

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA, MICOLOGIA Y LEPROLOGIA

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE IMIQUIMOD AL 5%
CONTRA 5-FLUOROURACILO EN EL TRATAMIENTO
DE LA QUEILITIS ACTINICA

TRABAJO DE INVESTIGACION
ESTUDIO CLINICO CONTROLADO

PRESENTADO POR: DRA. MARIA ELENA CASTELAR HUEZO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MYRNA DEL CARMEN RODRIGUEZ ACAR

MEXICO

2005

0342069



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Eficacia y tolerabilidad de Imiquimod al 5% contra
5-fluorouracilo en el tratamiento de la queratitis actínica**

Dra. María Elena Castelar Huevo

Vo. Bo.



Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología

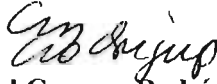
Vo. Bo.

Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación



**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar
Jefe de la Consulta Externa del CDP

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

Dedicatorias

A mis padres

Por su amor, por apoyarme siempre
y hacer de mi lo que soy.

A mi hermano Carlos

Por su paciencia y apoyo.

A Benjamín:

Por su apoyo incondicional y motivarme
siempre a ser una mejor persona.

A la Dra. Myrna Rodríguez:

Por sus enseñanzas y la confianza
depositada en mí.

A la Dra. Josefa Novales Santa Coloma:

Por sus enseñanzas y consejos.

A los pacientes a quienes nos debemos.

*Agradecimiento especial a la Dra. Argelia Eng Luna y a la Dra. Gabriela Fernández
Arista por su colaboración en la realización de este trabajo.*

INDICE.

GENERALIDADES

Radiación ultravioleta	3
Efectos positivos	4
Efectos negativos	5
Alteraciones inmunológicas	6
Radiación ultravioleta y su relación con las neoplasias cutáneas	9

ASPECTOS GENERALES DE LA REGION DE LOS LABIOS

Embriología	11
Anatomía	12
Histología.....	13
Fisiología	14
Enfermedades que comprometen a los labios.....	14

QUEILITIS ACTÍNICA

Epidemiología	16
Etiología y patogenia	17
Manifestaciones clínicas.....	18
Histopatología	19
Diagnóstico diferencial clínico	20
Relación entre la queilitis actínica y el carcinoma de células escamosas del labio	23
Tratamiento	25
No quirúrgico	25
a) 5-Fluorouracilo	25
b) Acido retinoico	29
c) Exfoliación química con ácido tricloroacético	30
d) Imiquimod	30
e) Terapia fotodinámica	36
Quirúrgico	37
a) Ablación con láser CO2	37
b) Criocirugía	39
c) Curetaje / Electrodesecación	42

d) Vermellectomía	43
Prevención	43
 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Planteamiento del problema	45
Justificación	45
Objetivos	46
Hipótesis	46
Material y métodos	46
Definición de variables	48
Análisis estadístico	51
Aspectos éticos	51
Recursos	52
Resultados	53
Conclusiones	64
Comentarios	65
Iconografía	67
Anexos	80
Bibliografía	87

GENERALIDADES

RADIACION ULTRAVIOLETA

La piel es el principal órgano de los seres vivos que mantiene relaciones estrechas con el medio ambiente. Una de sus funciones es actuar como barrera al proteger a los seres vivos contra diversos estímulos, entre ellos el producido por la radiación ultravioleta¹.

La radiación luminica se emite en forma de fotones o “quantas”, unidades que contienen diferentes cantidades de energía. Su espectro comprende una serie de radiaciones que incluyen los rayos infrarrojos, luz visible, rayos ultravioleta y rayos gamma. Las longitudes de onda en fotobiología se expresan en nanómetros (nm). A la piel llegan solamente las radiaciones comprendidas entre los 290 y 1,850 nm. En el espectro de luz se establecen según su longitud de onda, la luz infrarroja (740-1850 nm), luz visible (400-740 nm) y luz ultravioleta (200-400 nm); ésta a su vez se divide en rayos ultravioleta A (320-400), rayos ultravioleta B (290- 320 nm) y rayos ultravioleta C (200-290 nm)². (Figura 1).

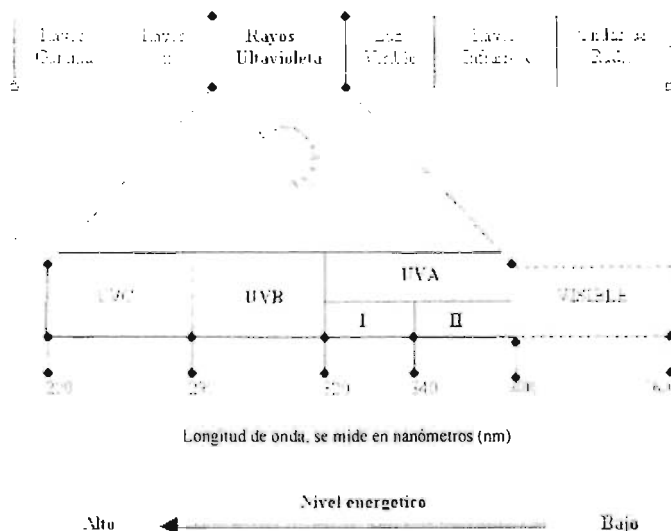


Figura 1. Espectro electromagnético.

Cuando la radiación es superior a los 300 nm en el espectro de luz, ésta se absorbe por la piel y produce efectos positivos y negativos sobre ella.

Se ha identificado que la radiación ultravioleta A está relacionada con problemas de fotosensibilidad y daño actínico a largo plazo; pero esta dependencia de daño acumulativo no es paralela al espectro de acción de daño agudo que se manifiesta como eritema ³. Las radiaciones ultravioleta B son productoras de eritema y quemaduras solares. Las radiaciones UVC se absorben poco y en general, no producen efectos nocivos. (Figura 2).

Los rayos que llegan a la piel inician reacciones fotoquímicas que provocan cambios fisiológicos importantes. La penetración y capacidad de respuesta dependen de factores individuales, raciales, climáticos y estructurales ².

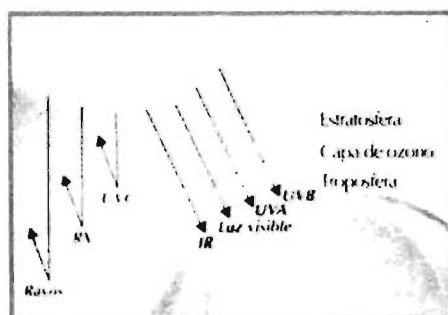


Figura 2. Penetración de las radiaciones solares a la tierra.

Efectos positivos

La radiación ultravioleta B es la responsable de la producción de provitamina D3 a partir del 7-dehidrocolesterol que se transforma por acción de la 25-hidroxilasa en el hígado y posteriormente por acción de las enzimas 2, 4 o α -hidroxilasa en vitamina D3, reacción que se lleva a cabo en el riñón, la piel, la placenta y los huesos ¹. Los queratinocitos constituyen un órgano diana, pues en ellos la vitamina D inhibe la proliferación celular y estimula su diferenciación.

La exposición a las radiaciones UVA y UVB produce un incremento en la pigmentación, lo que se considera una respuesta fisiológica protectora contra los efectos nocivos que ellas mismas ejercen (Figura 3).

Los efectos terapéuticos de las RUV son muy variados. Las radiaciones UVA solas o asociadas a sustancias fotosensibilizantes conocidas como psoralenos (PUVA), se utilizan en el tratamiento de psoriasis, vitiligo, erupción polimorfa luminica, linfoma cutáneo de células T, liquen plano, urticaria pigmentosa y urticaria solar.

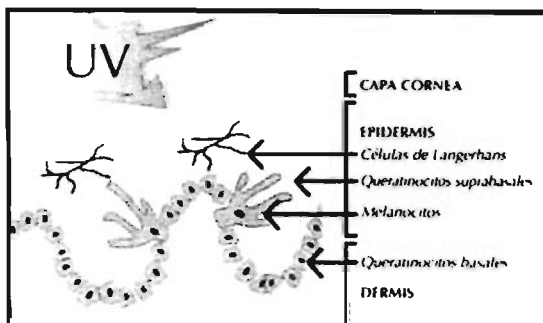


Figura 3. Penetración de la radiación ultravioleta a la piel.

Efectos negativos

a) Agudos:

Las radiaciones ultravioleta son capaces de provocar una quemadura cutánea. Los fotones absorbidos inducen vasodilatación y liberación mediadores de la inflamación, que se manifiestan clínicamente como eritema, edema y formación de vesículas o ampollas.

La luz ultravioleta y la luz visible pueden producir enfermedades en forma aislada, asociadas a problemas metabólicos o relacionadas con sustancias químicas. Entre ellas están la erupción polimorfa luminica, las porfirias y la hidroa vacuniforme. Puede desencadenar o agravar cuadros como la enfermedad de Darier, herpes simple, lupus eritematoso, dermatomiositis, dermatitis atópica, pénfigo vulgar, liquen trópico solar y pelagra, entre otros ¹.

La energía solar es capaz de producir fotosensibilidad, la cual se define como una reacción anormal a la luz ultravioleta o luz visible. Se manifiesta como cuadros fototóxicos o fotoalérgicos en los que intervienen sustancias fotosensibilizantes. Las reacciones fototóxicas son las más frecuentes. En ellas se forman radicales libres y peróxido de hidrógeno y se produce calor, lo que provoca daño a las células. En las fotoalergias la formación de un hapteno actúa como fotoantígeno, que desencadena una respuesta inmunológica en la que participa la hipersensibilidad tipo I.

b) Crónicos

Las radiaciones UVA y UVB son responsables del fotoenvejecimiento que se manifiesta por la presencia de ríides, léntigos, poiquilodermia, efélides, telangiectasias y elastosis actínica, resultado de las exposiciones solares repetidas durante un tiempo prolongado.

La capacidad de la radiación ultravioleta B para dañar al sistema inmune cutáneo ha sido ampliamente documentada y constituye un factor importante en el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer de piel.

Los radicales libres son mediadores primarios o secundarios de las reacciones celulares de oxidación. Los aniones superóxido y los radicales oxígeno y peróxido de hidrógeno interactúan con proteínas, enzimas y lípidos; producen daño a la membrana celular, rompen las cadenas de ADN y destruyen enzimas nucleolares. Estos procesos provocan toxicidad y muerte celular.

Alteraciones inmunológicas

Las radiaciones ultravioleta juegan un papel importante en el comportamiento del sistema inmunológico, el cual reacciona frente a la agresión lumínica prolongada poniendo en marcha una serie de mecanismos destructivos y reparativos como respuesta biológica a ella.

Se observan cambios estructurales en la piel tales como el aumento en el espesor del estrato córneo o hiperqueratosis epidérmica, fenómeno que se conoce como fotoacomodación, aclimatización o tolerancia cutánea, debido al incremento en el número de las células epidérmicas provocado por acción de citocinas como el

factor de crecimiento epidérmico (FCE), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) e interleucina 1 (IL-1). Otro efecto es el aumento en la pigmentación en el cual participa el factor básico de crecimiento fibroblástico beta (β -FBCF), la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y la IL-1.

La exposición solar altera dicho sistema inmunológico cutáneo mediante dos mecanismos: a) induce hipersensibilidad por contacto a antígenos cutáneos y, b) produce tolerancia a antígenos específicos. Esta respuesta se manifiesta por una serie de reacciones consecutivas encaminadas a la eliminación de las células transformadas o alteradas por la radiación UV y a la reparación del daño tisular ⁴.

