



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**INMUNOGLOBULINAS EN LA ETIOPATOGENIA DEL LIQUEN PLANO ORAL;
LA EVIDENCIA CARECE DE CONFIABILIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA**

***IMMUNOGLOBULINS IN ORAL LICHEN PLANUS; THE EVIDENCE IS NOT
RELIABLE. SCOPING REVIEW***

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTE: BELÉN DEL PILAR HERNÁNDEZ MUÑOZ
PROFESOR GUÍA: DR. MARCELO RICHARD SÁNCHEZ ASTORGA
PROFESOR INFORMANTE: DRA. WENDY KARINA DONOSO TORRES**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
Marcelo Sánchez Astorga
ORCID
-
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=Zc2IECAAAA AJ&hl=es
Correo electrónico
marsanchez@utalca.cl

AGRADECIMIENTOS

*No importa cuán estrecho sea el portal,
cuán cargada de castigos la sentencia,
soy el amo de mi destino:
soy el capitán de mi alma.*

-William Ernest Henley

Agradezco a Dios, mi fortaleza en todos estos años. A mis padres, Pilar y Luis por forjar mi carácter, acompañarme en las vicisitudes de la vida y a atesorar la resiliencia.

A mis hermanos, Gabriel y Pamela, por sus palabras de aliento, humor y escucha activa.

A los funcionarios de la escuela que sin ellos el camino sería más difícil.

A mis pacientes de clínica de cuarto y quinto, que confiaron en mí y siempre fueron responsables.

A mi estimado doctor y amigo Marcelo Sánchez Astorga por su calidad humana y profesional, sin duda, esta memoria es la punta del iceberg de todo lo que me acompañó en pregrado.

Finalmente, a todos/as aquellos/as que contribuyeron en finalizar este proceso.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1. Palabras clave.....	1
2. ABSTRACT.....	2
2.2 Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MÉTODOS.....	4
4.1. Diseño de estudio.....	4
4.2. Fuentes de información.....	4
4.3. Estrategia de búsqueda.....	4
4.3.1. Criterios de elegibilidad.....	5
4.4. Selección y clasificación de los artículos.....	5
4.5. Recopilación y clasificación de los resultados.....	7
4.5.1 Análisis Bibliométrico.....	7
4.5.2 Análisis del objetivo de los artículos científicos.....	7
4.5.3 Frecuencia de técnicas de estudio para detección de lgs.....	7
4.5.4 Análisis de validez interna y externa para cada artículo seleccionado.....	8
4.5.5 Categorización general de calidad metodológica de los artículos.....	9
5. RESULTADOS.....	10
5.1. Resultados de la búsqueda.....	10
5.2. Análisis bibliométrico.....	11
5.3. Análisis del objetivo de los artículos científicos.....	12
5.4. Frecuencia de técnicas de estudio para detección de lgs.....	12
5.5. Calidad metodológica en base a instrumento validado.....	13
5.6. Análisis de resultados de los artículos de calidad metodológica media y alta.....	15
6. DISCUSIÓN.....	18
7. ANEXOS.....	20
8. REFERENCIAS.....	23

1. RESUMEN

El liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria crónica mucocutánea, de etiología desconocida y se asocia principalmente a una respuesta de inmunidad celular.

En los años 70, se comienza a involucrar a las inmunoglobulinas en la etiopatogenia de la enfermedad y hasta la fecha la evidencia científica nos ofrece información reducida, muy variada y con resultados discutibles que hacen necesario una detallada evaluación de esta.

Hemos encontrado escasa investigación (32 artículos desde 1974 hasta el 2020) y la importancia relativa de las revistas donde han sido publicados los estudios es miscelánea (cuartil 1, 2, 3, 4 y no indexadas). Los artículos científicos presentan baja calidad metodológica en el 75% (24 artículos). El 25% restante, presenta calidad media (7 artículos) y de estos, solo el 9% (3 artículos) encontraron diferencia en la presencia de inmunoglobulinas entre los grupos de casos y controles, y un solo artículo presenta calidad metodológica alta (3%), pero sus resultados indican que no hay información suficiente.

Nuestros resultados revelan que la evidencia científica existente en cuanto a la participación de inmunoglobulinas en la etiopatogenia del liquen plano oral carece de confiabilidad por presentar baja calidad metodológica y resultados poco concluyentes.

1.1. Palabras clave

“Lichen Planus, Oral”, Immunoglobulins, Etiology, IgG e IgM

2. ABSTRACT

Oral lichen planus is a chronic mucocutaneous inflammatory disease, of unknown etiology and is mainly associated with a cellular immune response.

In the 1970s, immunoglobulins began to be involved in the etiopathogenesis of the disease and to date the scientific evidence offers us limited and highly varied information with controversial results that require a detailed evaluation of it.

We have found little research (32 articles from 1974 to 2020) and the relative importance of the journals where the studies have been published is miscellaneous (quartile 1, 2, 3, 4 and not indexed). Scientific articles present low methodological quality in 75% (24 articles). The remaining 25% presented medium quality (7 articles) and of these, only 9% (3 articles) found a difference in the presence of immunoglobulins between the groups of cases and controls, and only one article presented high methodological quality (3%), but their results indicate that there is insufficient information.

Our results reveal that the existing scientific evidence regarding the participation of immunoglobulins in the etiopathogenesis of oral lichen planus lacks reliability due to its low-quality methodological quality and inconclusive results.

2.2 Keywords

“Lichen Planus, Oral”, Immunoglobulins, Etiology, IgG e IgM

3. INTRODUCCIÓN

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar; piel, cabello, uñas y mucosas, incluida la cavidad oral. Suele presentarse con estados de exacerbaciones y remisiones clínicas, con periodos de recurrencia variable (1). A menudo, involucra pacientes de mediana edad y es más común en mujeres (2).

