientes con LPO (28).

De manera similar al estrés oxidativo, el estrés nitrosativo se singulariza por el desequilibrio entre especies reactivas de nitrógeno y los antioxidantes en favor de RNS pro-oxidantes. Una producción excesiva de óxido nítrico tiene efectos perjudiciales sobre biomacromoléculas. Debido a su naturaleza altamente reactiva, el NO reacciona con otras especies reactantes que conducen a la formación de compuestos más reactivos que resultan en efectos citotóxicos. Por otra parte, el NO puede ser oxidado a nitrito (NO_2) y posteriormente oxidado a nitrato (NO_3). Por lo tanto, las concentraciones totales de nitritos y nitratos se suman para determinar adecuadamente la producción de NO compleja (20).

Mehdipour M. *et al.* (10) evaluaron el estrés oxidativo con el índice de óxido nítrico en una muestra de pacientes iraníes con LPO. Los resultados revelaron una diferencia estadísticamente significativa, encontrando un aumento de los niveles en suero de pacientes con LPO. Estos hallazgos coinciden con Tvarijonaviciute A. *et al.* (11), los cuales llevaron a cabo un estudio trasversal de casos-contróles donde se incluyeron pacientes con síndrome de boca ardiente (SBA) o LPO. En comparación con pacientes con SBA y controles sanos, se hallaron niveles aumentados de NO y nitritos en la saliva de pacientes con LPO. Los autores concluyen que los mayores niveles de NO podrían activar el proceso de linfocitos e inhibir su apoptosis mediante la regulación de la fuerza iónica intermembrana mitocondrial causando erosión y ulceración como resultado del daño celular, participando por tanto, en la patogénesis del LP (10,11). Sin embargo, Brennan PA. *et al.* (29) investigaron el NO en 30 pacientes con LPO reticular mediante el análisis inmunohistoquímico, pero no lograron validar ninguna diferencia significativa entre los controles sanos y los pacientes con LPO. Probablemente esto podría explicarse por el uso en el estudio de muestras de tejido para el análisis que pueden haber producido falsos negativos.

➤ **Biomarcadores relacionados con la transformación maligna**

Actualmente no existen criterios para evaluar qué pacientes con LPO tienen un mayor riesgo de transformación maligna.

La hipótesis actual para una posible transformación maligna es que la inflamación crónica juega un papel importante en la carcinogénesis (2).

Los radicales libres y las ROS/RNS inducen el estrés oxidativo y nitrosativo, fuentes que contribuyen a la carcinogénesis oral mediada por inflamación en el liquen plano (2,4,5,7,12,30). El metabolismo oxidativo puede conducir al estrés oxidativo como subproducto dañino y a la destrucción molecular en los sistemas vivos, los cuales son posteriormente involucrados en numerosos procesos tales como el envejecimiento, la mutagénesis y otras patologías (22).

La formación de lesiones con ADN potencialmente mutagénico debido al estrés oxidativo, relacionado con la inflamación, puede contribuir al desarrollo de cáncer oral en el LPO. Ocurre con el LPO atrófico, bulloso y erosivo, pero no generalmente en formas reticulares (15). El 8-OHdG se utiliza como un biomarcador del daño inducido por la oxidación del ADN y como un factor de riesgo para diversos cánceres. Los eficientes mecanismos de reparación del ADN juegan un papel importante en la protección contra el cáncer (2).

De la misma forma, el exceso de NO está involucrado en trastornos inflamatorios e inmunológicos, dolor, enfermedades neurológicas, aterosclerosis y cáncer. También desempeña un papel importante en la aparición y progresión de los tumores, con la participación de mecanismos como el daño al ADN, la inducción de la angiogénesis tumoral y la promoción de la invasión tumoral y la metástasis (12). Bahar G. *et al.* (31) analizaron RNS salival y encontraron concentraciones aumentadas de NO, NO₂ y NO₃, mientras que todas las concentraciones salivales de antioxidantes se redujeron en pacientes con carcinoma de células escamosas. En los mismos pacientes, el indicador 8-OHdG de la oxidación del ADN y los niveles de carbonilación salival también aumentaron. En 2010, Goku *et al.* (32) evaluaron el estado oxidante-antioxidante de las muestras de sangre y el tejido tumoral en pacientes con carcinoma epidermoide oral y reportaron que los niveles de antioxidantes se redujeron significativamente en muestras de tejido de estos pacientes en comparación con el grupo control. Recientemente se ha observado menor capacidad antioxidante total, nivel de ácido úrico, peroxidasa salival y actividad de superóxido dismutasa en la saliva en pacientes con SCC en comparación con sujetos sanos (13).

