

Tacrolimus en el liquen plano oral erosivo resistente al tratamiento

Resultados de un concepto terapéutico innovador

Oliver F. Starke, Dr. med. Dent.^a, Bernward Völker, Dr. med.^b, Alexander Kapp, Prof. Dr. med.^b, y André Eckardt, Prof. Dr. med. Dr. med. dent.^c

El objetivo de este estudio de fase II fue determinar la adecuación de tacrolimus en calidad de fármaco inmunosupresor para el tratamiento tópico del liquen plano oral erosivo sintomático. En el estudio participaron 18 pacientes. Se controlaron regularmente un total de 37 áreas erosivas. Se obtuvo una remisión completa en 28 (75%) áreas erosivas después de un período de tratamiento de 8 semanas. En las 9 áreas restantes se produjo una remisión parcial. Se realizaron exámenes histológicos e inmunohistológicos de las muestras de tejido obtenidas antes y después del tratamiento con tacrolimus. La lesión objetivada histológicamente mediante la tinción de PAS y la composición del infiltrado subepitelial integrado por linfocitos CD3, CD4 y CD8 y visualizable mediante métodos inmunohistoquímicos mostraron diferencias muy significativas al final del tratamiento. Por lo tanto, se logró demostrar el efecto inmunomodulador de tacrolimus.

(Quintessenz. 2007;58[2]:121-9)

^aClínica de Cirugía Oral y Maxilofacial. Centro de Odontología, Medicina Oral y Maxilofacial de la Facultad de Medicina de Hannover. Alemania.

^bClínica Dermatológica Linden. Facultad de Medicina de Hannover. Alemania.

^cClínica de Cirugía Oral y Maxilofacial. Centro de Odontología, Medicina Oral y Maxilofacial de la Facultad de Medicina de Hannover. Alemania.

Correspondencia: Oliver F. Starke.
Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Alemania.
Correo electrónico: starke.oliver@mh-hannover.de

Bernward Völker y Alexander Kapp.
Ricklinger Strasse 5, 30449 Hannover, Alemania.

Introducción

El liquen ruber plano forma parte de las dermatitis papulares inflamatorias no contagiosas de evolución crónica o subaguda. El 15% de los pacientes con liquen plano oral presentó además manifestaciones extraorales. El liquen plano oral presenta más a menudo una evolución crónica que el liquen ruber cutáneo. La incidencia es de un 0,2-4% de la población¹⁹. Se suelen afectar dos mujeres por cada hombre⁴. El liquen ruber plano es muy raro en niños. La edad media de los pacientes varía entre 51,8 años en los hombres y 57,2 años en las mujeres. Las manifestaciones orales consisten habitualmente en lesiones blanquecinas asintomáticas, las llamadas estrías de Wickham, que se acompañan a menudo de zonas erosivas y/o ulceradas muy dolorosas que repercuten gravemente en la calidad de vida de los pacientes. El liquen plano se presenta en varias formas clínicas. La OMS distingue las formas siguientes: papular (aproximadamente 11%), reticular (aproximadamente 92%), en placas (aproximadamente 36%), bullosa (aproximadamente 1%), atrófica (aproximadamente 44%) y erosiva¹⁹ (aproximadamente 9%) (figs. 1 a 6). Estas formas pueden aparecer aisladas o combinadas.

Clínica del liquen ruber plano oral

La zona más afectada es la mejilla con aproximadamente un 56% de los casos. A esta localización le siguen las encías (aproximadamente 20%) y la lengua (aproximadamente 19%). La afectación del paladar (aproximadamente 5%), del suelo de la boca (aproximadamente 1%) y de los labios (aproximadamente 0,04%) es más bien rara. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales. Se pue-



Figura 1. Liqueen plano oral papular en la mejilla izquierda (anterior, estado después de una lesión por mordedura).



Figura 2. Liqueen plano oral reticular en la mejilla izquierda.



Figura 3. Liqueen plano oral en placas en la mejilla derecha.



Figura 4. Liqueen plano oral bulloso en la mejilla derecha con una vesícula intacta.



Figura 5. Liqueen plano oral atrófico en el vestíbulo derecho y la mejilla derecha.



Figura 6. Liqueen plano oral erosivo en el borde derecho de la lengua.