En cavidad oral puede aparecer en mucosa bucal, lengua, encía, labio y paladar, presentándose en forma papular, reticular, placa, atrófica, ampollosa y erosiva (3). Las lesiones suelen ser múltiples, simétricas, bilaterales e indoloras, sin embargo, las lesiones erosivas y atróficas pueden causar dolor o una sensación de ardor. Además, es considerado un desorden potencialmente malignizaste, especialmente la variedad erosiva (4).

La prevalencia mundial estimada de Liquen Plano Oral (LPO) en la población adulta general es del 0,5% al 2 % (5). Chile presenta una prevalencia del 1,4% (6).

La etiología del LPO aún se desconoce y su patogenia no está del todo aclarada. La teoría más aceptada es que corresponde a una respuesta inmune de tipo celular, que involucra células de Langerhans, linfocitos T CD4+, CD8+ y producción de citoquinas, como la interleuquina-2 y factor de necrosis tumoral (TNF), que inducirían una respuesta inflamatoria crónica y apoptosis de queratinocitos de la mucosa oral (7).

Esta falta de conocimiento ha desencadenado múltiples controversias e incluso en la actualidad aparecen artículos que han intentado explicar la etiopatogenia del LPO a través de las Inmunoglobulinas (Igs) (8). A partir de 1974, surge esta teoría, replicada en una serie de publicaciones científicas, que intentan desarrollar esta idea (9, 10). Aún en la actualidad, se siguen reportando resultados contradictorios, con muestras pequeñas, metodologías diversas y variados sesgos que hacen que la evidencia de la participación de Igs, hasta ahora, no tenga la calidad suficiente.

Por lo tanto, nuestro objetivo principal fue determinar la validez metodológica de la evidencia científica que relaciona la participación de las Igs en la etiopatogenia del LPO. Esto se llevó a cabo mediante la revisión sistemática exploratoria de la literatura desde 1974 al 2020.

4. MÉTODOS

4.1. Diseño de estudio

Realizamos un estudio descriptivo de la literatura, tipo Revisión Sistemática Exploratoria (Scoping Review) en base al protocolo PRISMA Scr (11).

4.2. Fuentes de información

Incorporamos artículos obtenidos de las bases de datos *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* y *Google Academic*. Accedimos a dichas plataformas mediante el metabuscador del sistema de bibliotecas de la Universidad de Talca (Metalib ®) y Google para *Google Academic*.

4.3. Estrategia de búsqueda

Efectuamos una búsqueda avanzada de la literatura que incluyó artículos publicados desde enero de 1974 hasta julio del 2020. Utilizamos los términos de búsqueda MeSH (13) y sus combinaciones mediante operadores booleanos “AND” y “NOT”. A continuación, detallamos los términos MESH empleados y su combinación en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Asociaciones de términos MeSH.

Tópicos	Términos MeSH	Operador Booleano
Liquen Plano Oral	“Lichen Planus, Oral”	
		AND
Inmunoglobulinas	“Immunoglobulins”	
		NOT
Piel	“Skin”	

Nuestra estrategia de búsqueda para la investigación fue: (“Lichen Planus, Oral”) AND “Immunoglobulins”) NOT “Skin”.

Para otras fuentes se usó una búsqueda manual utilizando el siguiente algoritmo (("Lichen Planus, Oral") AND "Immunoglobulins") AND "Fluorescent Antibody Technique, Direct.

4.3.1 Criterios de elegibilidad

Incorporamos en este estudio artículos científicos que obedecieron criterios de inclusión y exclusión en las etapas de análisis de título, resumen y texto completo. Dichos criterios, los detallamos a continuación.

Criterios de inclusión

Artículos científicos con fecha de publicación entre 1974-2020, sin restricción de idiomas, artículos primarios de tipo observacional y en humanos.

Criterios de exclusión

Estudios en piel, estudios que no detallen la medición de Igs

4.4. Selección y clasificación de los artículos

La selección de artículos científicos la realizamos en base al diagrama de flujo PRISMA Scr (11) con el fin de sistematizarla y evitar sesgo de selección. Esto se resume en la **Figura 1**.