Fase de defensa epidérmica:

Se produce reclutamiento celular con liberación de citocinas con actividad quimiotáctica (IL-1 e IL-8). La isomerización del ácido cis-urocánico inducida por UVB provoca la liberación de FNT- α . La liberación de IL-1 favorece la producción de prostaglandinas, las células inflamatorias involucradas liberan otras citocinas y radicales libres con capacidad destructiva a nivel tisular. En este mecanismo citotóxico juega un papel importante también el factor hematopoyético de la serie granulocito/monocito (GM-CSF) segregado por los queratinocitos ^{4,5}.

Existen tres hechos fundamentales en las reacciones inflamatorias:

1. El sistema de inmunidad natural, constituido por macrófagos citotóxicos y células NK (natural killer) se encuentra en cantidad disminuida o tiene escasa actividad.
2. Se establece una relación entre la célula presentadora de antígeno (en este caso la célula de Langerhans) y el linfocito T helper (Th) que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias. Los queratinocitos liberan sustancias de efecto similar.
3. La respuesta a la agresión solar es permanente y extensa con una presentación clínica variada. Histológicamente se caracteriza por el desarrollo de hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica, hiper celularidad fibroblástica y de mastocitos y elastosis, típica consecuencia de los depósitos de lisozimas en las fibras elásticas de las zonas expuesta a RUV.

Se observa además disminución de las células de Langerhans. Se ha sugerido que esto se debe a las acciones tóxicas provocadas por el exceso de radicales libres y FNT- α lo cual repercute en el estado de inmunocompetencia del huésped afectado.

Las pieles expuestas al sol son menos susceptibles a desarrollar fenómenos de hipersensibilidad retardada, lo que indica alteración de la respuesta mediada por células. También se llevan a cabo fenómenos de supresión sistémica de la actividad de las células asesinas naturales y de las respuestas celulares al contacto con diversos alérgenos ⁵. Estos sucesos se han visto relacionados también a la aparición de macrófagos presentadores de antígenos que ejercen funciones supresoras y cuya misión es amortiguar el exceso de reactividad inmunológica e inflamatoria.

Fase de reparación epidérmica:

El sistema inmune promueve fenómenos que conducen a hiperplasia tisular y mecanismos capaces de frenar el daño provocado por la RUV por medio de:

- a) La producción de factores de crecimiento con actividad proliferativa y diferenciadora, principalmente factores de crecimiento epidérmico β (TGF- β).
- b) Neoangiogénesis bajo el control del factor básico de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
- c) Incremento en la síntesis de colágeno y otras proteínas que forman parte de la matriz extracelular. En este fenómeno participan los fibroblastos estimulados por el factor C5 del sistema del complemento, péptidos derivados de la degradación del colágeno, fibronectina, elastina, y citocinas específicas. El factor básico de crecimiento fibroblástico- β interviene en la síntesis de la matriz proteica regulando la actividad de otras citocinas.

Finalmente, la radiación UV provoca la producción de IL-10 e IL-4 que son inhibidores de las respuestas de mediación celular ⁵.

Se ha demostrado que las radiaciones UVB tienen efecto en la respuesta de hipersensibilidad por contacto que puede ser local o sistémica, dependiendo de la dosis recibida. Los mecanismos de inmunosupresión y la pérdida de la

inmunovigilancia desempeñan un papel relevante en el desarrollo de cáncer cutáneo¹. (Figura 4).

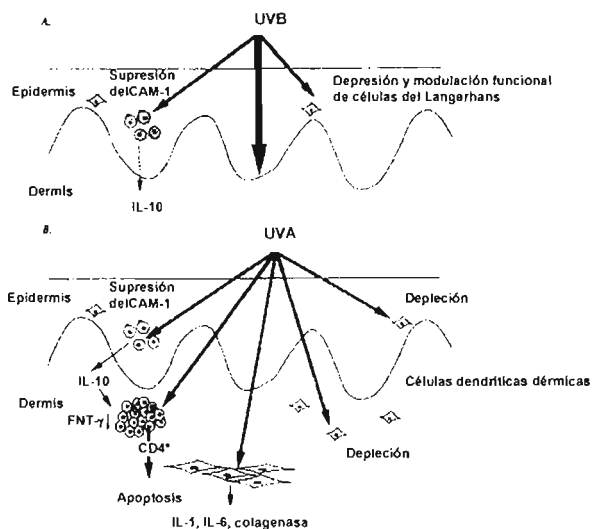


Figura 4. Efectos inmunológicos producidos por la radiación ultravioleta A y B en la piel. (Tomado de Fitzpatrick Dermatología en Medicina General 5a. Edición 2001 pp 1652).

Radiación ultravioleta y su relación con neoplasias cutáneas

La fotocarcinogénesis es un proceso continuo y acumulativo. Las radiaciones ultravioleta, principalmente las de tipo B, tienen potencial para producir lesiones precancerosas como queratosis actínicas, cuerno cutáneo o cáncer de piel como son el carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide y el melanoma maligno. Aunque el mecanismo preciso aún se desconoce se han postulado varias teorías entre las que figuran la disminución en la capacidad de reparación del ADN y la disminución de la cantidad de melanocitos, entre otros².

En el desarrollo del proceso tumoral intervienen factores genéticos y epigenéticos que actúan sobre células específicas provocando alteraciones en el control del

crecimiento normal. Los elementos principales son los oncogenes que promueven la transformación neoplásica y los genes supresores tumorales que bloquean dicha actividad. Entre los oncogenes conocidos está el Ha-ras relacionado con el xeroderma pigmentoso y su gen supresor es el c- Ha-ras.

La proteína P53 es un importante gen supresor que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17. Codifica una fosfoproteína nuclear de 53 kd unida a un antígeno (SV40+). Está implicada en la regulación de la transcripción y replicación del ADN que provoca la apoptosis celular, de manera que las células que sufren lesiones en su genoma son eliminadas cumpliendo la función supresora en el desarrollo de tumores. La actividad de esta proteína se eleva en respuesta a agentes que dañan el ADN, como la RUV.

La mutación o delección del gen P53 produce una proteína P53 con funciones alteradas, lo que se traduce en una disminución en la protección antitumoral. Mutaciones específicas en el gen P53 se han identificado hasta en un 93% de los casos de carcinoma epidermoide. Mutaciones clonales de este gen se han encontrado en la mayoría de queratosis actínicas, en carcinomas basocelulares en 46 a 83%, en la enfermedad de Bowen en 28% y en lesiones displásicas en el 13.3%. También se ha demostrado su presencia en tumores malignos de pulmón, colon, esófago, mama, hígado, cerebro, tejido hematopoyético y sistema reticuloendotelial.

La proteína P16 es codificada por un antioncogén que interviene directamente en la regulación del ciclo celular. Se cree que su efecto protector potencialmente supera a la proteína P53. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 y se une a la ciclina D/CDK4 que inhibe la mitosis ^{2,6}.

El desarrollo de neoplasias requiere de tres pasos: Iniciación, promoción y progresión. La iniciación depende de una alteración permanente del ADN de las células por la mutación de protooncogenes y genes supresores que dan como resultado el desarrollo y proliferación celular anormales. En la promoción las células previamente iniciadas sufren un sobrecrecimiento selectivo al ser expuestas a ciertos factores en forma repetida. Estos agentes pueden ser físicos o químicos y tienen efectos proinflamatorios, pero por sí solos no son carcinogénicos. La luz UV actúa como iniciador y promotor de cáncer cutáneo y

también se han implicado las radiaciones utilizadas con fines terapéuticos como en el uso de fototerapia con UVA, UVB y PUVA. En la progresión del tumor intervienen otros cambios genéticos y características fenotípicas propias del individuo.

La respuesta anormal a la radiación UV ocurre durante la fase G-2 del ciclo celular y se caracteriza por la lesión persistente de las cromátides a nivel del enlace de timina-guanina, con una doble formación de bases de timina o citosina en los sitios de pirimidina ⁶.

ASPECTOS GENERALES DE LA REGION DE LOS LABIOS

Los labios son los bordes de la cavidad bucal, que en los mamíferos se aprecian como almohadillas fibromusculares recubiertas de piel y mucosa.

Embriología

El desarrollo de la cara ocurre principalmente entre la cuarta y la octava semanas. La característica más típica es la formación de *arcos branquiales o faríngeos*, que están constituidos por bandas de tejido mesenquimatoso separado por surcos denominados *hendiduras branquiales o faríngeas*. A las 4 semanas y media se identifican cinco formaciones: 1 y 2) *los procesos mandibulares* (primer arco branquial) que se disponen caudalmente en relación con el estomodeo (boca primitiva); 3 y 4) *los procesos maxilares* (porción dorsal del primer arco branquial) lateralmente al estomodeo, y 5) la *prominencia frontal*, elevación ligeramente redondeada, que se encuentra en situación craneal con respecto al estomodeo. Este desarrollo se complementa en una etapa posterior con la formación de los *procesos nasales* (Figura 5).

En la formación de los labios participan los mamelones faciales. En el labio inferior interviene el proceso mandibular; en el superior, los procesos maxilares superiores y el nasal medio. Durante la sexta semana los bordes internos de las fosas olfatorias y los procesos globulares crecen hacia abajo y hacia fuera. Al dirigirse hacia la línea media, los procesos maxilares superiores se fusionan y se

unen con los globulares, mecanismo por el cual se formará el filtrum y el tubérculo labial. Al comienzo de la octava semana, los maxilares están formados por mesénquima revestido de epitelio escasamente estratificado. A partir de este último se origina el listón vestibular o lámina labial, que separará a los labios de la porción alveolar. El mecanismo de separación se realiza mediante la desintegración de las células centrales del listón vestibuloalveolar. Del mesodermo se derivan el resto de estructuras propias del labio: los vasos sanguíneos, linfáticos y el tejido conjuntivo. La musculatura de los labios proviene del mesénquima del segundo arco branquial y está inervada por el VII par craneal^{7, 8}.

Vista frontal de un embrión de 28 días



Figura 5. Formación de los labios.

(Tomado de: Langman. Embriología Médica. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana. 1981. pp: 266-286)

Anatomía

Los labios son dos pliegues móviles musculofibrosos que limitan la entrada a la boca. Se extienden lateralmente hasta el ángulo de la misma. Se dividen anatómicamente en tres regiones: la piel del área externa, la zona vermellón y la mucosa. El labio superior se extiende desde la unión de la columna de la nariz hasta la membrana mucosa superior de la boca. Esto incluye el filtrum, una

depresión que se extiende desde la columnela de la nariz a la zona vermellón superior. El labio inferior se extiende desde la mucosa inferior de la boca a la unión con el mentón y el sulcus mentolabial. La piel del área externa del vermellón tiene las características de queratinización y la presencia de glándulas sudoríparas, pelo y glándulas sebáceas que poseen otras áreas de la cara. La porción central de los labios consta de bandas de músculo estriado (orbicular). La cara interna de cada labio se relaciona con la encía por un pliegue medio de mucosa llamado frenillo labial^{9,10} (Figura 6).

La zona vermellón o zona transicional se encuentra solamente en los seres humanos. Esta es el área entre la piel queratinizada y la mucosa de ambos labios. Las comisuras orales son los ángulos donde se unen las zonas vermellón superior e inferior.

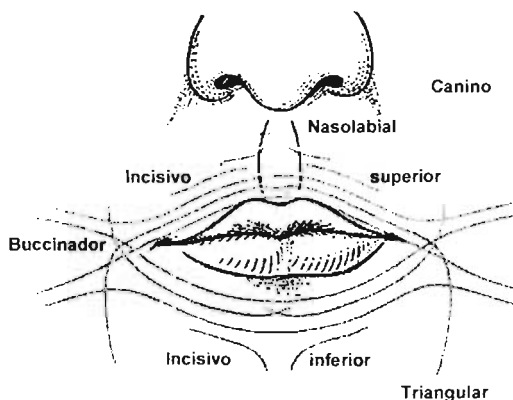


Figura 6. Anatomía exterior de los labios.