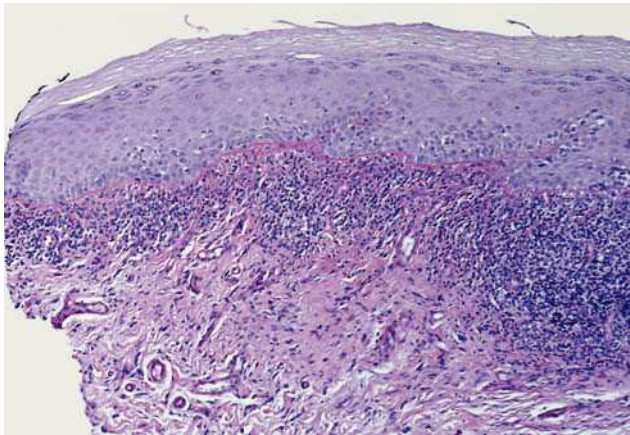


Figura 7. Imagen histológica del liquen plano oral (tinción de PAS, aumentos 10x).

den afectar también la mucosa oral y la mucosa genital, las conjuntivas, el esófago, la laringe y el ano^{6,19}.

Histología

A nivel subepitelial se produce un infiltrado linfocitario e histiocítico en forma de banda que llega hasta el epitelio a través de la capa de células basales destruida (fig. 7). A lo largo de la capa de queratinocitos basales se observan cuerpos apoptóticos aislados junto con linfocitos CD8+ intraepiteliales. Debido al debilitamiento de la unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo subepitelial se forman hendiduras, denominadas espacios de Max-Joseph, que se manifiestan clínicamente como una pápula. La paracantosis o la acantosis, como una forma de epidermización, forman parte también del cuadro histológico del liquen plano oral.

Mecanismo patogénico

Se desconoce todavía el mecanismo patogénico exacto de la enfermedad. La hipótesis más verosímil parece ser que el cuadro clínico del liquen plano oral es el resultado de la acción conjunta de una serie de mecanismos inmunitarios específicos e inespecíficos. De los mecanismos inespecíficos forman parte la migración y la desgranulación de mastocitos así como la activación de metaloproteinasas. Las reacciones específicas se producen como consecuencia de la presentación antigénica de los queratinocitos basales y las células de Langerhans con la destrucción celular consiguiente mediada por linfocitos CD8+. La combinación de ambos procesos conlleva una acumulación de linfocitos T en la lamina propia, la degeneración de la membrana basal y la migración intraepitelial de linfocitos T y la apoptosis de queratinocitos²¹.

Tratamiento

En general, además de asegurar una buena higiene bucal, se debería inspeccionar las restauraciones protésicas y las restauraciones conservadoras para evitar una irritación crónica de la mucosa oral y para prevenir el fenómeno de Köbner. Este fenómeno consiste en una expansión de alteraciones liquenoides a zonas dañadas por traumatismos mecánicos. Se recomienda realizar enjuagues con una solución de clorhexidina para evitar una posible sobreinfección. Las opciones terapéuticas incluyen desde tratamientos puramente sintomáticos hasta tratamientos sistémicos y quirúrgicos, pasando por medicamentos tópicos o intralesionales¹⁹. El tratamiento analgésico prevé el uso de soluciones y pomadas anestésicas locales. Para el tratamiento tópico se pueden utilizar glucocorticoides, valerato de betametasona, fluocinonidas, ciclosporina A, retinoides e isotretinoína. Se utilizan los glucocorticoides para el tratamiento intralesional. Para el tratamiento sistémico se utilizan la prednisolona, los retinoides y la dapsona, además de la terapia con PUVA (psoraleno más irradiación con rayos UVA). La cirugía está contraindicada debido al fenómeno de Köbner. La sospecha de una degeneración maligna constituye una excepción a esta contraindicación, dado que en este caso es imprescindible extraer una muestra de tejido mediante un procedimiento quirúrgico.

Finalidad del estudio

La finalidad de este estudio de fase II fue averiguar si tacrolimus, en calidad de fármaco inmunosupresor, es adecuado para el tratamiento tópico del liquen plano oral erosivo sintomático en pacientes en los que han fracasado tratamientos tópicos convencionales previos.