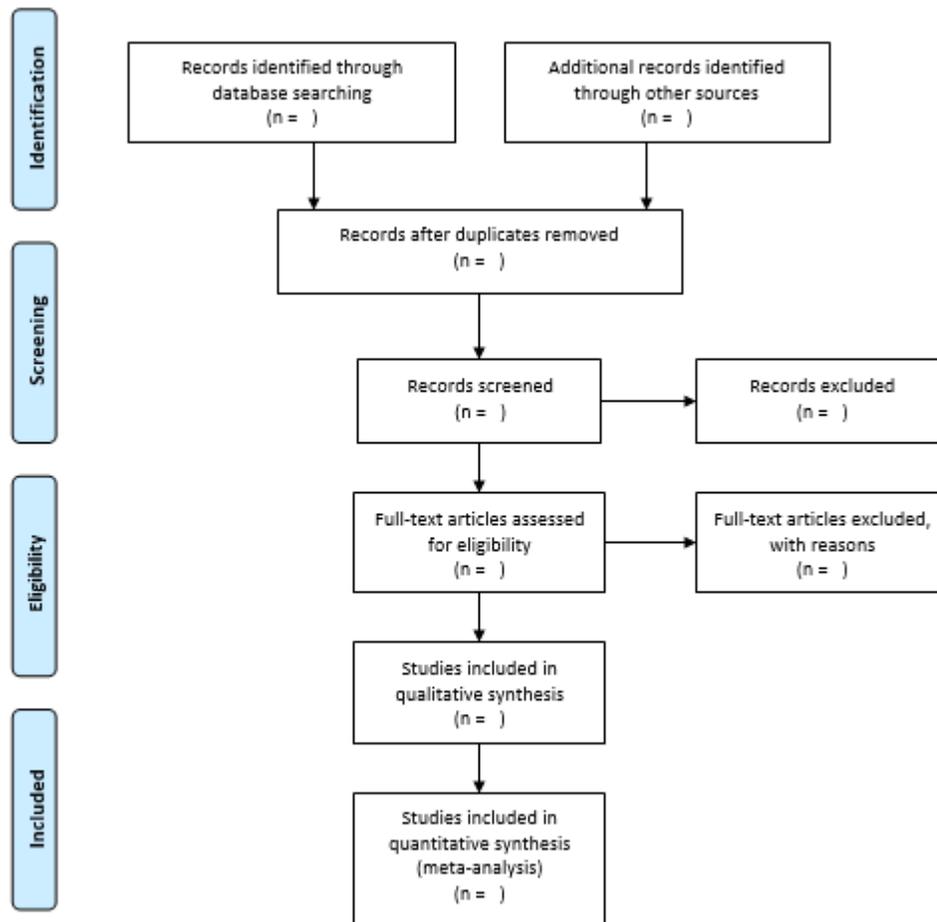


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA Scr. Esquema que detalla la selección de artículos a través de identificación, cribado, elegibilidad y finalmente los artículos incluidos en el estudio.

La revisión y selección de los artículos científicos, la realizaron dos investigadores, previa calibración. Esta selección tuvo cuatro etapas; eliminación de artículos duplicados, selección según título, resumen y finalmente, por texto completo. Frente a diferencias, nos concitamos, con el segundo investigador, en la etapa de análisis de texto completo, para llegar a acuerdo y determinar la incorporación o eliminación del documento para su análisis final.

4.5. Recopilación y clasificación de los resultados

Los documentos científicos finalmente seleccionados fueron analizados y clasificados de las siguientes formas:

4.5.1 Análisis bibliométrico

Consistió en determinar los intervalos de años (1974-1989, 1990-2005, 2006-2020) en que fueron publicados los artículos, país e índice de calidad de las revistas (índice Q), donde fueron publicados los artículos (cuartil que corresponde a la importancia relativa de la revista).

4.5.2 Análisis del objetivo de los artículos científicos

Ante la lectura de los artículos, observamos que algunos tenían como objetivo determinar la presencia o concentración de Igs en el LPO, sin embargo, otro grupo tenía un objetivo distinto, pero de igual forma medían concentraciones de Igs en pacientes con LPO y pacientes sanos, y que además habían sido utilizados como referencia en artículos anteriores, datos que nos permitía incluirlos en el estudio, por lo tanto, se agruparon en función del objetivo. Lo que detallamos en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Frecuencia de artículos según el objetivo final de cada estudio.

Objetivo	Frecuencia
Participación de Igs en la etiopatogenia de LPO	
Determinar la presencia o concentración de Igs en LPO	

4.5.3 Frecuencia de técnicas de estudio para detección de Igs

Identificamos distintas técnicas de estudio utilizadas para la pesquisa de Igs en LPO. Se realizó una agrupación, con el fin de disminuir las comparaciones debido a las diferencias en la sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos. Lo que especificamos en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Técnicas de estudio y números de artículos.

Técnica de estudio	Frecuencia

4.5.4 Análisis de validez interna y externa para cada artículo seleccionado

Se utilizó el “Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales” (12) para el análisis de calidad metodológica de los artículos incluidos. El que detallamos en el **Anexo 1**.

Corresponde a un instrumento validado para evaluación de validez interna y externa de cada artículo seleccionado, a través de 27 preguntas en 11 dominios que enumeramos a continuación:

1. Pregunta u objetivo de investigación
2. Participantes
3. Comparabilidad entre los grupos estudiados
4. Definición y medición de las variables principales
5. Análisis estadístico y confusión
6. Valoración global de la validez interna
7. Resultados
8. Conclusiones
9. Validez externa
10. Aplicabilidad de los resultados
11. Conflicto de intereses y valoración global de la calidad del estudio

4.5.5 Categorización general de calidad metodológica de los artículos

Para lograr la categorización final, obtuvimos el número y porcentajes de artículos con calidad alta, media y baja. Lo que indicamos en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Resumen de calidad en base al total de artículos incluidos.

Número y porcentaje de artículos de calidad alta	Número y porcentaje de artículos de calidad media	Número y porcentaje de artículos de calidad baja

5. RESULTADOS

5.1. Resultados de la búsqueda

Obtuvimos un total de 567 artículos, eliminamos 371 artículos duplicados y excluimos 141 por no cumplir con nuestros criterios de elegibilidad, en la lectura a texto completo se eliminaron 23 (por no explicitar las concentraciones de Igs, estudios de liquen plano en piel junto con mucosa oral), finalmente obtuvimos 32 artículos incluidos. Cada etapa la especificamos en la **Figura 2**.