(Tomado de Internet: <http://cccd.edu>)

Histología

La mucosa de los labios está cubierta por un epitelio escamoso estratificado. La epidermis carece de estrato lúcido y la capa córnea es muy delgada. Los tonofilamentos son más cortos, finos y menos numerosos, el número de

desmosomas es menor y se observa ausencia de gránulos de queratohialina. Los melanocitos dopositivos son abundantes pero distribuidos en forma dispersa a lo largo de la capa basal en personas de piel oscura. Las papilas dérmicas son numerosas con un rico aporte de vasos capilares lo que le confiere el color rojo característico. La zona vermellón no contiene pelo ni glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas son escasas. La mucosa contiene numerosas glándulas mixtas de tamaño variable ⁹. (Figura 7).

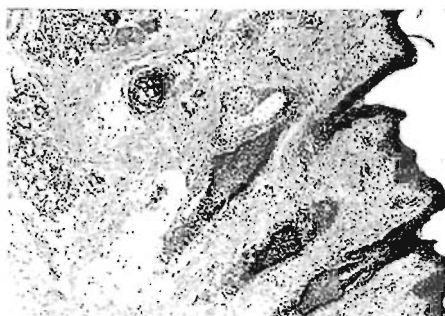


Figura 7. Histología del labio normal. (H-E 4X)
(Tomado de Internet: <http://cccd.edu>)

Fisiología

Los labios participan en funciones importantes de la vida cotidiana. La apertura bucal permite realizar actividades como comer, masticar, deglutir y sonreír entre otras; es un elemento básico para la fonación y pronunciación de sonidos indispensables para el lenguaje oral. Su anatomía le confiere a la cara un aspecto estético agradable a la vista y no debe olvidarse la función erógena ⁸.

Enfermedades que comprometen a los labios:

Se denomina queilosis a cualquier enfermedad de los labios sin importar la causa o magnitud del daño y si éste es originado primariamente en este sitio o no. Se han dividido en forma general en:

- a) Congénitas : Labio hendido, enfermedad de Fordyce.
- b) Infecciosas: Virales (herpes simple, virus del papiloma humano).
Bacterianas (impétigo, erisipela, sífilis, tuberculosis, tifoidea).
Micóticas (candidiasis, blastomycosis).
Parasitarias (leishmaniasis, miasis).
- c) Secundarias a enfermedades sistémicas: trastornos nutricionales, Diabetes Mellitus, enfermedad de Addison, anemia.
- d) Autoinmunes: Lupus eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjögren, pénfigo.
- e) Dermatitis reaccionales: eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Lyell.
- f) Névicas: Nevos melanocíticos y nevo verrugoso.
- g) Discrómicas: Síndrome de Peutz-Jeghers, acantosis nigricans, melanosis de los fumadores.
- h) TumORAles: Benignos (hemangiomas, mucocelo, fibromas, lipomas, granuloma piógeno, leiomioma, etc.) y malignos (carcinomas espinocelular y basocelular, melanoma maligno)
- i) Misceláneas: Liquen plano, psoriasis, aftas, etc.

El término queratosis se reserva para aquellos procesos en los que interviene un proceso inflamatorio con manifestaciones y síntomas propios de cada patología. Sus presentaciones son variadas y es importante el conocimiento de cada una de ellas para un diagnóstico correcto. Se les ha clasificado en:

- a) Actínica
- b) Angular
- c) Por contacto
- d) Exfoliativa
- e) Glandular
- f) Plasmocelular
- g) Granulomatosa
- h) Facticia

QUEILITIS ACTÍNICA

La más común de las lesiones precancerosas de la piel secundaria a exposición solar es la queratosis actínica que cuando se desarrolla en los labios se le conoce como *queilitis actínica*, *queilosis solar* o *queratosis actínica del labio*. Generalmente afecta el labio inferior de aquellas personas que han recibido una exposición prolongada al sol ^{11,12}.

Ayres describió en 1923 lesiones de queilitis actínica en cinco pacientes originarios de Estados Unidos ⁸. La relación causal de una lesión actínica y la aparición de un epiteloma del labio inferior fue considerada por primera vez en 1934 por Molesworth, quien describe "cambios queratósicos" situados en la vecindad de un tumor con apariencia similar a la observada en las queratosis actínicas que involucraban el resto de la cara. Grinspan y Abulafia en 1957 sugirieron el carácter premaligno de la queilitis exfoliativa crónica causada por varios factores, incluyendo la luz solar ¹². Gartmann y Reiners en 1957 describen "atrofia" difusa de la membrana mucosa del labio que Basex en 1959 llamó una "enfermedad de leucoplaquia". Ritchter en 1960 observó que en 107 casos de cáncer del labio inferior existía el antecedente de queilitis actínica por datos clínicos o durante el interrogatorio. En 1963 Steigleder fue más categórico al respecto al considerarla equivalente a la queratosis actínica que afecta la piel.

La queilitis actínica es frecuente pero poco diagnosticada y se debe distinguir de la queilitis solar aguda secundaria a una exposición solar intensa.

EPIDEMIOLOGIA

Es una dermatosis cosmopolita. Es más frecuente en individuos de piel clara con fototipos cutáneos I y II según la clasificación de Fitzpatrick, raramente aparece en personas de piel negra. La edad de inicio es variable entre los 20 y 72 años y predomina alrededor de los 40 años. Afecta más comúnmente a varones que se dedican a labores al aire libre como campesinos, granjeros, pescadores, albañiles, choferes y marineros. Se ha observado una relación hombre:mujer de 10-14:1, debido probablemente a su ocupación, aunque en fechas recientes la evidencia

de daño actínico en la mujer va en aumento debido a sus actividades y labores cotidianas. Aparece en cualquier época del año y principalmente en países nórdicos y regiones cercanas al ecuador ^{12,13}.

Su frecuencia es variable hasta llegar a describirse como la segunda causa entre todos los casos de queratitis. En un estudio realizado en 1991 por Vega y colaboradores en el Hospital Manuel Gea González de la Ciudad de México, comunican una frecuencia igual a la de la queratitis asociada al prurigo actínico (31.8%) siendo estas dos entidades las causas mas frecuentes seguidas de la queratitis exfoliativa, traumática, de contacto, angular, glandular y granulomatosa ¹⁴. El labio inferior se afecta en un 89%, el superior en 3% y las comisuras en 8%. Lo cual se explica por las variaciones anatómicas que dejan al labio inferior más expuesto a las radiaciones solares.

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La exposición al sol es el factor causal principal de la queratitis actínica, previamente se consideraba secundaria a efectos del viento y la humedad. Su forma de presentación apoya esta teoría por la localización usual en el labio inferior, que es el que recibe los rayos del sol en forma directa y respeta el labio superior el cual está relativamente protegido.

La radiación ultravioleta B (290 a 320 nm), la más carcinogénica, participa en la etiología de esta entidad y de otros cánceres de la piel. Es promotora de tumores al interferir con la inmunidad mediada por células y al producir daño directo al ADN. Al iniciarse la reacción tumoral ocurre la ruptura de uniones cruzadas entre los dímeros de pirimidina o timina, esto produce modificación de las bases con liberación de radicales libres de oxígeno y biosíntesis de poliaminas que trae como consecuencia la formación de células anormales.

Al reconocer que es una lesión similar a la queratosis actínica debe considerarse la participación del sistema inmune en su etiopatogenia. Se ha demostrado que los rayos UVB inducen un estado de inmunosupresión que permite la aparición y persistencia de tumores cutáneos. Existe alteración en el número y función de las células de Langerhans que interfieren en el procesamiento y presentación de

antígenos, así como daño a los linfocitos T supresores y colaboradores. Los cambios celulares descritos previamente y la liberación de sustancias quimiotácticas y citocinas participan en forma directa en el desarrollo de esta patología.

Otros factores que juegan un papel importante en su etiopatogenia son el tabaquismo, irritación local constante, higiene bucal deficiente y el uso de prótesis dentales ¹⁵. Se ha implicado a las infecciones virales y a las enfermedades que cursan con fotosensibilidad como predisponentes para el desarrollo de lesiones actínicas. El uso de cosméticos en los labios que actúan como pantallas solares protege a las mujeres de este padecimiento.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Existen dos formas clínicas de presentación de la queilitis actínica: aguda y crónica. La forma aguda aparece después de una exposición prolongada al sol y se presenta con edema y enrojecimiento, congestión severa, fisuras y ulceración; en su forma más severa cursa con vesículas y erosiones en el borde del vermellón. Puede acompañarse de prurito y dolor intenso, dura días a semanas y la lesión cicatriza dejando descamación. Rara vez se produce infección bacteriana secundaria. Ocurre en los meses de verano y reaparece los siguientes años con las mismas condiciones climáticas ¹¹.

En la forma crónica hay períodos de exacerbación y remisión durante varios años en estaciones en las que predomina la exposición al sol. En etapas tempranas predomina el eritema y edema; más tarde se presenta como una lesión blanquecina, brillante, escamosa difusa a lo largo del labio inferior y las comisuras que se torna rojiza o blanco-grisácea. Pueden observarse zonas de exulceración, descamación y leucoplaquia, el borde del vermellón es duro y con arrugas que se desarrollan en forma perpendicular al eje del labio. En otras ocasiones su apariencia es la de una mancha o zona de atrofia, con el borde del vermellón difuso e irregular y se pierde la línea de separación de la semimucosa con la piel. Puede manifestarse como eritroplasia o complicarse con una infección sobreagregada. Cuando aparecen ulceraciones, tumoraciones o atrofia se debe

considerar la posibilidad de que se esté desarrollando un carcinoma de células escamosas ¹⁵. (Fotografía 1).



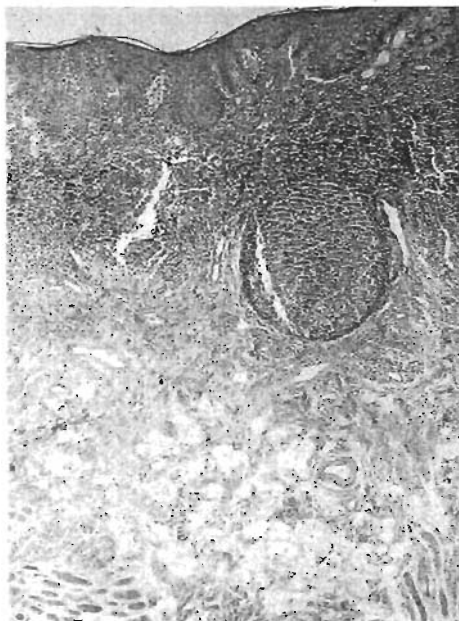
Fotografía 1. Queilitis actínica crónica.

HISTOPATOLOGIA

Desde el punto de vista biológico, la queratosis y la queilitis actínicas son lesiones benignas ya que la afectación de la dermis se limita sólo a la porción papilar.

En la epidermis se observa hiperqueratosis con orto y paraqueratosis; puede o no estar ulcerada con acantosis variable que alterna con zonas de atrofia en donde se observa atipia celular caracterizada por pérdida de la polaridad, separación celular, displasia con figuras mitóticas anormales, células disqueratósicas, queratinocitos hipertróficos pleomórficos con nucléolo prominente y aumento del radio núcleo/citoplasma. Existe aumento de la capa granulosa. En el corion se ve franca alteración caracterizada por elastosis en grado variable, infiltrado inflamatorio moderado de polimorfonucleares y los vasos sanguíneos están dilatados. Se visualiza un infiltrado en banda compuesto de células plasmáticas y linfocitos, histiocitos y mastocitos ^{9,12,13,17}. (Fotografía 2). Conviene incluir múltiples cortes histológicos del labio para descartar un carcinoma espinocelular.