Pacientes, materiales y métodos

Selección de la población de estudio

La población de estudio se seleccionó en gran medida a partir del colectivo de pacientes del consultorio de enfermedades de la mucosa oral de la Policlínica de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Facultad de Medicina de Hannover. En 2003, 182 pacientes con liquen plano oral acudían a las visitas de control periódicas. Los pacientes tenían una edad media de 60,8 años. El paciente más joven tenía 16 años y el de mayor edad tenía 86 años. Los pacientes afectados eran 113 mujeres (62,09%) y 69 hombres (37,91%). En el estudio participaron 18 pacientes (13 mujeres [77,22%] y 5 hombres [27,78%]) en los que habían fracasado las medidas terapéuticas anteriores. Los dolores intensos que padecían estos pacientes repercutían gravemente en su calidad de vida.

Antes de iniciar el estudio debía existir un diagnóstico histológico de liquen plano o los síntomas clínicos debían señalar claramente hacia un liquen plano. Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaban un liquen plano asintomático o a pacientes que habían experimentado una mejoría de los síntomas con los tratamientos convencionales. Los pacientes se eligieron sin tener en cuenta ni la edad ni el sexo. Se excluyeron también a pacientes embarazadas o en período de lactancia, pacientes menores de edad o aquellos que hubieran participado en otro estudio clínico en los últimos 30 días o que estuvieran participando en un estudio en aquel momento. Otros criterios de exclusión fueron los daños hepatocitarios graves y el tratamiento con inhibidores del citocromo P450 3A4 (como eritromicina, ketoconazol, diltiazem), dado que tacrolimus se metaboliza en el hígado mediante el sistema del citocromo P450.

Áreas erosivas en la mucosa oral

Se estudió el cambio de tamaño de las áreas erosivas en 14 de 18 pacientes. Se realizó un seguimiento regular de un total de 37 áreas erosivas. Se efectuó la evaluación de 24 áreas (64,86%), repartidas en 10 pacientes, mediante un programa de cálculo de superficies (ImageJ 1.31v, Wayne Rasband, National Institutes of Health, Estados Unidos, http://rsb.info.nih.gov/ij/Java 1.3.1_03) y de 13 áreas (35,14%) mediante inspección visual. La evolución clínica se documentó mediante una cámara réflex digital (Fuji Finepix S2 Pro). El uso de un objetivo de 60 mm (Nikkor 60 mm f/2,8) en combinación con un flash anular (Nikon SB-29s) permitió fotografiar las áreas estudiadas en condiciones óptimas de iluminación.

Este procedimiento facilitó las evaluaciones a posteriori de las imágenes.

Período de tratamiento y seguimiento

El período de tratamiento con tacrolimus pomada fue de 8 semanas. Las visitas de control se realizaron en las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8. Se citó y se exploró a los pacientes en un primer momento al cabo de 2 semanas, es decir, en la semana 10, y posteriormente cada 4 semanas en las semanas 14, 18 y 22. Se pidió a los pacientes que interrumpieran todos los tratamientos 2 semanas antes de iniciar el nuevo tratamiento. Se practicó una biopsia de un pequeño fragmento de mucosa para el examen histopatológico e inmunohistoquímico antes de iniciar y después de finalizar el tratamiento tópico con tacrolimus pomada. El Comité Ético de la Facultad de Medicina de Hannover autorizó el protocolo del estudio después de su presentación (Dictamen ético n.º 3011 de 27.01.2003).

VAS

En cada visita, se pidió a los pacientes que calificaran su estado actual en una VAS (escala analógica visual). La VAS es un instrumento sencillo, validado y reproducible para expresar la intensidad del dolor percibido en forma de un número evaluable¹⁸. El 0 corresponde a la ausencia total de dolor, mientras que el 10 representa el dolor más intenso percibido por el paciente (fig. 8). Se utilizó la prueba de la t para muestras pareadas para evaluar los resultados. Se comparó el valor en la VAS de todas las visitas de control con el valor en la VAS antes de iniciar el tratamiento (fig. 9).

Histología

La evaluación histológica corrió a cargo de tres personas diferentes. En el momento de la evaluación de los cortes histológicos, los examinadores no conocían al paciente ni sabían de qué biopsia se trataba. Se evaluaron las muestras de biopsia de mucosa obtenidas antes y después del período de tratamiento de 8 semanas. Se calculó una media a partir de los tres resultados y se compararon las medidas obtenidas antes del tratamiento con las obtenidas al final del tratamiento.