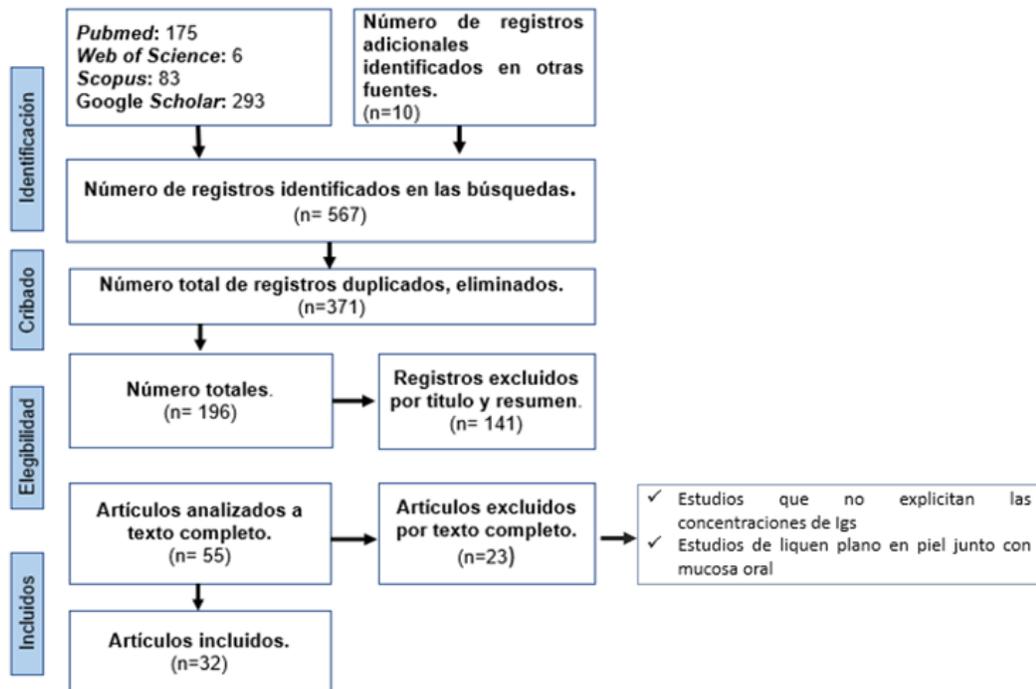


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA Scr. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

5.2. Análisis bibliométrico

Determinamos intervalos de años (1974-1989, 1990-2005, 2006-2020) para ver la frecuencia en que fueron publicados los artículos. Especificado en la **Figura 3**.

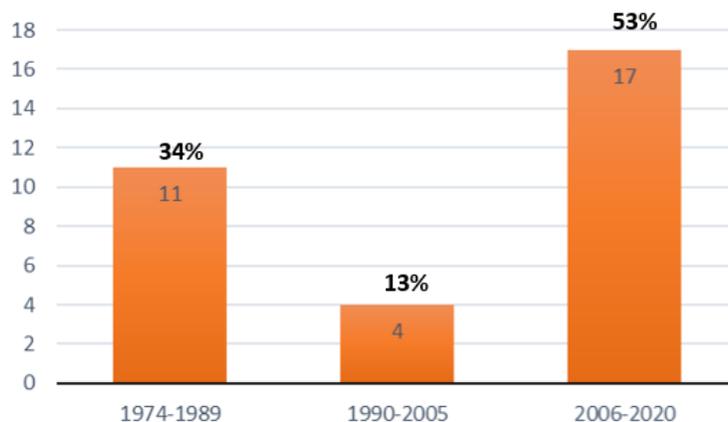


Figura 3. Artículos encontrados por intervalo de años.

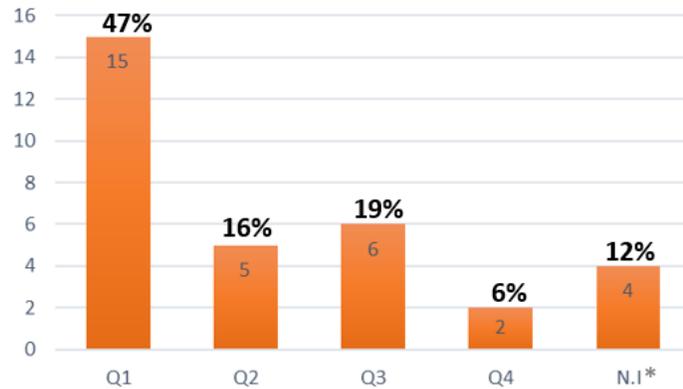
Precisamos el número de artículos, según el país de origen de los artículos incluidos, el cual detallamos en la **Tabla 5**.

Tabla 5. País de origen de los artículos.

País de Origen	Número de Artículos
EE.UU	7
Dinamarca	3
Tailandia, Irán, Grecia	2
Inglaterra, Japón, Australia, Países Bajos, Brasil, Croacia, Italia, Argentina, Cuba, India, España, Suecia, Macedonia, Taiwán, Venezuela, S.E*	1

S.E* artículo sin especificar origen

La calidad de las revistas donde fueron publicación los artículos se determinó mediante el cuartil que corresponde a la importancia relativa de la revista en su área de especialización, lo cual detallamos en la **Figura 4**.



*Revistas no indexadas.

Figura 4. Cuartil de revistas donde han sido publicados los artículos.

5.3. Análisis del objetivo de los artículos científicos

Los estudios tenían como objetivo determinar la presencia o concentración de Igs y su relación con el LPO, o bien otro propósito, pero de igual manera medían concentraciones de Igs en pacientes con LPO y pacientes sanos. Se agruparon como especificamos en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Frecuencia de artículos según el objetivo final de cada estudio.

Objetivo	Frecuencia
Participación de Igs en la etiopatogenia de LPO	16 (50%)
Determinar la presencia o concentración de Igs en LPO	16 (50%)

5.4. Frecuencia de técnicas de estudio para detección de Igs

Como existe una amplia variedad de técnicas de estudios, las cuales tienen diferencias en su sensibilidad y especificidad, se realizó una agrupación de estas para disminuir diferencias al realizar análisis.

Determinamos la conformación de cuatro grupos principales (71% de los artículos) y un quinto grupo con técnicas varias (28% de los artículos). Encontramos 4 artículos que utilizaban dos técnicas diferentes para detectar Igs. La frecuencia general la detallamos en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Técnicas de estudio y frecuencia.

Técnicas de estudios	Número de artículos
Inmunofluorescencia directa	15
Inmunodifusión radial	7
Enzima ligado a ensayo inmunoabsorbente (ELISA)	5
Técnicas varias*	9
Total	36**

*Inmunoelectroforesis, inmunofluorescencia indirecta, ensayo colorimétrico, nefelometría, turbidimetría, nefelometría láser estándar y tres inmunohistoquímicas.