En una serie de casos del Hospital Manuel Gea González en la ciudad de México se observó correlación clínico-patológica de queilitis actínica de 57.8%, por lo que siempre debe confirmarse el diagnóstico histológico¹⁴.



Fotografía 2. Histopatología de la queilitis actínica en la que se visualizan los folículos linfoides característicos de esta patología (H-E 4X).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Muchas enfermedades de los labios tienen una apariencia clínica similar a la queilitis actínica. Orientan los datos obtenidos al interrogatorio y es necesario confirmar el diagnóstico mediante estudio histopatológico.

Queilitis actínica asociada a prúnigo actínico. Es una de las enfermedades más importantes en el diagnóstico diferencial de la queilitis actínica propiamente dicha con epidemiología, manifestaciones clínicas e histopatológicas propias y con pronóstico diferente, ya que no tiene potencial maligno. Se le conoce también como dermatitis actínica, erupción polimorfa luminica hereditaria, eccema solar,

pródigo solar del altiplano, entre otros. Fue descrita por primera vez por Schenck en 1960 al comunicar una dermatosis crónica en 13 pacientes que pertenecían a grupos indígenas norteamericanos. Se inicia en etapas tempranas de la vida, generalmente antes de los 10 años de edad, predomina en el sexo femenino en una relación 2:1. Se considera que tiene un carácter de transmisión autosómico dominante con antecedentes familiares en el 75% de los casos. Los síntomas se inician o se exacerban en primavera, se mantienen durante el verano y desaparecen en el invierno.

La dermatosis está constituida por pápulas, eritema, costras hemáticas y en ocasiones vesículas localizadas en áreas fotoexpuestas como mejillas, frente, V del escote y cara dorsal de brazos y antebrazos. Los labios se afectan en el 80% de los casos con predominio del inferior y puede constituir la única manifestación.

La histopatología muestra hiperqueratosis con ortoqueratosis, acantosis y espongirosis. En la dermis se observa un infiltrado linfoplasmocitario que se dispone en focos. Existe proliferación de vasos sanguíneos, que se encuentran dilatados y congestionados y edema entre las fibras de colágena sin degeneración actínica ni atipias celulares.

El tratamiento es sintomático y dirigido a la fotoprotección⁸.

Queilitis por contacto. Los labios están expuestos a factores ambientales y son propensos a desarrollar *dermatitis por contacto por irritantes primarios o alérgica por sensibilización*; pueden además ser afectados por *reacciones fototóxicas o fotoalérgicas*. Causas de queilitis por contacto alérgica incluyen el uso de dentífricos, cosméticos, contacto con metales por la ocupación (en el caso de músicos) y alimentos. Generalmente están afectados los dos labios, superior e inferior, la lesión está limitada al área del vermellón o se extiende por fuera de él. En la etapa crónica se manifiesta por escama persistente y si es aguda se caracteriza por eritema, escama, vesículas, costras hemáticas y/o melicéricas. Para el caso de las condiciones alérgicas son útiles las pruebas al parche para determinar el agente causal.

Queilitis angular o perleche. Consiste en una inflamación crónica o aguda de los labios a nivel de las comisuras y de la piel adyacente a ellas. Se denomina "perleche" en un término restringido a los niños cuando la causa parece implicar

algún agente infeccioso. Se manifiesta con eritema, edema, descamación, fisuras y maceración. Su etiología es confusa pero contribuye la producción excesiva de saliva, causas mecánicas por dentaduras postizas o en prognatismo, factores irritantes al masticar tabaco o gomas de mascar; factores nutricionales como deficiencia de riboflavina, piridoxina, hierro y proteínas; infecciones bacterianas y candidiasis agregada; dermatitis atópica o seborreica; contacto con barnices de uñas o fiadores de cabello en spray, que producen reacción alérgica al igual que productos que contienen níquel en personas sensibilizadas a este metal ¹⁸.

Queilitis glandular: Se caracteriza por cambios inflamatorios secundarios a la hiperplasia de las glándulas salivales en la parte interna del labio inferior ante estímulos irritativos crónicos. Suele presentarse en varones adultos y en su patogenia intervienen factores genéticos, infecciosos e irritativos. Clínicamente se conocen tres formas clínicas: Queilitis glandular simple, queilitis glandular purulenta superficial y queilitis glandular purulenta profunda o apostematosa de Volkman, esta última se considera una lesión premaligna.

Queilitis exfoliativa: Es un proceso inflamatorio crónico del labio caracterizado por descamación persistente. Tiene un patrón familiar en mujeres jóvenes. Su patogenia es desconocida pero se considera que contribuye la predisposición a la atopia y factores emocionales, pues aparece en períodos de estrés desencadenada o no por traumatismos locales.

Queilitis facticia: Es poco frecuente y afecta más a mujeres jóvenes con trastornos emocionales. Se diagnostica por la presencia de descamación persistente, placas, costras sanguíneas, grietas y úlceras como resultado de mordeduras o de lamer los labios en forma continua e intencionada.

Queilitis granulomatosa: Es poco frecuente. Se caracteriza por engrosamiento progresivo de los labios. Afecta a ambos sexos y suele iniciar en la adolescencia. Predomina en caucásicos. Se ha observado cierta predisposición genética y se especula la asociación con procesos infecciosos, neurales, vasculares e inmunológicos. Cuando se asocia a lengua escrotal y parálisis facial constituye el Síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Se presenta con edema súbito del labio superior y posteriormente del inferior, las mejillas y la lengua que evoluciona por brotes cada vez más frecuentes y, en

forma progresiva crea un labio turgente y de consistencia dura. Puede haber inflamación de otras áreas de la cara y afectar otros nervios craneales. En ocasiones se acompaña de adenopatías regionales y fiebre.

La biopsia revela granulomas no caseosos similares a los tuberculoides con células epitelioides y un infiltrado celular de linfocitos y plasmocitos dispuestos alrededor de los vasos sanguíneos. Puede ser difícil de diferenciar histológicamente de la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn.

Queilitis de células plasmáticas: Es una entidad poco frecuente de etiología desconocida. Se manifiesta con edema, infiltración, fisuras y úlceras superficiales que forman placas circunscritas a nivel del labio inferior en personas mayores. Los hallazgos histológicos consisten en la presencia de una masa homogénea de células plasmáticas maduras en la dermis.

Infecciones: La infección por *Candida* que se manifiesta como queilitis angular puede afectar todo el labio inferior. Aparece como una erosión roja brillante con descamación e hiperqueratosis.

Reacción secundaria a drogas: Algunos medicamentos sistémicos como isotretinoína, anticolinérgicos, antihistamínicos, antihipertensivos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antineoplásicos, antipsicóticos, narcóticos y diuréticos pueden causar resequedad de boca por diversos mecanismos.

Deben considerarse además infección por herpes simple, liquen plano, lupus eritematoso, daño post-radiación, la sialometaplasia necrotizante y la queilitis traumática.

Siempre deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial las lesiones carcinomatosas. Es necesario hacer correlación clínica-histológica^{9,19}.

RELACION DE LA QUEILITIS ACTINICA CON EL CARCINOMA EPIDERMIOIDE DEL LABIO

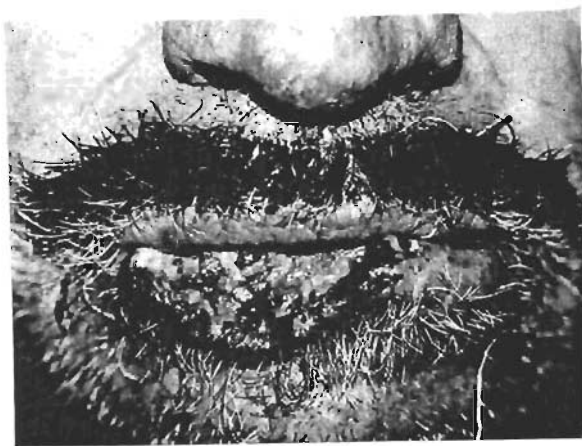
La queilitis actínica tiene un alto potencial maligno para progresar hacia un carcinoma epidermoide o carcinoma espinocelular (CEC), y aunque la incidencia de esta transformación no se ha establecido con exactitud, existe evidencia clínica e histológica de que la presencia de queilitis actínica previa es muy frecuente en

pacientes que desarrollan lesiones malignas, lo cual establece una relación entre ellos. El riesgo relativo se considera de 2.5, por lo que el tratamiento es esencial para prevenir su aparición.¹⁵

En la etiología del carcinoma espinocelular también participan factores ambientales y climáticos, latitud geográfica, factores propios del huésped como la edad, tipo de piel, ocupación y estado inmunológico. Los principales son la exposición a radiación ultravioleta de tipo B y el tabaquismo.¹⁶

El carcinoma epidermoide del labio tiene un curso agresivo, si no se detecta y trata a tiempo, sus consecuencias son fatales después de dos años de su aparición.

Representa el 10 a 20% de los cánceres de piel y mucosas. Es la lesión maligna más frecuente de la cavidad oral, y suele afectar más a hombres blancos que a los de raza negra. Se presenta en un 83% en el labio inferior, 3% en el superior y 8% en las comisuras⁹. El carcinoma del labio produce metástasis cuatro veces más frecuentemente que en otras localizaciones, esto equivale al 11%. En el 50% de los casos puede involucrar ganglios linfáticos regionales. En una serie de 56 pacientes estudiados en Texas se observó muerte por diseminación del tumor en el 20% de los casos^{11,17}. (Fotografías 3 y 4).





Fotografías 3 y 4. Carcinoma epidermoide del labio

TRATAMIENTO

Está encaminado a producir alivio de los síntomas, aunque lo más importante será prevenir el desarrollo de un carcinoma epidermoide. Se han utilizado técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas. Entre las no quirúrgicas se mencionan la aplicación de sustancias químicas como ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo, retinoides tópicos y terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico. Recientemente se ha utilizado en estudios preliminares imiquimod al 5%. Entre los procedimientos quirúrgicos se establecen la criocirugía, curetaje con o sin electrodesecación, dermoabrasión, aplicación de láser de CO₂ y vermellecctomía.

A) No quirúrgico

5-fluorouracilo

Es el medicamento más utilizado para el tratamiento de lesiones premalignas en la piel con buenos resultados. Es un antimetabolito que semeja un nucleótido natural. Su fórmula química es $C_4H_3NF_2O_2$ y su nombre químico es 5-fluoro-2,4 (1H, 3H) pirimidinediona (Figura 8).

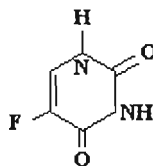


Figura 8. Estructura química de 5-fluorouracilo

(Tomado de Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eighth Edition 1992 pp 1228.)

El 5-fluorouracilo es utilizado por vía sistémica para el tratamiento de neoplasias malignas como el adenocarcinoma gástrico, de páncreas, adenocarcinoma de colon y recto, carcinoma mamario y de vejiga. Es metabolizado en el hígado y 60 a 80% se elimina por vía respiratoria en 8 a 12 horas y 15% se excreta por los riñones ²⁶. El tratamiento ocasiona resequead, fisuras, exulceraciones, fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel y alopecia. Se ha observado inflamación selectiva de lesiones de queratosis actínicas que aparece una semana después del inicio del tratamiento y se presenta como una erupción maculopapular en áreas expuestas al sol, extremidades y alrededor de las queratosis actínicas, algunas con aspecto liquenoide. El mecanismo de la selectividad por estas lesiones se desconoce, sin embargo, no se considera una reacción alérgica por lo que no se justifica la suspensión del tratamiento. El tratamiento por vía sistémica no es aconsejable para lesiones cutáneas debido a menor biodisponibilidad del medicamento posterior su ingesta oral ²⁷.