Tacrolimus pomada

Se utilizó la pomada comercial Protopic® 0,1% (Astellas Pharma, antes Fujisawa, Múnich) (fig. 10). Un (1) gramo de pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus en forma

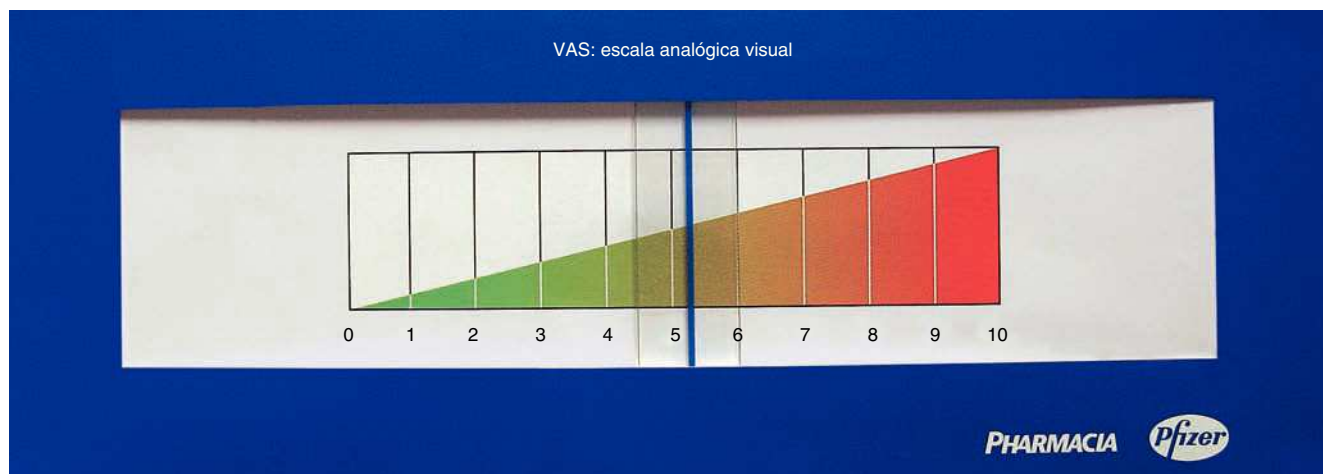


Figura 8. Dial para indicar el valor real en la VAS.

de tacrolimus monohidrato (0,1%). Los excipientes son vaselina blanca, parafina blanda, carbonato de propileno, cera de abejas blanca y parafina dura. Protopic está autorizado para el tratamiento del eccema atópico moderado a grave en adultos que no responden o no toleran los tratamientos convencionales. Se pidió a los pacientes que aplicaran una pequeña cantidad de pomada sobre las zonas afectadas de la mucosa dos veces al día. Para asegurar un período de exposición de 15 a 20 min, se aplicó una película delgada de pomada sobre un pañuelo de papel o una gasa que se colocaron seguidamente sobre las áreas a tratar.

El mecanismo de acción de tacrolimus en la dermatitis atópica y el liquen ruber plano no está totalmente esclarecido. Tacrolimus se une a una inmunofilina citoplasmática (FKBP12) específica e inhibe vías de transducción de señales dependientes del calcio en los linfocitos T, lo que impide la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y de otras citocinas, como GM-CSF, TNF- α e INF- γ . Todos estos factores desempeñan un papel importante en la patogénesis del liquen ruber plano de la mucosa oral¹³. Los datos comunicados en relación con reacciones adversas conocidas se refieren al uso extraoral para el tratamiento de la dermatitis atópica. La ficha técnica de Protopic describe que alrededor de un 50% de los pacientes experimenta reacciones adversas como irritaciones cutáneas de distintos tipos en la zona tratada. Entre éstas destacan la sensación de quemazón, el prurito y la rubefacción cutánea cuya intensidad puede ser leve a moderada. Estas reacciones desaparecieron, en general, después de un período de tratamiento de 1 semana. Se observó además un caso de hiperestesia en forma de hipersensibilidad al calor y al frío así como una sensación de hormigueo en la piel. Se constató también una