**Total de artículos seleccionados fueron 32, sin embargo, cuatro de ellos ocupan dos técnicas de análisis a la vez.

5.5. Calidad metodológica en base a instrumento validado

Luego de analizar las 27 preguntas de los 11 dominios en los 32 artículos, encontramos que 24 artículos (75%) poseen calidad baja, por ende, alta probabilidad de sesgos dentro de los dominios evaluados. Solo 7 artículos (22%) poseen calidad media y 1 artículo (3%) calidad alta. Lo que especificamos en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Calidad metodológica de los artículos

Artículo	Calidad	Porcentaje
Helander et al., 1994	Baja	75%
Kulthanan et al., 2007	Baja	
Buajeeb et al., 2015	Baja	
Montague et al., 2015	Baja	
Masquijo et al., 2017	Baja	
Hashimoto et al., 2015	Baja	
Urbizo et al., 2012	Baja	
Arreaza et al., 2008	Baja	
Sang-heng et al., 1987	Baja	
Laskaris et al., 1982	Baja	
Daniels et al., 1981	Baja	
SchiCdt et al., 1981	Baja	
FAT et al., 1974	Baja	
Toto et al., 1987	Baja	
Luo et al., 2016	Baja	
Popovska M., 2014	Baja	
Sklavounou et al., 1983	Baja	
Griffith et al., 1974	Baja	
Gandara et al., 1987	Baja	
Ghaleyani P., 2012	Baja	
Sistig et al., 2002	Baja	
Gandolfo et al., 1994	Baja	
Lundstrom et al., 1985	Baja	
Ingafou et al., 1997	Baja	
Yamanaka et al., 2018	Media	22%
Larsen et al., 2017	Media	
Divya et al., 2014	Media	
Parichehr et al., 2009	Media	
Lopez-Jornet et al., 2016	Media	
Biocina-Lukenda et al., 2008	Media	
Scully et al., 1982	Media	
Popovska et al., 2009	Alta	3%

5.6. Análisis de resultados de los artículos de calidad metodológica media y alta

A continuación, se analizan los resultados obtenidos en los artículos de calidad media y alta (8 artículos que corresponden al 25% del total seleccionado), ya que su metodología valida el análisis de sus resultados. Los artículos de calidad baja no se analizaron debido a que su calidad metodológica manifiesta alta probabilidad de sesgos, resultados cuestionables y son carentes de confiabilidad.

Del análisis de estos 8 artículos podemos decir que, desde el punto de vista de la calidad metodológica 7 artículos (22%) poseen calidad media, de los cuales 4 no apoyan la teoría en sus conclusiones y solo 3 artículos (9%) si la apoyan, pero tienen valores estadísticos cuestionables. Por su parte, el único artículo de calidad alta (3%) no apoya la teoría (participación de Igs en el LPO).

Cinco de estos 8 tenían por objetivo determinar la presencia de Igs en LPO y 3 determinaban la presencia de Igs con otro objetivo. Lo que detallamos en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Análisis de Artículos de calidad media y alta.

Autor Calidad y Objetivo	Conclusiones del artículo sobre diferencia de Igs en sanos y controles	Asociación de Igs en LPO	Observación o cuestionamiento de los resultados
Popovska, 2009 Alta No	No hay resultados para probar que las Igs participan en el LPO.	No	-
Yamanaka, 2018 Media No	2 casos de 30 paciente= 6% de paciente.	No	-
Scully, 1982 Media Si	Concluyen que no hay evidencia que sustente una participación directa de la inmunidad humoral (Igs).	No	-
Larsen, 2017 Media No	No hay diferencia estadística entre casos y controles	No	-
Dyvia, 2014 Media Si	Asociación insignificante, valor p= 0.36.	No	-

López, 2016 Media Si	Los pacientes con LPO presentaron peores perfiles psicológicos y trastornos del sueño, así como valores más altos para IgA, cortisol y proteínas totales que los sujetos de control.	Si	Diferencias estadísticas en base a promedios, pero con valores de dispersión amplios. Tamaño muestral de 32.
Ghalayani, 2019 Media No	No hubo diferencias significativas en el número y distribución de IgG entre LPO y otras lesiones liquenoides.	Si	Tamaño muestral de 30. Demuestra la presencia de IgG en el LPO y que su distribución es similar a lo que presentan otras lesiones liquenoides, pero no se realiza la comparación con mucosa sana, por lo tanto, no se sabe si los valores son significativos.
Biocina, 2008 Media Si	Los niveles elevados de IgA e IgM en suero muestran que la inmunidad humoral está implicada en la patogénesis.	Si	Los valores de IgG fueron similares. En cuanto a la IgA e IgM, presentan diferencias estadísticas, pero con una dispersión muy amplia en los valores de pacientes con LPO.

Para facilitar la comprensión de los resultados anteriores, presentamos la siguiente figura. El color rojo indica que no apoya la teoría o son artículos de mala calidad. El color naranja significa que apoya la teoría, pero presenta observaciones y el color verde indica que apoya la teoría con resultados confiables. (Figura 5).

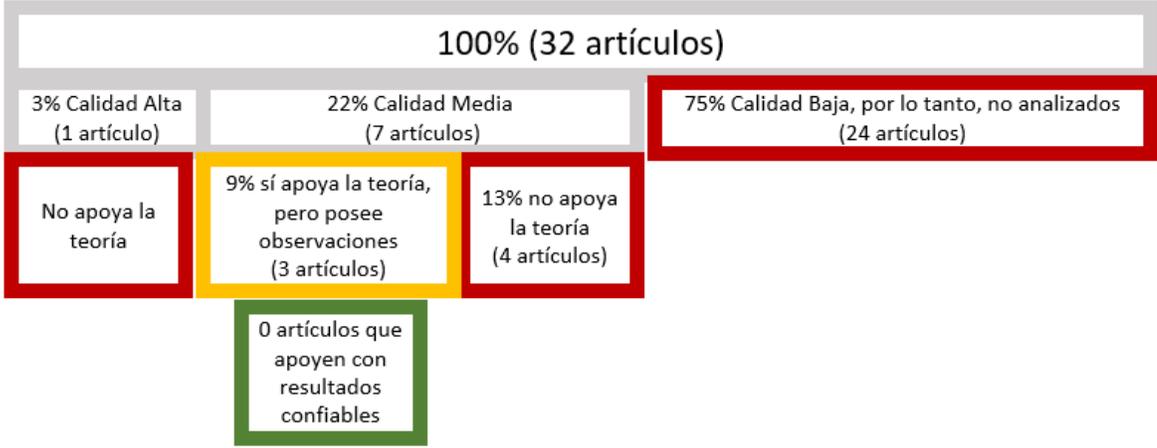


Figura 5. Esquema resumen.