La formulación tópica pasa por un proceso de ribosilación y fosforilación; actúa inhibiendo la enzima timidilato sintetasa y como resultado no se convierten los nucleótidos de deoxiuridina en nucleótidos de timidina, lo que produce la reducción en la síntesis de el ácido desoxirribonucleico. El 5-fluorouracilo además se incorpora directamente al ADN o al ARN y altera el funcionamiento normal de las células causando muerte celular en forma selectiva en las lesiones actínicas pero

no en la piel normal. La inhibición enzimática tiene lugar en células normales posterior al uso del medicamento pero no es tan intenso como en las células dañadas y solamente aquellas con datos de displasia son destruidas. No está claro si las células normales simplemente absorben menos medicamento que las lesiones actínicas o si la absorción es la misma con efectos diferentes en ambos tipos celulares. Con el tratamiento las lesiones muestran márgenes de mayor tamaño y las subclínicas se vuelven visibles ^{20,21}.

En Estados Unidos está disponible como una solución al 1%, 2% y 5% en propilenglicol que son útiles en regiones pilosas, y en crema al 1 y 5%. La presentación en México es en ungüento al 5% en tubo de 20 gramos (Fotografía 5).



Fotografía 5. Presentación comercial del 5-fluorouracilo en México.

Posterior a la aplicación tópica, la absorción sistémica del medicamento es de un 5 a 10%. Recientemente se ha lanzado al mercado la presentación en crema al 0.5% en una formulación tópica con microesferas que atrapa los ingredientes activos en la superficie de la piel; potencialmente mejora la disponibilidad en el sitio de aplicación limitando la dispersión de la droga ²². Se han observado tasas similares de curación a la presentación al 5% con aplicación 1 a 2 veces al día por 1, 2 o 4 semanas. Es bien tolerado con efectos secundarios limitados a irritación facial en pacientes con queratosis actínicas.

Es más eficaz si la terapia es prolongada, sin que aumenten los efectos adversos por lo que se presume que la resolución de las lesiones es independiente de la respuesta inflamatoria^{20,23}.

La absorción y farmacocinética de la presentación en crema al 0.5% comparado con la concentración al 5% muestra que la liberación de microesferas resulta en una mayor biodisponibilidad del medicamento en la piel con concentraciones plasmáticas bajas y menor absorción sistémica. Produce menos efectos secundarios comparados con la presentación al 5% y se considera que podría representar una disminución en el costo del tratamiento para los pacientes^{20, 24,25}.

El 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, carcinomas basocelulares superficiales secundarios a radiodermatitis crónica, epidermodisplasia verruciforme, verrugas virales, condilomas acuminados y queratoacantomas, principalmente en aquellas lesiones cuya localización o tamaño dificulten la irradiación o cirugía²⁶.

Su aplicación produce efectos secundarios que varían de leves a moderados y severos. Después de pocos días de tratamiento se presenta dolor, ardor, eritema, resequedad, ulceración, sangrado, edema, formación de vesículas y costras. Provoca dermatitis de contacto en algunos pacientes²⁸. Es frecuente la suspensión del tratamiento por parte del paciente por molestias severas. Si hay infección agregada se prescriben antibióticos tópicos como mupirocina, bacitracina o polimixina B; cuando la localización es en el labio, se sugiere utilizar vaselina por el riesgo de desarrollar candidiasis²⁹. Muchos pacientes requieren la aplicación de compresas frías, analgésicos y antibióticos sistémicos²¹. Debe reducirse la exposición al sol durante el tratamiento.

La resolución de los efectos secundarios ocurre una semana después de finalizado el tratamiento aunque en algunos casos puede persistir eritema que no supera los dos meses. En el caso del labio la curación tarda de 3 a 4 semanas, lo que debe ser explicado al paciente antes de iniciar la terapia²⁹. El medicamento debe ser aplicado con cautela en las regiones cercanas a los ojos, la nariz y la boca; puede empeorar lesiones de melasma y rosácea³⁰. Se ha comunicado un caso de toxicidad sistémica manifestada por colitis inflamatoria posterior a la aplicación de 5-fluorouracilo al 5% tópico para el tratamiento de un carcinoma de

células basales en la piel cabelluda en un paciente con deficiencia de dehidropirimidina deshidrogenasa ^{20,28}. El seguimiento a largo plazo ha mostrado tasas de recurrencia variables, con persistencia de la enfermedad en las evaluaciones clínicas e histológicas a las 16 y 22 semanas posteriores al tratamiento.

La superficie cutánea tratada no debe ser mayor de 500 cm² (23 x 23 cm). En queratitis actínica el 5-fluorouracilo al 5% tópico se ha utilizado en varios esquemas, el más común es la aplicación nocturna por 4 semanas aunque puede utilizarse con menor frecuencia por tiempo más prolongado o en terapia por pulsos una o dos veces por semana por 6 a 8 semanas. No se ha establecido el régimen ideal, aunque se sugiere que debe aplicarse hasta obtener ulceración de la zona tratada.

En un estudio realizado por Epstein en el año 2002 se trataron 12 pacientes con queratitis actínica con 5-fluorouracilo en solución al 5% 3 veces por semana por 9 a 15 días. Después de 10 días se produjo exulceración que cedió a las 3 semanas posteriores al inicio de la aplicación. Todos los pacientes tuvieron curación clínica al finalizar el tratamiento. A los 22 meses de seguimiento dos pacientes tuvieron recurrencia.

El 5-fluorouracilo tópico es efectivo y fácil de usar, es aplicado en el domicilio del paciente, sin embargo se debe prevenir sobre los efectos secundarios esperados para lograr el cumplimiento del tratamiento.

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, durante el embarazo y la lactancia pues no se ha establecido su seguridad y es potencialmente teratogénico. La sobredosificación puede favorecer los efectos citotóxicos y provocar depresión de la médula ósea.

Acido retinoico

El papel de los retinoides tópicos en evitar la fotocarcinogénesis no está aún claramente determinado. Se sugiere que contribuye a la normalización del epitelio con cambios premalignos pues estimula la diferenciación de las células alteradas y produce regeneración de la colágena dañada.

Se ha utilizado isotretinoína tópica al 1% y tretinoína al 0.05% en el tratamiento de queratosis actínicas con resultados variables. No se recomienda utilizarlos como monoterapia ²¹.

Exfoliación química con ácido tricloroacético

Se ha utilizado principalmente en pacientes con leucoplasia. La descamación es completa a los 7 a 10 días posteriores a la aplicación. No da efectos secundarios graves pero se han detectado datos de displasia en biopsias tomadas un año después de la aplicación, por lo que los ensayos han sido desalentadores ³¹.

Imiquimod

En fechas recientes se ha propuesto la terapia local con imiquimod al 5% para el tratamiento de la queratosis actínica. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997 para el tratamiento de condilomas acuminados y verrugas perianales.

El imiquimod, 1-(2-methylpropyl) -1H - imidazo [4,5-c] – quinolin - 4 amina y sus análogos (R-842, S-27609 y S-28463) utilizados en modelos animales pertenecen a la familia de las aminas imidazoquinolinas. Su peso molecular es bajo. (Figura 9).

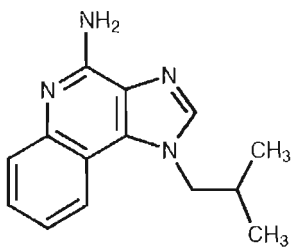


Figura 9. Estructura química de imiquimod.
(Tomado de Internet: <http://drugstopics.com>)

La farmacocinética y farmacodinamia no han sido claramente establecidas. Después de una sola aplicación tópica no se encuentran niveles plasmáticos y 0.9% de la dosis es excretada por el riñón²⁶.

El mecanismo de acción no es del todo conocido, se ha propuesto que causa la regresión de las lesiones actuando como un irritante y en forma indirecta como un potente estimulador de la respuesta inmune innata y adquirida a través de la inducción, síntesis y liberación de citoquinas como interferón alfa (IFN- α), beta (IFN- β) y gamma (IFN- γ), interleucinas 1- α , 5, 6, 8, 10 y 12, factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) y factor estimulador granulocitos-macrófagos. Estas citocinas liberadas promueven una respuesta inmune mediada por células principalmente por CD8 o células T citotóxicas y células asesinas naturales con un patrón dominante Th1²⁸. Al ser estimuladas las células asesinas naturales, los macrófagos son activados para secretar citoquinas y óxido nítrico y los linfocitos B son inducidos a proliferar y diferenciarse³².

El imiquimod induce la migración de las células de Langerhans a los ganglios linfáticos favoreciendo así su función como presentador de antígenos en la respuesta inmune, por lo que actúa tanto sobre la inmunidad natural humoral como en la mediada por células³³. Regula la expresión del receptor de subunidad $\beta 2$ en las células Th1 e incrementa la respuesta de la IL-2 y su producción de FNT- α ^{32,34}. Actúa sobre la inmunidad humoral a través de la inhibición de la producción de citoquinas producidas por Th2 como IL-4 e IL-5 y por el FNT- α .

Estudios realizados recientemente sugieren que la respuesta inmune actúa sobre el receptor tipo umbral TLR7 (Toll-like receptor), que se encuentra en las células dendríticas e inflamatorias^{21,35}.

Produce elevación de prostaglandina E2 la cual está implicada en las recurrencias por la reactivación de la infección por virus del herpes simple, dato importante a tener en consideración al iniciar una terapia con este medicamento³⁶ (Figura 10).

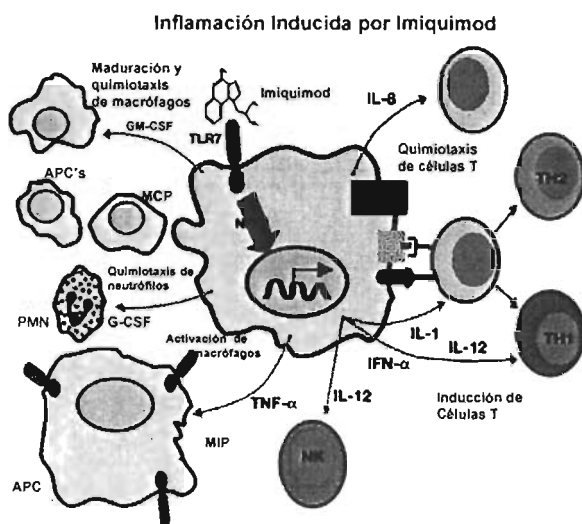


Figura 10. Efectos inmunológicos del imiquimod.

(Tomado de Internet: <http://drugtopics.com>)

El imiquimod se usa actualmente en la práctica clínica en infecciones como verrugas virales y molusco contagioso ³⁷; enfermedad extramamaria de Paget, queratosis actínicas y en entidades malignas como carcinoma espinocelular in situ, carcinoma basocelular, lentigo maligno y metástasis de melanoma maligno. Se ha utilizado además en cicatrices queloides, porokeratosis de Mibelli, remoción de tatuajes, vitiligo, alopecia areata, linfoma de células T, neoplasia intraepitelial del cervix uterino y hemangiomas de la infancia ^{37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49}.