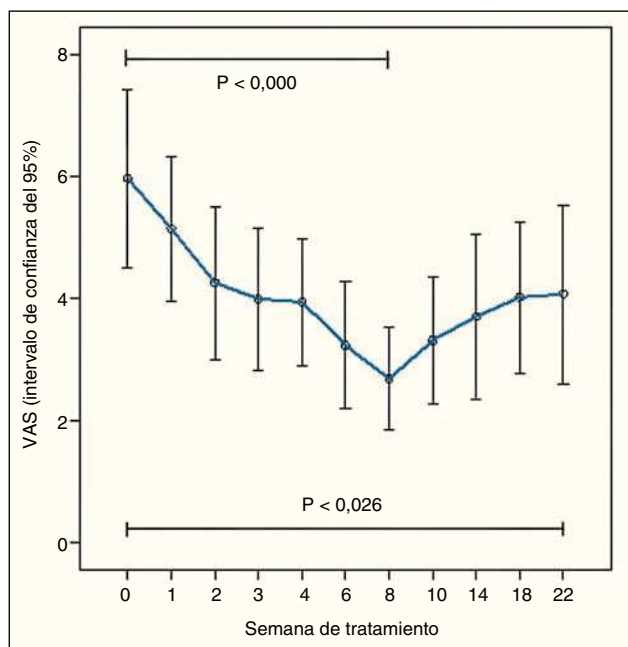


Figura 9. Evolución de la VAS (ordenadas) durante todo el período de observación (abscisas). Inicio del tratamiento (semana 0) hasta el final del período de seguimiento (semana 22). Período de tratamiento de la semana 0 a la semana 8, con intervalo de confianza del 95%. VAS: escala analógica visual.



Figura 10. Tubo comercial de Protopic. Contenido: Tacrolimus monohidrato al 0,1%, 30 g.

intolerancia al alcohol que se manifestó en forma de rubefacción e irritación cutáneas.

Resultados

VAS

La evaluación dio como resultado una diferencia estadísticamente significativa a partir de la segunda semana de tratamiento ($p < 0,011$). La evaluación de las mediciones repetidas mostró además una diferencia significativa al examinar tanto el período de tratamiento de 8 semanas ($p < 0,000$) como todo el período de observación entre el inicio del tratamiento y el final del estudio en la semana 22 ($p < 0,026$), lo que sugiere que el tratamiento ha sido eficaz.

Evaluación de las áreas erosivas

Después del período de tratamiento de 8 semanas, se observó una remisión completa en 28 áreas (75,67%). De las 9 áreas restantes (24,32%), en 2 (22,22%) se produjo una remisión completa antes de finalizar el tratamiento. Ahora bien, en estas áreas se observó una recidiva en lo que restó de período de tratamiento. En 1 de los 9 casos restantes (11,11%), la remisión completa no se produjo hasta después de finalizar el período de tratamiento y en 6 áreas (66,67%) la remisión fue parcial. Siete (77,78%) de las 9 áreas restantes disminuyeron de tamaño y 2 áreas (22,22%) aumentaron de tamaño al final del tratamiento en comparación con el momento inicial. Treinta y un áreas (83,78%) experimentaron una remisión completa durante el período de observación total de 22 semanas (fig. 11). De las 28 áreas que mostraron una remisión completa, 22 (78,57%) experimentaron una recidiva, mientras que 6 (21,43%) no la experimentaron (fig. 12). Las figuras 13a a 13d muestran la evolución clínica en un paciente.

Evaluación histológica

Se obtuvieron valores muy significativos al evaluar el infiltrado subepitelial ($p < 0,000$) por linfocitos CD3 ($p < 0,000$), linfocitos CD4 ($p < 0,001$), linfocitos CD8 ($p < 0,001$) y linfocitos CD68 ($p < 0,000$) (figs. 14a y 14b).

Discusión

El tratamiento de las manifestaciones orales del liquen ruber plano resulta muy complicado y lento. Entre diferentes opciones terapéuticas conocidas, los corticosteroides

son el tratamiento de elección. Los corticosteroides se pueden administrar por vía tópica o sistémica. El grupo de trabajo de Carbone² pudo demostrar en 2003 que el tratamiento sistémico y tópico combinado de prednisona (25 mg/día) y 17-propionato de clobetasol (al 0,05%) no proporcionaba ninguna ventaja frente al tratamiento tópico solo. El 34,8% de los pacientes sometidos a tratamiento tópico en este estudio experimentó una remisión completa y el 60,8% una remisión parcial. Ahora bien, en la bibliografía se encuentran también tasas de curación más altas. Éstas varían entre un 55,6%¹¹ y un 93,3%⁷ de remisiones completas en pacientes sometidos a tratamiento tópico con 17-propionato de clobetasol (al 0,05%). El tratamiento con fluocinonidas, pertenecientes también al grupo de los corticosteroides, proporciona resultados terapéuticos parecidos. Lozada-Nur et al¹² mostraron ya en 1994 que entre el 17-propionato de clobetasol y las fluocinonidas no existen diferencias significativas. Las tasas de remisión completa para las fluocinonidas se sitúan entre un 50%¹ y un 77,3%²².