Agha-Hosseini F. *et al.* dividió la capacidad antioxidante total por los niveles de peroxidación de lípidos (TAA / MDA ratio) para calcular el equilibrio entre el estado oxidante y antioxidante. Esta proporción fue significativamente menor para los pacientes con cáncer

oral de células escamosas y para los pacientes con LPO en comparación con los sujetos sanos (28). Esto sugiere que hay un desequilibrio del estrés oxidativo en pacientes con LPO y SCC, y los pacientes con LPO tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer (5).

La proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación, ha sido reconocido como un marcador biológico importante para condiciones como inflamación sistémica, artritis reumatoide, vasculitis y osteomielitis (11). Algunos estudios también han revelado una asociación entre los niveles de PCR e inflamación crónica, que se correlaciona con lesiones premalignas. Varios investigadores defienden la hipótesis de que el aumento de PCR precede a la aparición de algunos cánceres, entre ellos el SCC. Sin embargo, la naturaleza exacta de la aparición de la PCR en el desarrollo y la progresión del cáncer sigue siendo confusa (33). Existen varios estudios prospectivos que muestran a largo plazo un mayor riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con LPO (34).

En el estudio realizado por Tvarijonaviute A. *et al*, muestran un aumento de PCR en muestras de saliva tomadas de pacientes con LPO en comparación con pacientes con síndrome de ardor bucal y sujetos controles, con diferencias estadísticamente significativas. Hashemy S. *et al*. (9) no encontraron diferencias en los niveles séricos de PCR entre pacientes con LPO y sujetos control, pero tal vez sus resultados podrían ser explicados por los diferentes métodos aplicados en su análisis.

Hasta el momento, ningún estudio ha explicado la relación entre la concentración de factor tisular y el estrés oxidativo en el LPO. El FT no se expresa altamente en las células endoteliales en condiciones fisiológicas normales. Sin embargo, la expresión superficial de dicho factor es inducida por diversos estímulos, incluyendo endotoxina, hipoxia y citoquinas inflamatorias. También funciona en la inflamación, la angiogénesis y el crecimiento tumoral. En presencia de estrés oxidativo, existe un aumento de la expresión de FT en las células encontradas en la saliva. El FT aumentado y activo en el LPO puede proteger a los tejidos de la hemorragia, pero secundariamente podría ayudar a la progresión de la carcinogénesis oral ya que desempeña un papel en la angiogénesis (18).

➤ **Uso de antioxidantes en el tratamiento del LPO**

Pese a que el cuerpo posee un sofisticado y cooperativo conjunto de defensas antioxidantes endógenas, el consumo de alimentos ricos en antioxidantes puede reducir el riesgo de enfermedades no transmisibles, al aumentar la TAC. De hecho el 70% de las

intervenciones con alimentos o suplementos vegetales realizados en sujetos caracterizados con condiciones de estrés oxidativo o con patologías, informaron un aumento de la TAC plasmática (35).

Varios estudios analizan el uso de antioxidantes en pacientes con LPO y los resultados muestran efectos positivos, principalmente con la aplicación de curcumina y de vitaminas C y E, previniendo la peroxidación lipídica y el daño al ADN (36–38). Por tanto, la vitamina C podría ser útil como un suplemento al tratamiento farmacológico en pacientes con LP (6).

Chainani-Wu N. *et al.* investigaron la eficacia de los curcuminoides en el control de los signos y síntomas del LPO, a dosis de 600 mg/día divididas en tres dosis. Los resultados mostraron una mayor reducción en los signos y síntomas clínicos en el grupo de curcuminoides en comparación con el grupo placebo (17).