6. DISCUSIÓN

Se ha creado una base de datos que relacionan las Igs con la etiopatogenia del LPO, basado en la recopilación de antecedentes que, a nuestro juicio, no han sido suficientemente analizados, manteniéndose en discusión desde 1974 a la fecha. En esta revisión sistemática exploratoria denotamos una carencia de confiabilidad en los estudios.

En el análisis básico debemos mencionar la ausencia de un consenso de los niveles normales Igs en saliva y suero, lo cual no permitiría realizar una comparación objetiva entre los estudios realizados. Además, hay varios factores que influyen en las concentraciones de Igs (sexo, edad, estado físico y estado clínico de la propia enfermedad) que de no considerarlos se alterarían los resultados.

No existe en la metodología de los estudios analizados una clara diferenciación del LPO con las lesiones liquenoides orales que presentan características clínicas e histológicas muy semejantes, pero con una etiopatogenia muy diversa, lo cual podría entorpecer o llevar a confusiones en los resultados.

Se presenta en la literatura una amplia gama de técnicas utilizadas para el análisis de las muestras, presentando distinta especificidad y sensibilidad, además de no existir una estandarización de las mediciones semicuantitativas, lo cual, claramente podría generar distorsión en la comparación de resultados.

Finalmente, y tal vez más importante que lo anterior, es la mala calidad metodológica presente en la mayoría de los artículos seleccionados, medidos con el instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales (12).

El uso de test estadísticos en base a promedios y medianas, tienden a sesgar el valor p cuando las medidas de dispersión son muy amplias, lo cual ocurre con mucha frecuencia en los artículos seleccionados. Además, una tónica repetitiva en estos estudios fue el tamaño muestral reducido que resta valor al extrapolar los resultados a la población.

La deficiente calidad metodológica que alcanza el 75% del total de artículos no nos permite utilizar sus resultados con confiabilidad, por lo tanto, en lo sucesivo no deberían ser usados para apoyar la teoría de la participación de Igs en el LPO. Existe un 25% de los artículos que presentan una calidad metodológica media y alta que, sí nos permite analizar sus resultados de manera confiable. De los resultados presentados en este último grupo de

artículos, el 16% (5 artículos) no apoyan la teoría (participación de Igs en el LPO) y solo el 9% (3 artículos) dicen apoyar la teoría, sin embargo, el análisis de estos presenta variadas observaciones. Además, no encontramos artículos de buena calidad, que apoyen la teoría, que presenten buenos resultados y que no sean merecedores de observaciones o cuestionamientos. Finalmente, estos estudios se siguen utilizando de referencia, a pesar de no realizar un análisis riguroso de sus resultados.

Concluimos que la evidencia que involucra a las inmunoglobulinas en la etiopatogenia del liquen plano oral carece de confiabilidad. Debido a una pobre calidad metodológica, escasez de resultados positivos y presencia de observaciones.

7. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales.

Tabla 1. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales						
	El aspecto se logra:				No informa	No aplica
	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
a. Pregunta u objetivo de investigación						
1. En la formulación de la pregunta o del objetivo se menciona adecuadamente la población de estudio, las variables principales (independientes y dependientes) y el tipo de relación/comparación entre ellas						
<i>En resumen, el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</i>						
b. Participantes						
2. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes, así como las fuentes y los métodos de selección						
3. Los criterios de elección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio						
4. La población de estudio, definida por los criterios de selección, contiene un espectro adecuado de la población de interés: Considerar en qué medida la población de estudio es representativa de toda la población de interés (población general, de escolares, etc.). Observar si grupos específicos dentro de esa población de estudio (p. ej., por nivel de instrucción o de formación, por ocupación, por país de procedencia, etc.) están proporcionalmente representados. Si el estudio se realiza en usuarios para luego inferir los resultados a una población mayor, este punto no está bien cubierto						
5. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio						
6. Se informa del número de personas potencialmente elegibles, las inicialmente seleccionadas, las que aceptan y las que finalmente participan o responden. Si se comparan grupos, se indica esta información para cada grupo						
<i>En resumen, la muestra es adecuada y similar a la población base; se minimiza la posibilidad de sesgo de selección</i>						
c. Comparabilidad entre los grupos estudiados						
Si no se comparan grupos, responder «no aplica» a todos los enunciados de esta dimensión						
7. Las características de los grupos que se comparan están bien descritas. Por ejemplo, si se estudia un problema de salud, deben describirse los grupos por características sociodemográficas y otras variables que podrían modificar los resultados						

8. Las poblaciones de origen de los participantes de cada grupo son semejantes. Según la selección, ambas poblaciones tienen características similares, de tal manera que sean comparables en todo, excepto en el factor de estudio o de clasificación en uno u otro grupo						
9. Se utilizaron las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos; se midieron las mismas variables en todos los grupos						
10. No se produjeron pérdidas (por falta de medición, abandono, migración, etc.) que afecten a una parte de la muestra. Arbitrariamente, se podría considerar como alta una pérdida del 20% de la muestra; las pérdidas no deberían afectar al tamaño muestral mínimo necesario y sus causas no deberían ser diferentes entre los grupos						
<i>En resumen, los grupos estudiados son comparables; se minimiza la posibilidad de sesgo de selección</i>						