Como alternativa a los corticosteroides, de los que forma parte también el valerato de betametasona para el tratamiento tópico del liquen plano oral, se pueden utilizar fármacos inmunosupresores. Éstos incluyen en primer lugar la ciclosporina A. El tacrolimus y el sirolimus son principios activos más nuevos de este grupo. La ciclosporina A tiene la ventaja frente a los corticosteroides de que sólo provoca una inhibición reversible de la activación de los linfocitos T cooperadores. Esta inhibición tiene lugar a través de la unión a la inmunofilina citoplasmática FKBP12, lo que impide la expansión clonal autocrina de linfocitos cooperadores activados a través del bloqueo de la síntesis de interleucina e interferón. Por lo tanto, la ciclosporina A posee el mismo mecanismo de acción que tacrolimus. Sin embargo, se pudo mostrar que tacrolimus es 10 a 100 veces más potente in vitro que la ciclosporina A¹⁷. Si bien la ciclosporina A proporcionó un buen resultado terapéutico en el tratamiento tópico del liquen plano oral⁵, otros grupos de trabajo pudieron mostrar que no todos los pacientes respondían a este tratamiento^{9,20}. En la bibliografía, se comunican también buenas respuestas terapéuticas a los retinoides, las heparinas de bajo peso molecular y a la mesalazina, un fármaco antiinflamatorio administrado como tratamiento de base en la poliartritis crónica y en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Se ha abandonado prácticamente del todo la resección quirúrgica mediante bisturí o láser⁸, ya que puede provocar un empeoramiento del cuadro debido al fenómeno de Köbner.

La curación del liquen ruber plano oral se consigue sólo en casos excepcionales, dado que hasta ahora se

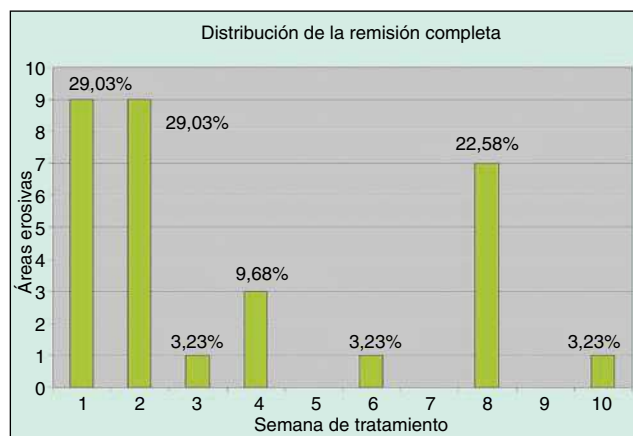


Figura 11. Resumen de la distribución de la remisión completa de las 28 áreas erosivas (ordenadas) durante el período de tratamiento (abscisas). La altura de los histogramas corresponde al número absoluto de áreas, los porcentajes se refieren a las 37 áreas erosivas combinadas al inicio del tratamiento.

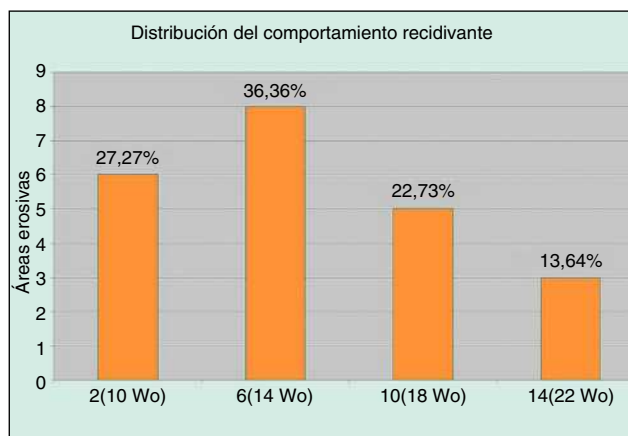


Figura 12. Distribución del comportamiento recidivante de las 22 áreas (ordenadas), con remisión completa durante el período de tratamiento, en el transcurso del seguimiento (abscisas). La altura de los histogramas corresponde al número absoluto de áreas, los porcentajes se refieren a las 28 áreas con remisión completa durante el período de tratamiento.