Se ha especulado que la inmunidad natural está disminuida en pacientes con infección por virus del papiloma humano. Imiquimod en estos casos induce la liberación de citoquinas proinflamatorias como IFN- α , FNT- α e IL-12; además ha demostrado disminuir el ADN viral y la transcripción de proteínas que favorecen la proliferación celular y reduce las lesiones en el sitio de la aplicación. Estas propiedades antivirales pueden atribuirse además a la habilidad de aumentar la

concentración de oligoadenilatosintetasa, la cual potencializa las actividades antivirales del interferón. Es útil en lesiones primarias y en recurrencias.

En verrugas virales se sugiere la aplicación tres veces por semana por 16 semanas, con lo que se logran tasas de curación adecuadas y bajas recurrencias³⁷. La curación clínica se ha visto a las 8 semanas en mujeres y 12 semanas en hombres con tasas de recurrencia bajas (13%) comparados con otras alternativas como crioterapia, aplicación de ácido tricloroacético y podofilina³². No se ha observado mejor respuesta al aumentar la frecuencia de aplicación, aunque se asocia a mayor intensidad de efectos secundarios⁵⁰. Las verrugas anogenitales responden al tratamiento cuando están localizadas en mucosas, debido a una mejor absorción percutánea del medicamento por ser piel no queratinizada³⁴. En verrugas causadas por VPH 6 y 11 se ha utilizado 2 veces al día con tasas de curación del 88.9% y escasas recidivas en 2 a 12 meses de seguimiento⁵¹.

En condilomas acuminados la regresión se ha atribuido a una disminución en la expresión del ADN y ARNm por las proteínas virales. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados *in vitro*, lo que sugiere la participación del sistema inmunológico a través de estimulación de la inmunidad mediada por células, manifestada por la producción tisular de IFN- α , β y γ , y FNT- α . Se recomienda en ocasiones como tratamiento de primera línea³². En verrugas virales logra reducción del tamaño de las lesiones hasta en un 50% en un período de 9.2 semanas y bajas recurrencias a las 32 semanas. Se considera una buena alternativa en pacientes inmunosuprimidos.

Estudios en animales infectados con herpes virus tipo 2 confirman su actividad antiviral, la cual ha sido comprobada también en casos de molusco contagioso. Este no desarrolla latencia al igual que VHP pero evade al sistema inmunológico debido a la producción de proteínas virales específicas que se refleja en una curación a largo plazo y sin recurrencias, independientemente del estado inmunológico del paciente.

Se le atribuyen propiedades antiproliferativas y antitumorales tanto *in vivo* como *in vitro*, explicadas por la habilidad del medicamento para estimular la respuesta inmune mediada por células, liberación de IL-12, factor de necrosis tumoral α e interferón α , los cuales inhiben la angiogénesis e incrementan las células T8 y T4

³⁷. Es efectivo en la reducción del tamaño de tumores en ratones a los que se les ha transplantado células carcinógenas de carcinoma de colon, sarcomas y carcinoma broncopulmonar ³². Imiquimod promueve la apoptosis celular en forma directa, un mecanismo probablemente relacionado con el tratamiento de tumores epiteliales ⁵².

Una de sus indicaciones más recientes es su utilización en el tratamiento de queratosis actínicas. Se sugiere la aplicación tres veces por semana por 6 a 8 semanas con buenos resultados y sin recurrencia a los 12 meses de seguimiento ⁵³. En un estudio piloto en 25 pacientes con queratosis actínicas se recomendó una aplicación diaria por 4 semanas en dos ciclos con un periodo de descanso de 4 semanas entre ellos logrando una tasa de curación del 82% ²¹.

Su uso en queilitis actínica se considera una buena alternativa por la ventaja de que puede ser aplicado por el mismo paciente en forma ambulatoria, menos efectos locales que los observados con la terapia con 5-fluorouracilo y sin tanta destrucción tisular como en la utilización de crioterapia, electrodesecación o la aplicación de láser de Co2. En un estudio realizado por Smith y colaboradores en la Universidad de Alabama en Estados Unidos en el año 2002, se utilizó imiquimod al 5% en 15 pacientes con diagnóstico de queilitis actínica con aplicación tres veces por semana por 6 semanas. Al finalizar el tratamiento todos los pacientes tuvieron resolución clínica de las lesiones y no se observó recurrencia a los 6 meses ⁵⁴.

Se ha utilizado en pacientes con enfermedad de Bowen que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente. La terapia combinada con sulindac, un inhibidor de la ciclooxigenasa a dosis de 200 mg 2 veces al día por 16 semanas, en pacientes inmunosuprimidos con enfermedad de Bowen, mostró buenos resultados y curación clínica a 4 a 8 semanas y sin recurrencias a los 14 meses de seguimiento ⁵⁵.

En pacientes con carcinoma basocelular superficial y tumoral, los estudios muestran niveles elevados de IL-2 y FNT- α y un aumento significativo de IFN- α producido por Th1 ^{53,56}. Se ha demostrado la presencia de estas citocinas específicas y linfocitos T activados que infiltran los islotes tumorales en carcinomas basocelulares y espinocelulares que tienen regresión natural y

aquellos tratados con interferón, datos que se correlacionan con el mecanismo de acción del imiquimod ⁵². Pacientes con síndrome de nevos basocelulares o con múltiples carcinomas basocelulares que no son candidatos a procedimientos quirúrgicos se benefician de esta modalidad de tratamiento.

En forma experimental se ha utilizado en infección cutánea por leishmania en pacientes que no responden inicialmente a la terapia con antimoniales. En un estudio de 12 pacientes que recibieron imiquimod por 20 días combinado con antimoniales se observó resolución de las lesiones en la mitad de ellos al finalizar el tratamiento y curación del 90% a los 6 meses sin presentar recidivas. Se atribuye su acción a la estimulación de los macrófagos y aumento en la producción de óxido nítrico que destruye directamente la forma amastigota del parásito (cuerpos de Leishman-Donovan).

Su uso en otras enfermedades no dermatológicas incluye la aplicación en neoplasia intraepitelial vaginal y cervical de alto grado en las que produce regresión de las lesiones. La eficacia que resulta de la estimulación del sistema inmunológico con la producción de IL-5, una citocina Th2 sugiere la posibilidad de que sea útil en enfermedades con un patrón atópico.

En casi todos los estudios realizados hasta la fecha hubo una alta frecuencia de efectos secundarios locales de leves a moderados y ocasionalmente severos como dolor, ardor, prurito y parestesias; inflamación con eritema e induración, erosiones, formación de vesículas y alteraciones de la pigmentación. En raras ocasiones se complica con impétigo secundario que requiere la aplicación de antibióticos tópicos. Estos efectos la mayoría de las veces están relacionados con la frecuencia y duración del tratamiento y si se hace o no en forma oclusiva ^{35, 46, 57, 58,59}.

En pacientes con queratosis actínicas se han establecido factores de riesgo potenciales para la irritación local tales como fototipos cutáneos II y III de Fitzpatrick, fotodaño previo en el área a tratar, tener múltiples lesiones y pertenecer al sexo femenino. Ocasionalmente produce síntomas sistémicos como cefalea, síntomas gripales y mialgias ³⁵. La complicación clínica más grave que se ha descrito ha sido hipotensión posterior a la administración oral de dosis múltiples

de imiquimod (>200 mg), la cual revirtió con la administración de líquidos por vía intravenosa ⁶⁰.

El medicamento puede ser utilizado en niños ^{33,37}.

La presentación farmacéutica es en crema al 1% y 5%. En México solamente se dispone al 5% en sobres para aplicación única que contienen 250 mg del medicamento, en caja con 6 y 12 sobres (Fotografía 6).



Fotografía 6. Presentación comercial del imiquimod en México.

Terapia fotodinámica

Es una modalidad de tratamiento que consiste en la administración de un compuesto fotosensibilizante seguido de la irradiación selectiva de la lesión con luz visible. Se ha utilizado en lesiones cutáneas como queratosis actínicas. Se aplica en forma tópica ácido 5-aminolevulínico (ALA) al 5% hasta 40%, el cual no es un fotosensibilizador, sino que actúa como una prodroga que es convertida en forma endógena a protoporfirina IX dentro de las células. Esta sustancia es tomada por las células sanas y las malignas pero se mantiene por más tiempo en las células displásicas y tumorales. El mecanismo de esta retención selectiva aún no es bien conocido. Tres a seis horas posteriores a la aplicación de ALA, las lesiones son expuestas a luz visible a 630 a 635 nm (luz roja) o de 400 a 450 nm (luz azul). Una vez el ALA es fotoactivado, sobreviene una reacción citotóxica dependiente de oxígeno que produce una destrucción apoptótica selectiva de las células atípicas y daño al endotelio vascular.

Recientemente se ha introducido un nuevo fotosensibilizador, el metilaminolevulánico que ofrece mayores ventajas por su mayor penetración a la piel como resultado de su naturaleza lipofílica y mayor selectividad para las células neoplásicas.

La aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico puede producir eritema, edema, descamación, formación de costras y cambios pigmentarios en la piel. Los pacientes experimentan ardor, prurito y sensación punzante en las áreas tratadas, para los que ocasionalmente se requiere anestesia. En general es un tratamiento bien tolerado, con buenos resultados cosméticos y efectos favorables a largo plazo ^{21,61}.

En un estudio realizado por Stender y H. Wulf en 1995 se utilizó terapia fotodinámica en 3 pacientes con queratosis actínica con buenos resultados y sin recidivas de la lesión, sin embargo hubo irritación local importante. Se requieren estudios adicionales para corroborar su utilidad en esta patología ⁶².

B) Quirúrgico

Láser Co2

Es un sistema óptico en el que actúa una forma única de energía lumínica electromagnética que produce ablación y destrucción de los tejidos.

La luz emitida se diferencia de la energía lumínica normal por tres características fundamentales: a) es monocromática b) coherente y c) colimada. Se utiliza una longitud de onda de 10.600 nm. Tiene la capacidad de penetrar la piel 0.1-0.2 mm con una absorción inespecífica. La destrucción se produce a merced de la transformación en vapor de agua en los tejidos. El rayo enfocado produce un corte similar al bisturí y desenfocado produce un efecto de vaporización. Puede usarse en forma continua o por pulsaciones a intervalos definidos. Se deben tomar medidas de precaución como el uso de anteojos de seguridad, campos y esponjas húmedas, cobertura negra no reflectora de los instrumentos quirúrgicos y materiales no inflamables ⁶³.

Los factores que determinan el efecto de la luz del láser sobre la piel son la longitud de onda, el flujo de energía de impacto del láser, densidad de la potencia, el tipo y el tiempo de exposición; todo ello relacionado con el periodo de relajación térmica del tejido. Si el tiempo de exposición a la luz del láser es menor que este último, el daño sobre el tejido es selectivo sin que se alteren las estructuras vecinas.

Tiene ventajas sobre la cirugía convencional porque muestra gran especificidad sobre el área dañada al incidir sobre la piel, produce hemostasia, escaso dolor, menor edema posquirúrgico, poder esterilizador y mínima tendencia a las cicatrices hipertróficas. Posee la capacidad de destruir vasos sanguíneos y linfáticos pequeños así como terminaciones nerviosas. Su poder de coagulación lo convierte en una técnica indicada en tumores grandes y lesiones en áreas muy vascularizadas y en pacientes hipertensos o que toman anticoagulantes ⁶⁴.

Ha sido utilizado en verrugas plantares, periungueales y condilomas acuminados, papilomatosis oral florida, angiomas en mancha en vino de Oporto, rinofima, tatuajes, cicatrices queloides e hipertróficas, leucoplasias, epitelomas basocelulares superficiales múltiples, enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, papulosis bowenoide, tricoepitelomas múltiples, neurofibromas, siringomas, xantelasmas, angiofibromas, linfangiomas circunscritos, nevos epidérmicos, blefaroplastias, cromomicosis, blastomicosis y enfermedad de Hayley-Hayley ^{63,64}.