d. Definición y medición de las variables principales						
11. Se exponen claramente cuáles son las variables de exposición, resultado, confusoras o modificadoras						
12. Las variables principales tienen una adecuada definición conceptual (teórica) y operacional (escala de medición, sistema de clasificación, criterios diagnósticos, etc.)						
13. Los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron); se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron)						
14. Las técnicas de medición de las variables principales se describen suficientemente, son adecuadas y –si aplica– son las mismas para los grupos. Considerar la posibilidad de sesgos de memoria (alguno de los grupos puede recordar mejor algo del pasado) o del entrevistador (por conocimiento de la exposición o del problema de salud)						
<i>En resumen, la medición de las variables principales se realizó de forma adecuada; se minimiza la posibilidad de sesgos de información</i>						
e. Análisis estadístico y confusión*						
15. El análisis estadístico estuvo determinado desde el inicio del estudio						
16. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas						
17. Se trataron correctamente las pérdidas de participantes, datos perdidos u otros efectos del diseño de la muestra (diferentes probabilidades de selección) o de la exclusión de casos para algunos análisis						
18. Se tuvieron en cuenta los principales elementos de confusión posibles en el diseño y en el análisis En el diseño deberían incorporarse variables teóricamente asociadas o determinantes del problema estudiado. En el análisis, la estimación del resultado principal debería estratificarse o ajustarse por esas variables						
<i>En resumen, el análisis es adecuado y se minimiza la posibilidad de confusión</i>						
Valoración global de la validez interna Considerar las dimensiones b-e	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
<i>En resumen, el diseño del estudio permite minimizar los sesgos y el efecto de confusión</i>						
f. Resultados						
19. Se incluyen resultados de todos los participantes o se indica el número de datos no disponibles						

20. Se presentan los resultados planteados en los objetivos y todos los de interés, de manera clara y comprensible						
21. Se presentan medidas brutas y ajustadas, indicando las variables por las que se ajustan los resultados y justificando cuáles se incluyeron (o no) en el análisis						
22. Se presentan estimaciones de la significación estadística de las diferencias entre grupos (p. ej., valores de p) o de la precisión de los resultados (p. ej., intervalos de confianza)						
<i>En resumen, los resultados están bien descritos, son útiles y precisos</i>						

g. Conclusiones, validez externa y aplicabilidad de los resultados						
23. Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio						
24. Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos						
25. Los resultados de este estudio pueden extrapolarse a la población de interés de la presente revisión. <i>Analizar similitudes y diferencias de ambas poblaciones (la del estudio y la de interés del lector) considerando el contexto espacial y temporal (p. ej., la prevalencia de la exposición), los criterios de inclusión, la definición y la medición de la exposición y el resultado, el nivel de confianza de las estimaciones, etc.</i>						
26. La discusión considera implicaciones de la aplicación de los resultados, beneficios, seguridad y costes de su aplicación						
<i>En resumen, los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto en que interesa aplicarlos</i>						
h. Conflicto de intereses						
27. Se menciona la fuente de financiación del estudio o los autores declaran la existencia o ausencia de conflictos de intereses						
<i>En resumen, los conflictos de intereses no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio</i>						
Valoración global de la calidad del estudio	Alta	Media	Baja			
La calidad de la evidencia aportada por el estudio es ^b						
^a Si bien la definición de confusión implica una relación causal, se utiliza este término para indicar la necesidad de tener en cuenta otras variables que pueden modificar el estimador de la asociación estudiada. ^b Como orientación, la calidad del estudio se puede considerar alta si la mayoría de los enunciados resumen se responden como «muy bien» o «bien»; media si la validez interna es calificada como «regular», o la mayoría de los enunciados resumen se responden como «bien» o «regular», y baja si la validez interna es calificada como «mal», o la mayoría de los enunciados resumen se responden como «regular» o «mal».						

8. REFERENCIAS

- (1) Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016;122(1), 72-80. DOI:10.1016/j.oooo.2016.03.011.
- (2) Pourzare S, Motahari P, Pourmag F, Akbarzadeh M. Role of interleukin-4 in pathogenesis of oral lichen planus: A systematic review, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(3): e410–e415. DOI: 10.4317/medoral.23460.
- (3) Barbosa NG, Silveira E, Lima EA, Oliveira, PT, Soares M, Medeiros A. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2014;54(1), e1–e6. DOI:10.1111/ijd.12485.
- (4) Shu-Lai L, Xiang-Min Q, Ang D, Shu-Lan Ch, Da-Wei G, Yun-Long W, Pi-Chan Y. Clinical characteristics and analysis of familial oral lichen planus in eight Chinese families. *Exp Ther Med.* 2016; 12(4): 2281–2284. DOI: 10.3892/etm.2016.3597.
- (5) Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch. Dermatol.* 2015; 308(8): 539–551 DOI:10.1007/s00403-016-1667-2.
- (6) Franch C. Prevalencia de lesiones de mucosa oral en adultos de 35-44 y 65-74 años en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Odontología; 2017 [citado: 2020, agosto]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/144071>.
- (7) Shavit E, Klieb H, Shear NH. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Res.* 2020; (9): F1000 Faculty Rev-206. DOI: 10.12688/f1000research.18713.1.
- (8) Aguirre-Urizar, JM, Iberdi-Navarro J, Lafuente-Ibañez I, Marihalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C, Jun-Galíndez A, Echeberría-Goicouria, MA. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(4): e554–e562. DOI: 10.4317/medoral.23576.
- (9) Griffith M, Kaufman H, Silverman S. Studies on Oral Lichen Planus: I. Serum Immunoglobulins and Complement, *J. Dent. Res.* 1974; 53(3): 623-626. DOI:10.1177/00220345740530031601.
- (10) Fat R, Cormane RH, Furth RV. An immunohistopathological study on the synthesis of immunoglobulins and complement in normal and pathological skin and the adjacent

mucous membranes. *Br. J. Dermatol*, 1974. 90(2), 123–136. DOI:10.1111/j.1365-2133.1974.tb06376.x.

(11) Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. DOI: 10.7326/m18-0850.

(12) Berra S, Elorza-Ricart J, Estrada MD, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gac Sanit*. 2008; 22 (5): 492-497.