Figuras 13a a 13d. Evolución del tratamiento en un paciente.



Figura 13a. Cuadro clínico en la mejilla derecha al inicio del tratamiento.



Figura 13b. Cuadro clínico en la mejilla derecha después de un período de tratamiento de 4 semanas.



Figura 13c. Cuadro clínico en la mejilla derecha después de un período de tratamiento de 8 semanas (fin del tratamiento).



Figura 13d. Cuadro clínico en la mejilla derecha 14 semanas después de finalizar el tratamiento (fin del seguimiento en la semana 22).

Figuras 14a y 14b. Marcaje de linfocitos CD3 mediante anticuerpos anti-CD3 humanos de conejo DAKO (Código A0452 Lote 035, dilución 1:400, aumentos 40x).

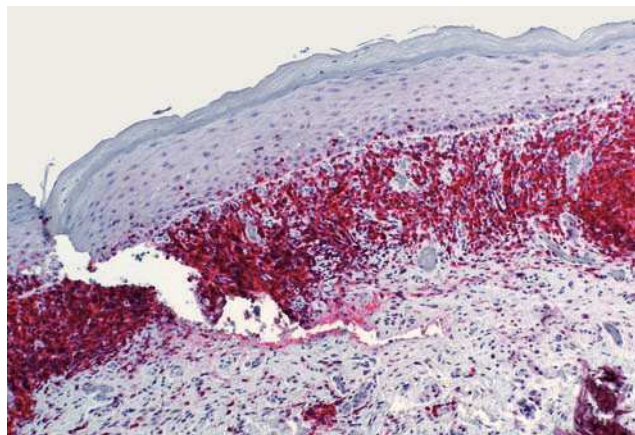


Figura 14a. Imagen inmunohistológica del liquen plano oral antes de iniciar el tratamiento.

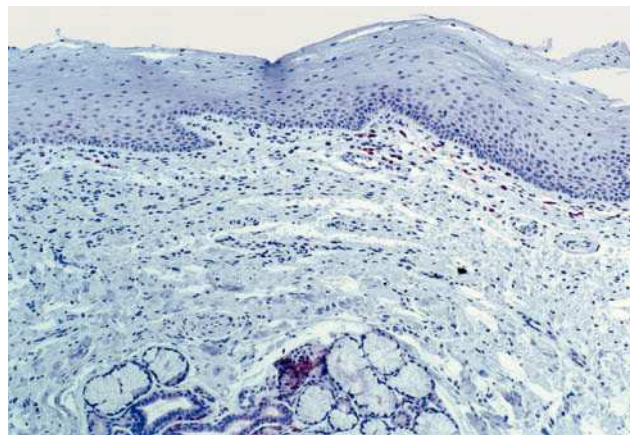


Figura 14b. Imagen inmunohistológica del liquen plano oral después de finalizar el tratamiento.

desconoce su causa etiológica. Las formas reticulares, en placas y papulares asintomáticas, no requieren un tratamiento específico, si bien deben someterse a controles periódicos¹⁹. Sin embargo, se recomienda tratar las formas atróficas y erosivas sintomáticas y asintomáticas. El motivo es el riesgo alto de malignización de las formas erosiva y atrófica²³ y también la afectación importante del estado general de los pacientes. Los síntomas varían entre una tirantez leve y una sensación de quemazón intensa y dolor en las áreas afectadas. Los pacientes tienen que dejar de ingerir determinados alimentos, entre ellos sobre todo frutas, alimentos muy condimentados, nueces, chocolate, zumos de fruta, bebidas carbonatadas y vino. A medida que empeora la enfermedad el paciente experimenta una merma creciente de su calidad de vida. El tratamiento persigue reducir la reacción inflamatoria en la mucosa oral para permitir al paciente una participación normal en la vida social. Concretamente, la ingesta de fruta y zumos de fruta constituye un factor importante en el mantenimiento de la salud del paciente.