En un estudio prospectivo no aleatorizado de Rivarola de Gutierrez E. *et al.*, se investigó la utilidad de las antocianinas extraídas de la piel de la uva (principal antioxidante del reino vegetal), para el tratamiento local del LPO en comparación con un compuesto a base de propionato de clobetasol-neomicina-crema de nistatina (CP-NN). Los resultados concluyeron que en pacientes con LPO no erosivo la respuesta al dolor fue significativamente mejor con antocianinas, en comparación con el uso de CP-NN. Además se obtuvo una mejor respuesta terapéutica con antocianinas en pacientes con LPO erosivo en lo que se refiere al compromiso de la mucosa oral y al estudio morfométrico de las áreas afectadas. En contra, los corticoesteroides utilizados normalmente en el tratamiento del LPO pueden tener un efecto inmunosupresor y muchos pacientes tienen otras enfermedades que contraindican su uso. Especialmente en estos casos se considera una ventaja el uso de este antioxidante natural de la piel de las uvas (15).

Por otro lado, algunos autores se han planteado utilizar marcadores del estrés oxidativo en pacientes con LPO para su seguimiento y tratamiento. El ácido úrico puede ser útil como biomarcador antioxidante para monitorizar a los pacientes y elaborar su estrategia de tratamiento (22). También el FT podría considerarse como un nuevo parámetro para evaluar la progresión de la enfermedad o el seguimiento del tratamiento. Además puede servir como una medida de biopsia indolora complementaria a la monitorización clínica. Debido a que el FT desempeña un papel crítico en la progresión de la inflamación, el uso de antioxidantes en el LPO puede disminuir la concentración salival de FT al disminuir por consiguiente el estrés oxidativo (18).

7. CONCLUSIONES

- I. Se observa una disminución significativa del sistema antioxidante en pacientes con liquen plano oral, debido al aumento de especies reactivas de oxígeno que provocan su agotamiento. Un equilibrio oxidante/antioxidante deteriorado puede contribuir a la fisiopatología de la enfermedad.
- II. Se encuentra una reducción de biomarcadores del sistema antioxidante: glutatión peroxidasa, ácido úrico, ácido ascórbico, glutatión y capacidad antioxidante total en suero y saliva de pacientes con liquen plano oral.
- III. Entre los biomarcadores que se evalúan para medir el estrés oxidativo se observa un aumento del malondialdehído, óxido nítrico, nitratos, 8-isoprostano, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina en pacientes con liquen plano oral.
- IV. El estrés oxidativo está involucrado en trastornos inflamatorios, correlacionándose con lesiones premalignas. Biomarcadores como la proteína C reactiva, óxido nítrico y factor tisular, pueden influir en la carcinogénesis, actuando como biomarcadores pronósticos de trastornos potencialmente malignos, incluyendo el cáncer oral.
- V. El uso de antioxidantes en forma de complemento alimenticio o farmacológico muestran efectos positivos en la mejoría clínica del liquen plano oral, principalmente la utilización de vitaminas C y E, los curcuminoides y las antocianinas.
- VI. La monitorización del estado antioxidante/oxidante en la saliva y suero de pacientes con liquen plano oral puede servir como biomarcador eficiente para su seguimiento y tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bagán Sebastián JV, Jiménez Y. Liquen plano y reacciones liquenoides. Medicina y patología bucal. 1ª ed. Valencia: Medicina Oral; 2013. p.234-246.
2. Totan A, Miricescu D, Parlatescu I, Mohora M, Greabu M. Possible salivary and serum biomarkers for oral lichen planus. *Biotech Histochem.* 2015;3(1):1–7.
3. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(8):539–51.
4. Amirchaghmaghi M, Hashemy SI, Alirezaei B, Keyhani FJ, Kargozar S, Vasigh S, et al. Evaluation of Plasma Isoprostane in Patients with Oral Lichen Planus. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2016;17(171):21–5.
5. Lopez-Jornet P, Martínez-Canovas A, Pons-Fuster A. Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(3):654–9.
6. Barikbin B, Yousefi M, Rahimi H, Hedayati M, Razavi SM, Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):851–4.
7. Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol.* 2013;49(12):41–2.
8. Sertan E, Sule Can T, Saman W, Sevda Ö, Ayçe EÖ, Duygu O, Yegane Gü ven HT. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:286–93.
9. Hashemy S, Gharraei S, Vasigh S, Kargozar S, Alirezaei B, Jahed Keyhani F, et al. Oxidative stress factors and C-reactive protein in patients with oral lichen planus before and 2 weeks after treatment. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(1):35–40.
10. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Bahramian A, Gholizadeh N, Boorghani M. Evaluation of serum nitric oxide level in patients with oral lichen planus. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2014;15(2):48–51.
11. Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2016;46(5):387-92.
12. Azizi A, Farshchi F. Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. 2012;41:524–6.
13. Azizi Arash FF. Comparison of antioxidant enzymes activity and the concentration of