En queilitis actínica tiene una precisión y eficacia de 95 a 99%. El procedimiento se realiza en forma ambulatoria, bajo anestesia local o bloqueo regional. Utilizando el sistema desenfocado y densidades de baja potencia se logra producir ampollas y separación del epitelio con destrucción leve y escasa morbilidad. La vaporización deber realizarse en toda la superficie afectada del labio a 1 cm/seg. Aquellas zonas blanquecinas, grises o amarillentas también deben vaporizarse hasta conseguir un color rosado. Las molestias más frecuentes con este método son prurito, infección secundaria, cicatriz retráctil con limitación del movimiento y disestesias. La reepitelización se produce entre los 14 y 21 días. Los sistemas de láser pulsado y ultrapulsado dan resultados efectivos en queilitis actínica con escasas recurrencias a los 8 a 30 meses de seguimiento. Los pacientes con láser

pulsado curan muy poco comparado con los que utilizan láser superpulsado y tienen mayor posibilidad de dejar una cicatriz hipertrófica. Se observa normalización histológica de la displasia y pocas tasas de recurrencia en períodos de 4 meses a 4 años. Biopsias postquirúrgicas muestran ausencia de atipia celular y marcada disminución de la elastosis solar aunque la evaluación histológica posterior no siempre es posible por la modalidad destructiva del tratamiento.

Es altamente efectivo y con pocas recurrencias. La cicatriz generalmente es mínima y los resultados cosméticos excelentes, pero el costo y las complicaciones locales limitan su uso^{9, 13, 31, 63,65}.

El procedimiento es relativamente rápido y fácil en manos expertas. Se debe dar profilaxis con aciclovir para prevenir una activación por virus del herpes simple.

Criocirugía

Es una técnica basada en la destrucción de los tejidos patológicos o no deseados por medio de elementos criogénicos a temperaturas bajo cero. Se utiliza aplicando estas sustancias sobre los tejidos (sistema abierto) o mediante una criosonda (sistema cerrado).

Los criógenos más utilizados son : 1) Nitrógeno líquido con punto de ebullición a -196° C 2) Oxido nitroso con punto de ebullición a -89.5° C y 3) Dióxido de carbono con punto de ebullición a -78.5° C. El nitrógeno líquido es el único que vence la barrera de la microcirculación y produce una efectiva crionecrosis en los tejidos subcutáneos y más profundos. Con el daño al epitelio se forma un plano natural de separación dérmica y epidérmica.

Al menos tres factores contribuyen a la criodestrucción del tejido: el factor físico, el vascular y el inmunológico. Los mecanismos de acción del frío a nivel celular dependen de: a) disminución de la temperatura en el medio y b) cristalización del agua, que provoca fenómenos físico-químicos como la ruptura de las membranas celulares, deshidratación con aumento de la concentración de electrolitos, desnaturalización proteica y disminución del metabolismo celular.

La forma más adecuada para provocar daño celular es logrando una congelación rápida con descongelación lenta. Se observan fenómenos isquémicos y de infarto

desde pocos minutos hasta varias horas después, así como trombosis, resultado de la asociación de vasoconstricción, modificación del endotelio, aumento de la permeabilidad de la pared vascular con aumento de la viscosidad sanguínea y descenso de la presión hidrostática capilar. La criocitolisis libera una serie de antígenos modificados por el frío ⁶⁶.

Los efectos clínicos fundamentalmente son: 1) urticarización de la zona por liberación de histamina a los pocos minutos 2) edema vasomotor a los pocos minutos que dura de 12 a 36 horas 3) vesiculación que suele ser serosa y hemorrágica 4) formación de costras y 5) reepitelización del área tratada.

Es útil en el tratamiento de lesiones benignas, premalignas y en algunas malignas. Sus principales indicaciones son la queratosis actínica, enfermedad de Bowen, leucoplasias de boca y lengua, queratosis seborreica, efélides, mucocelos, lagos venosos grandes, infecciones virales como molusco contagioso, condilomas acuminados y verrugas periungueales, vulgares, planas, palmares y plantares; en tumores benignos como hiperplasias sebáceas, siringomas, tricoepiteliomas, queratoacantoma, dermatofibroma, hiperplasia angioliñoide, angioqueratoma, condrodermitis nodular crónica, poroqueratosis actínica superficial diseminada, hidradenitis supurativa, léntigos, tumores vasculares como hemangiomas cavernosos, linfangiomas y granulomas piógenos y en fibromas orales. Se ha utilizado en cicatrices queloides, leishmaniasis, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, quistes mixoides, poroqueratosis de Mibelli, prurigo nodular, psoriasis en placas, rosácea, esteatocistomas múltiples, sarcoma de Kaposi, lagos venosos, como paliativo en melanoma maligno metastásico y como coadyuvante en el tratamiento del acné severo ^{66,67,68}.

En fechas recientes se ha utilizado en cromomycosis, displasias cervicales, esclerosis tuberosa, linfocitoma cutis y lobomycosis.

En lesiones malignas como carcinomas basocelulares y espinocelulares ha mostrado índices de curación variables. Antes del tratamiento deben precisarse los márgenes y profundidad del tumor. Es útil cuando las lesiones están localizadas en sitios anatómicos que no responden a la cirugía, curetaje y radioterapia, tumores de gran tamaño, recidivas de tumores sobre radiodermatitis, pacientes que reciben anticoagulantes o con hipersensibilidad a anestésicos

locales. Tiene el inconveniente de no permitir el control histológico de los márgenes del tumor ⁶⁶.

Los efectos secundarios suelen ser locales y se dividen en :

A) Inmediatos:

- Dolor durante el período de congelamiento y descongelamiento.
- Inflamación con urticaria y exudación
- Hemorragia
- Insuflación de gas en el tejido subcutáneo.
- Cefalea si se aplica en la frente, región temporal y piel cabelluda.
- Sincope

B) Mediatas

- Hemorragia
- Infección
- Hipertermia
- Granuloma piógeno
- Hiperplasia pseudoepiteliomatosa

C) Tardías :

- Hiperpigmentación
- Formación de quistes de millium
- Cicatriz hipertrófica
- Neuropatía

D) Permanentes:

- Hipopigmentación
- Ectropión e indentación de párpados
- Indentación y atrofia de cartilagos
- Indentación y retracción del borde del vermellón
- Atrofia
- Alopecia

En general la técnica es fácil con inmovilización y aplicación de nitrógeno líquido con spray. No se requiere anestesia. Se considera un rango de curación clínica con esta técnica de 96.2% en queratitis actínica. Representa una alternativa de bajo

costo, rápida y accesible. Es un tratamiento adecuado para lesiones pequeñas y tiene buenos resultados cosméticos.

Kuwahara y colaboradores describen un nuevo método utilizado para congelamiento de queilitis actínica con la aplicación de nitrógeno líquido con la modalidad de sonda en spray utilizada en acné; es de fácil aplicación por la disposición lineal de las placas en este tipo de lesiones. Han sido útiles dos ciclos cortos de 15 a 30 segundos en el área que se repiten a los 2 a 3 semanas ⁷⁰.

Las contraindicaciones absolutas son intolerancia al frío, criofibrinogenemia, urticaria por frío, enfermedades autoinmunes, pacientes en terapia de diálisis renal, plaquetopenia, discrasias sanguíneas, crioglobulinemia, enfermedad de Raynaud, pioderma gangrenoso, mieloma múltiple y agammaglobulinemia ⁶⁹.

Curetaje / Electrocirugía

No se considera un tratamiento de elección. Consiste en el uso de una cureta para la remoción mecánica de células atípicas. La mayor ventaja es que permite obtener una muestra para análisis histológico. Puede realizarse únicamente el curetaje pero en ocasiones el sangrado intenso requiere la cauterización de los tejidos. Es útil en numerosos tumores benignos e infecciones virales como verrugas, molusco contagioso; queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y en carcinomas cutáneos resistentes a otros tratamientos en pacientes no candidatos a cirugía ⁶¹.

En casos de queilitis, la desecación es la forma potencial para destruir el vermellón. Requiere anestesia local o regional. Es menos práctica que la criocirugía y puede producir retraso en la curación y formación de cicatriz ¹⁵. Laws y colaboradores describen la técnica con electrodo plano, que se desliza sobre la lesión y con la que se obtiene una aplicación uniforme y sobre una mayor superficie del labio, lo que permite disminuir el tiempo de aplicación con un solo pase y evita aplicaciones innecesarias en áreas previamente tratadas. Produce sensación de quemadura hasta por 18 horas. Es un procedimiento rápido con excelentes resultados cosméticos ⁷¹.

Vermellectomía

Es un procedimiento quirúrgico que se ha utilizado para tratar lesiones de los labios como leucoplaquia, carcinoma espinocelular, úlceras crónicas, queilitis glandular y post-radiación.

Con la técnica clásica se aplica anestesia local con infiltración directa o bloqueo regional; con un bisturí se corta el borde del vermellón desde la orilla hasta la mucosa labial; el músculo orbicular subyacente permanece intacto. El cierre se efectúa por desplazamiento de la mucosa labial a la piel aproximando los tejidos con puntos simples. Puede ocurrir sangrado intraoperatorio por la vascularización del labio inferior y sección de la arteria labial.

Es un procedimiento simple y efectivo pero con morbilidad temprana, la cual consiste en la formación de hematomas, dehiscencia de la herida, sensación ardorosa postoperatoria, edema y eritema prolongados y complicaciones a largo plazo como parestesias, prurito, cicatrices retráctiles y dolorosas con limitación del movimiento y sensación punzante en el labio superior causado por la presencia de pelo en la zona externa a la cicatriz. Estas complicaciones pueden prevenirse utilizando colgajos en el área de la cirugía. Tiene periodos cortos de recuperación comparado con otros métodos y su efectividad es alta si es removida completamente la lesión. Las cirugías reconstructivas representan procedimientos con alto costo y morbilidad significativa.

PREVENCION

El mejor método para prevenir el daño actínico es evitar la exposición directa prolongada a la luz solar, lo cual es difícil en personas que trabajan o disfrutan actividades al aire libre. Una alternativa efectiva es el uso de protectores solares químicos o físicos. Los químicos potencialmente absorben la luz ultravioleta pero los físicos lo reflejan. Aquellos a base de petrolato y cremas generan incomodidad, por lo que se prefieren los protectores líquidos o en gel con buenos resultados. Se considera que los preparados a base de ácido paraminobenzoico son ideales para

este propósito. En la actualidad existen presentaciones en lápiz labial con diferentes factores de protección que son utilizados en esta patología.

Debido a que la queilitis actínica se considera una lesión premaligna es importante realizar un diagnóstico temprano. Los tratamientos utilizados para esta patología no son aún completamente aceptados por los escasos resultados satisfactorios, la elevada frecuencia de efectos secundarios y las altas tasas de recurrencia. Es necesario buscar una alternativa terapéutica para prevenir a largo plazo la aparición de un carcinoma epidermoide labial.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL IMIQUIMOD CREMA AL 5 % CONTRA 5-FLUOROURACILO CREMA AL 5% EN EL TRATAMIENTO DE LA QUEILITIS ACTINICA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta la fecha no existe un tratamiento ideal para la queilitis actínica, las diferencias en la respuesta y tolerabilidad a los medicamentos no han permitido que se pueda estandarizar un protocolo de manejo para todos los pacientes, lo cual hace pensar que la eficacia real de ellos no es totalmente conocida y esto conduce a tasas de recurrencia importantes. Las opciones terapéuticas utilizadas en la actualidad incluyen medicamentos de uso tópico y algunos procedimientos quirúrgicos que no pueden ser aplicados a todos los pacientes. Se ha propuesto el imiquimod al 5% como una nueva alternativa terapéutica por su adecuada actividad antimitótica y antitumoral observada en otras entidades clínicas y los buenos resultados al ser comparados con otros tratamientos. Por lo anterior en este estudio nos proponemos investigar:

¿ Es el imiquimod al 5% más eficaz en el tratamiento de los pacientes con queilitis actínica que el 5-fluorouracilo ?