Ahora bien, las opciones terapéuticas antes descritas fracasan lamentablemente en determinados pacientes³. La única alternativa es anestesiarse pasajeramente las áreas dolorosas mediante una solución o pomada anestésica tópica en momentos como la ingesta de alimentos. Esta situación tan poco satisfactoria nos ha impulsado a buscar alternativas. En el presente estudio se investigó hasta qué punto es capaz de mejorar el principio activo tacrolimus, utilizado por vía tópica, la forma erosiva resistente al tratamiento. En el momento de elaborar el plan de estudio sólo se habían publicado tres estudios con la misma finalidad en todo el mundo y en el momento de iniciar el estudio eran cinco^{10,14-16,24}. Estos

estudios, realizados con concentraciones diferentes de tacrolimus en grupos reducidos de pacientes, mostraron resultados prometedores. El mejor resultado se obtuvo con la concentración al 0,1% con dos aplicaciones diarias. Los grupos de trabajo de Olivier¹⁵ y Morrison¹⁴ publicaron sus estudios en 2002. Dichos estudios examinaron así mismo el tratamiento del liquen erosivo con tacrolimus tópico.

Nos propusimos aplicar este esquema terapéutico en un colectivo de pacientes más amplio. En los estudios anteriores, se había prolongado el tratamiento hasta obtener resultados positivos. El aspecto decisivo fue, en estos casos, el período de tratamiento necesario. Decidimos limitar la duración del tratamiento a 8 semanas, dado que, por un lado, el tratamiento había sido eficaz en la mayoría de los casos en este período de tiempo y, por otro lado, nos interesaba incorporar al estudio el período sin tratamiento. Consideramos importante documentar también las posibles recidivas. Además, las biopsias de muestras realizadas antes y al final del tratamiento debían confirmar histológica e inmunohistoquímicamente en qué medida se correlacionaban el éxito o el fracaso clínico documentable con los resultados histológicos.

En este estudio tratamos a los pacientes con tacrolimus pomada al 0,1%. Se utilizó Protopic pomada prevista y fabricada para el uso extraoral. Se podría discutir si una forma farmacéutica especialmente concebida para la cavidad oral, con una mayor adhesividad, hubiera proporcionado resultados mejores. Ahora bien, el objetivo fue asegurar al paciente un acceso fácil y no problemático al medicamento. De momento, no se dispone de una forma farmacéutica especialmente adaptada a la cavidad oral.

Conclusiones

Este estudio permitió mostrar que tacrolimus ejerce un efecto inmunomodulador directo sobre la reacción inflamatoria inducida por un proceso autoinmunitario e influye positivamente en la misma. Esto permite mejorar la forma erosiva grave del liquen plano. Sin embargo, los esfuerzos futuros se deberían centrar en la investigación de base del liquen plano, dado que lamentablemente la curación tampoco será posible con tacrolimus.

Nota importante

Protopic está autorizado para el uso extraoral, entre ellos el tratamiento de la dermatitis atópica. El tratamiento en la cavidad oral se realiza en el marco del denominado «off-label use» (uso para una indicación no autorizada). Por este motivo hace falta realizar controles periódicos a intervalos máximos de 1 a 2 semanas. Si este procedimiento no es aplicable en la consulta odontológica o el odontólogo no se quiere hacer responsable, se debería llevar a cabo el tratamiento en un servicio especializado en enfermedades de la mucosa oral de un hospital. En este momento se desconocen los efectos del tratamiento tópico a largo plazo con tacrolimus en el liquen ruber plano oral.

Bibliografía

1. Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:42-45.
2. Carbone M, Goss E, Carrozzo M et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32:323-329.
3. Dissemmond J. Oral lichen planus: an overview. *J Dermatolog Treat* 2004;15:136-140.
4. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003;148:70-76.
5. Epstein JB, Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:532-536.
6. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:36-37.
7. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A et al. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:688-692.
8. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:19-24.
9. Jungell P, Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:60-62.
10. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:35-41.
11. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:283-287.
12. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from propionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:598-604.
13. Matsuo N, Shimoda T, Mitsuta K et al. Tacrolimus inhibits cytokine production and chemical mediator release following antigen stimulation of passively sensitized human lung tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:671-678.
14. Morrison L, Kratochvil FJ 3rd, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:617-620.
15. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1335-1338.
16. Rozycki TW, Rogers RS 3rd, Pittelkow MR et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:27-34.
17. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987;139:1797-1803.
18. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2:175-184.
19. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:176-182.
20. Sieg P, von Domarus H, von Zitzewitz V, Iven H, Farber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995;132:790-794.
21. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:350-365.
22. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32:315-322.
23. Van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:164-171.
24. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999;140:338-342.