- uric acid in the saliva of patients with oral cavity cancer, odontogenic cysts and healthy subjects. *J Oral Pathol Med.* 2012;41:524–6.
14. Peluso I, Raguzzini A. Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Patholog Res Int.* 2016;2016:14.
 15. Rivarola de Gutierrez E, Di Fabio A, Salomón S, Lanfranchi H. Topical treatment of oral lichen planus with anthocyanins. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(5):459–66.
 16. Wang J, Schipper HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2015;85:95–104.
 17. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S, Pedersen BK, Lei XF, et al. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):752–60.
 18. Tunali-akbay T, Solmaz Z, Pekiner FN. Salivary tissue factor concentration and activity in patients with oral lichen planus. *Oral Sci Int.* 2017;14:13–7.
 19. Scrobota I, Mocan T, Catoi C, Bolfa P, Muresan A. B g. Histopathological aspects and local implications of oxidative stress in patients with oral lichen planus. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(4):1305–9.
 20. Tothova L, Kamodyova N, Cervenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:73.
 21. Erel O. A Novel Automated Method to Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions. 2014;37(2004):112–9.
 22. Bakhtiari S, Toosi P, Samadi S, Bakhshi M. Assessment of Uric Acid Level in the Saliva of Patients with Oral Lichen Planus. *Med Princ Pract.* 2017;26:56–60.
 23. Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, Feradmal J, Ahmadi-motamayel F. Levels of Salivary Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Individuals. 2014;50:58–62.
 24. Darczuk D, Krzysciak W, Vyhouskaya P, Kesek B, Galecka-Wanatowicz D, Lipska W, Kaczmarzyk T, Gluch-Lutwin M, Mordyl MC-G B. Salivary oxidative status in patients with oral lichen planus. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67(6):885–94.
 25. Shirzard A, Pouramir M, Seyedmajidi M, Jenabian N, Bijani MM A. Salivary Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Patients with Erosive Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2014;8(1):35–9.
 26. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004;18(15):1791–800.

27. Wei Liu, Jason D. Morrow HY. Quantification of F2 -Isoprostanes as a Reliable Index of Oxidative Stress in vivo Using Gas Chromatography - Mass Spectrometry. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(8):1101–7.
28. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(10):736–40.
29. Brennan PA, Umar T, Palacios-Callender M, Spedding AV, Mellor TK, Buckley J, et al. A study to assess inducible nitric oxide synthase expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(6):249–54.
30. Buczko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(1):3–9.
31. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Aaron P, Nagler R. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer.* 2007;109(1):54–9.
32. Gokul S, Patil V, Jaiikhani R, Hallikeri K, Kattappagari K. Oxidant-antioxidant status in blood and tumor tissue of oral squamous cell. *Oral Dis.* 2010;16:29–33.
33. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary Analysis in Oral Cancer Patients. 2006;54–9.
34. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *International Journal of Dental Hygiene.* 2009;7(4):246–50.
35. Serafini M, Miglio C, Peluso I, Petrosino T. Modulation of plasma non enzymatic antioxidant capacity (NEAC) by plant foods: the role of polyphenols. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(14):1821–46.
36. Nagao T, Warnakulasuriya S, Ikeda N, Fukano H, Yamamoto S, Yano M, et al. Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(5):264–7.
37. Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani H-R, Mirzaii-Dizgah I, Etemad-Moghadam S, Karagah A. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus. *Phyther Res.* 2010;24:240-44.
38. Rai B, Balwant, Kharb S, Jain R, Anand S. Salivary lipid peroxidation product malonaldehyde in pre-cancer and cancer. *Advances in Medical and Dental Sciences.* 2008;1(2):7-8.