(13) Kim S, Yeganova L, Wilbur WJ. Meshable: searching PubMed abstracts by utilizing MeSH and MeSH-derived topical terms. *Bioinformatics*. 2016;32(19):3044-6. DOI: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTW331.

(14) Helander SD, Rogers RS. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30(1), 65–75. DOI:10.1016/s0190-9622(94)70010-9.

(15) Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2007; 46(12):1237-41. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03396.x.

(16) Popovska M, Mitik K, Grchevska L, Atanasovska-Stojanovska A, Kapushevska B, Muratovska I, Radojkova-Nikolovska V. Role of Humoral Mechanisms in Etiology of Lichen Planus. *PRILOZI*. 2015; 35(3), 185–194. DOI:10.1515/prilozi-2015-0023.

(17) Laskaris G, Sklavounou A, Angelopoulos A. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 1982; 53(5), 483–487. DOI:10.1016/0030-4220(82)90461-3.

(18) Buajebe W, Okuma N, Thanakun S, Laothumthut T. Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(8):ZC34-ZC37. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13510.6312.

(19) Montague LJ, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM, Fitzpatrick SG. Direct immunofluorescence testing results in cases of premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(6):675-83. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.02.478.

(20) Masquijo-Bisio PA, Gandolfo MS, Keszler A, Itoiz ME, Paparella ML. Usefulness of a direct immunofluorescence in the diagnosis of plaque type oral lichen planus. *Ann Diagn Pathol*. 2017; 31:20-22. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.05.008.

- (21) Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A. Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone. *Eur J Dermatol* 2015; 25, 539–547. Doi: 10.1684/ejd.2015.2655
- (22) Yamanaka Y, Yamashita M, Innocentini LMA, Macedo LD, Chahud F, Ribeiro-Silva A, Roselino AM, Rocha MJA, Motta AC. Direct Immunofluorescence as a Helpful Tool for the Differential Diagnosis of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40(7):491-497. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001071.
- (23) Arreaza A, Correnti M, Perrone M, Mayra A. Evaluación de las moléculas de fibrinógeno, del complemento C3, C4, C1q, y anticuerpos IgG, IgM e IgA por inmunofluorescencia directa, en pacientes con liquen plano bucal. *Acta Odontol Venezol*, 2008; 46(1).
- (24) Sang-Heng K, Ying-Chin W, Hsien-Ching Ch, Andy S, Yau-Chin L. Immunopathological findings and immune complexes in lichen planus. *Derm Sinica*. 1987; 5:1-8
- (25) Daniels TE, Quadra-White C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: A diagnostic analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1981; 51(1), 38–47. DOI:10.1016/0030-4220(81)90124-9
- (26) Schiødt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S. Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981; 51(6):603-8. DOI: 10.1016/s0030-4220(81)80010-2.
- (27) Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A. Humoral Immune Response with Oral Reticular Lichen Planus. *Balk J Stom*. 2009; 13:85-90.
- (28) Ghaleyani P, Sardari F, Akbari M. Salivary IgA and IgG in oral lichen planus and oral lichenoid reactions diseases. *Adv Biomed Res*. 2012; 1:73. DOI: 10.4103/2277-9175.102977.
- (29) Lopez-Jornet P, Cayuela CA, Tvarijonaviciute A, Parra-Perez F, Escribano D, Ceron J. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J Oral Pathol Med*. 2016; 45(3):211-7. DOI: 10.1111/jop.12345.
- (30) Sistig S, Vucićević-Boras V, Lukac J, Kusić Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis*. 2002; 8(6):282-6. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.20844.x.

- (31) Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 55(1):47-51. DOI: 10.1016/0030-4220(83)90304-3.
- (32) Scully C. Serum IgG, IgA, IgM, IgD and IgE in lichen planus: no evidence for a humoral immunodeficiency. *Clin Exp Dermatol.* 1982 Mar;7(2):163-70. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1982.tb02404.x.
- (33) Gandara BK, Izutsu KT, Truelove EL, Mandel ID, Sommers EE, Ensign WY. Sialochemistry of whole, parotid, and labial minor gland saliva in patients with oral lichen planus. *J Dent Res.* 1987; 66(11):1619-22. DOI: 10.1177/00220345870660110201.
- (34) Gandolfo S, Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Cascio G. Humoral immunological parameters in Italian patients with oral lichen planus. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1994; 37(3-4):71-7.
- (35) Lundström IM. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg.* 1985; 14(3):259-68. DOI: 10.1016/s0300-9785(85)80037-5.
- (36) Ingafou M, Lodi G, Olsen I, Porter SR. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(2):175-8. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90066-4.
- (37) Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Rosing K, Pedersen AM. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health.* 2017;17(1). DOI:10.1186/s12903-017-0393-2.
- (38) Divya V, Sathasivasubramanian S. Estimation of serum and salivary immunoglobulin G and immunoglobulin A in oral pre-cancer: A study in oral submucous fibrosis and oral lichen planus. *J Nat Sc Biol Med.* 2014;5(1), 90. DOI:10.4103/0976-9668.127294.
- (39) Ghalayani P, Razavi SM, Gholami D. Comparative study of number and distribution of IgG cells in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan).* 2009; 6(1):1-5.
- (40) Urbizo VJJ. Estudio inmunohistoquímico del liquen plano bucal. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2012;11(4):457-463.
- (41) Huang Y, Zhou S, Cai Y. Expression of interleukin-12 and interleukin-27 proteins and immune status in serum of patients with oral lichen planus. *West China Journal of Stomatology.* 2016; 34(2): 140-144. DOI: 10.7518/hxkq.2016.02.007.

- (42) Biocina-Lukenda D, Cekić-Arambasin A, Markeljević J, Buković D. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. *Coll Antropol.* 2008; 32(1):161-3.
- (43) Toto PD, Nadimi, HT. An immunohistochemical study of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* , 1987. 63(1): 60–67. DOI: 10.1016/0030-4220(87)90341-0.