JUSTIFICACIÓN

La queilitis actínica es una entidad relativamente común en la consulta dermatológica y es potencialmente curable. El 5-fluorouracilo es el medicamento que se utiliza con mayor frecuencia, con un costo accesible y de fácil aplicación, pero la eficacia observada es variable y sus efectos secundarios locales son importantes, lo cual limita su uso por falta de apego al tratamiento. En estudios

recientes se ha demostrado que el imiquimod es útil en el tratamiento de lesiones precancerosas. El presente estudio pretende valorar la alternativa de tratamiento con imiquimod en esta patología al compararlo con el tratamiento con 5-fluorouracilo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si imiquimod al 5% crema es más eficaz en el tratamiento de queilitis actínica que el 5-fluorouracilo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Establecer si con la aplicación de imiquimod al 5% se logra una mayor reducción en las lesiones de queilitis actínica que con 5-fluorouracilo.
- b) Determinar si los efectos secundarios son menores en el grupo tratado con imiquimod.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El imiquimod al 5% en crema es más eficaz que el 5-fluorouracilo en el tratamiento la queilitis actínica.

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia entre el imiquimod al 5% y 5-fluorouracilo en el tratamiento de la queilitis actínica.

MATERIAL Y METODOS

Estudio clínico, controlado, al azar, experimental de fase IV, doble ciego que se realizó en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" desde agosto de 2003 a octubre de 2004 en el que se incluyó a 29 pacientes que asistieron a

consulta médica ambulatoria, por medio de muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se establecieron dos grupos de estudio de la siguiente forma:

Grupo 1.

15 pacientes a quienes se les prescribió imiquimod 5% (Aldara, Laboratorios 3M), para aplicación tópica intradomiciliaria 3 veces por semana por un período de 8 semanas.

Grupo 2.

14 pacientes a quienes se les indicó 5-fluorouracilo al 5% (Efudix ungüento, ICN Pharmaceuticals) en igual frecuencia de aplicación y duración del tratamiento.

Los medicamentos fueron colocados en recipientes plásticos de color blanco, sin rotular y se entregaron a cada paciente en forma gratuita por una persona no involucrada directamente en el estudio, para no crear sesgos en los observadores ni en los pacientes. Cada uno contenía 5 gramos de una de las sustancias a investigar.

Se realizaron evaluaciones semanales de las lesiones así como el tipo, características e intensidad de los efectos secundarios que se presentaron.

Se prescribió protección solar con lápiz labial (Labello sun, Eucerin o Helioblock Stick) a todos los pacientes, así como fomentos y pastas secantes en caso necesario por efectos secundarios graves.

Se realizó biopsia al inicio del estudio para confirmar el diagnóstico de queilitis actínica y a las 6 semanas posteriores al tratamiento con el objetivo de determinar si hubo curación histológica.

Se tomó control iconográfico previo a la aplicación del medicamento, a las 4 semanas del inicio y a las 6 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes de cualquier sexo.
- b) Mayores de 18 años.
- c) Diagnóstico clínico e histológico de queilitis actínica

Criterios de exclusión

- a) Pacientes que hubieran recibido tratamiento médico o quirúrgico de su afección en las 4 semanas previas al inicio del estudio.
- b) Diagnóstico histológico de lesiones malignas concomitantes.
- c) Presencia de lesiones que sugieran que la queratitis forma parte de otras entidades fotosensibles como lupus eritematoso y prurigo actínico.
- d) Antecedentes de hipersensibilidad conocida a los medicamentos a utilizar.
- e) Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- f) Pacientes con limitaciones físicas o mentales que no pudieran apegarse al tratamiento.

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que no asistieron a sus citas de control.
- b) Que presentaron efectos secundarios graves y que justificaron la suspensión del tratamiento.
- c) Deseo del paciente por salir del estudio

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables de interés primario:

Para evaluar la gravedad inicial se tomaron en cuenta los datos de dolor, ardor, prurito, eritema, edema, descamación y exulceración medidos según una escala visual análoga con valores de 0 a 9 según el grado de importancia del síntoma o signo.

Síntomas y signos	Leve	Moderada	Severa
Prurito	1	2	3
Dolor	2	4	6
Ardor	2	4	6
Eritema	2	4	6
Edema	2	4	6
Descamación	1	2	3
Exulceración	3	6	9
Escala	0 a 13	14 a 26	27 a 39

Se evaluó la eficacia del medicamento de acuerdo al porcentaje de disminución de las lesiones tomando como valores de referencia los índices al inicio (semana 0) y al final del tratamiento (semana 14). Para un índice máximo de 24 puntos se utilizó la siguiente escala:

	Leve	Moderada	Severa
Eritema	2	4	6
Edema	2	4	6
Descamación	1	2	3
Exulceración	3	6	9

La respuesta se midió según el porcentaje de disminución de las lesiones de la siguiente manera:

Ninguna : 0 %
Mala : 0 a 25%
Regular : 25 a 50%
Buena : 50 a 75%
Muy buena : 75 a 100%
Excelente : 100%

Ejemplo:

Si un paciente al inicio de su tratamiento tiene un índice de 24 puntos, esto representa el 100%. Si a la semana 14 la lesión persiste pero con un índice de 4 puntos que corresponde a 16.6% de la lesión inicial, esto se traduce en una mejoría de 83.4% y la coloca en la categoría de respuesta **muy buena** al tratamiento.

Los efectos secundarios se evaluaron semanalmente durante el tratamiento. Se utilizaron escalas visuales análogas con valores de 0 a 12 según la importancia del signo o síntoma con un índice mínimo de 0 y máximo de 66.

	Leve	Moderado	Severo
Necrosis	4	8	12
Exulceración	3	6	9
Vesículas	2	4	6
Eritema	2	4	6
Edema	2	4	6
Descamación	1	2	3
Dolor	2	4	6
Ardor	2	4	6
Prurito	1	2	3
Parestesia	1	2	3

Se consideró como complicaciones del tratamiento la hemorragia y la infección sobreagregada.

Variables de interés secundario:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Ocupación
- d) Lugar de residencia
- e) Tiempo de evolución de la dermatosis

- f) Fototipo cutáneo
- g) Uso de sustancias fotosensibilizantes
- h) Antecedente de tabaquismo
- i) Antecedente de herpes labial

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central en las variables clínicas y epidemiológicas con elaboración de histogramas y frecuencias para su descripción.

Cuando se realizan estudios clínicos controlados en los que se comparan dos grupos con diferentes tratamientos y que deben ser evaluados en una escala ordinal, la prueba de elección para contrastar las hipótesis establecidas es la χ^2 (ji cuadrada de Pearson),

En este estudio se colocaron las frecuencias observadas de ambos grupos en una tabla de 2×6 para calcular los valores teóricos correspondientes, determinar el índice de prueba y establecer si se acepta o se rechaza la hipótesis H_a con valor de probabilidad menor de 5%.

La tabla quedó formulada de la siguiente manera:

	Sin cambios	Mala	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente	
	0%	0 a 25%	26 a 50%	51 a 75%	75 a 99%	100%	Total
Mejoría							
Imiquimod	A	B	C	D	E	F	Subtotal
5-fluorouracilo	G	H	I	J	K	L	Subtotal
Total	A+G	B+H	C+I	D+J	E+K	F+L	GT

ASPECTOS ETICOS

Se solicitó a cada paciente que firmase la hoja de consentimiento para la realización de este trabajo en la cual se informó por escrito los objetivos del estudio, beneficios de los tratamientos y los efectos adversos esperados durante la terapia.

RECURSOS

Humanos:

-Valoración y seguimiento por 2 observadores:

1 médico dermatólogo

1 residente de 4o año dermatología

- Entrega de medicamentos :

2 colaboradores

- Lectura de estudios histopatológicos :

1 Dermatopatólogo

Técnicos:

Cámara fotográfica tipo Reflex Nikon 550 de 35 mm.

Colaboración del laboratorio de histopatología del Centro Dermatológico Pascua para el procesamiento de muestras obtenidas a través de biopsia para el estudio histopatológico de las lesiones de queilitis actínica.

Financieros:

Se solicitó a los Laboratorios 3M su colaboración con muestras médicas de imiquimod al 5% en cantidad suficiente para completar el tratamiento establecido por 8 semanas. Se utilizaron muestras médicas de 5-fluorouracilo proporcionadas por laboratorios ICN de tal forma que el estudio no representara desembolso económico de parte de los pacientes.

RESULTADOS

Se realizaron 43 biopsias de labio inferior. Se confirmó el diagnóstico de queratitis actínica en 36 pacientes, 7 no aceptaron entrar al estudio.

En total se incluyeron 29 pacientes. Quince recibieron tratamiento con imiquimod y 14 con 5-fluorouracilo y solamente 25 finalizaron el estudio. Se excluyó a 1 paciente del grupo de 5-fluorouracilo por efectos secundarios graves; 2 pacientes del grupo de imiquimod y 1 paciente de 5-fluorouracilo abandonaron el estudio por motivos personales (dificultad para asistir a las citas de control).

Se realizó biopsia de control a 22 de los 25 pacientes que finalizaron el estudio.

1. Características generales de los pacientes.

La siguiente tabla muestra las características epidemiológicas de los dos grupos de estudio (Tabla 1):

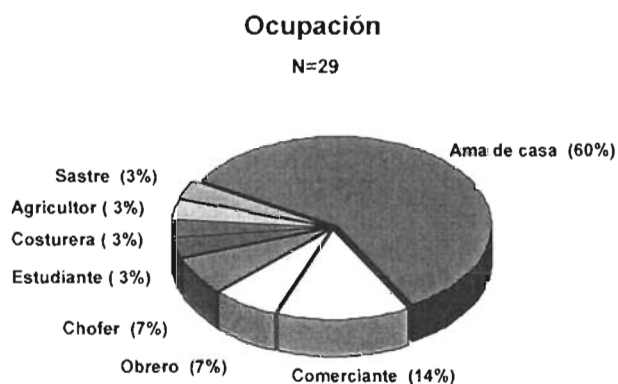
Tabla 1.

Característica epidemiológicas	Imiquimod	5-fluorouracilo
	n= 15	n = 14
	n (%)	n (%)
Edad (x)	(46.6)	(42.5)
Sexo		
Masculino	4 (27)	5 (36)
Femenino	11 (73)	9 (64)
Evolución (años)	7.73	7.57
Tabaquismo		
No	11 (73)	10 (71)
Si	4 (27)	4 (29)
Fotosensibilizantes		
No	13 (87)	11 (79)
Si	2 (13)	3 (21)

Antecedentes de herpes labial		
No	13 (87)	13 (93)
Si	2 (13)	1 (7)
Fototipo cutáneo		
III	8 (53)	5 (36)
IV	7 (47)	9 (64)

2. Ocupación

La mayoría de los pacientes estudiados fueron mujeres que se dedicaban a labores del hogar (17,60%). El resto de ocupaciones y su frecuencia se describen en la siguiente gráfica.

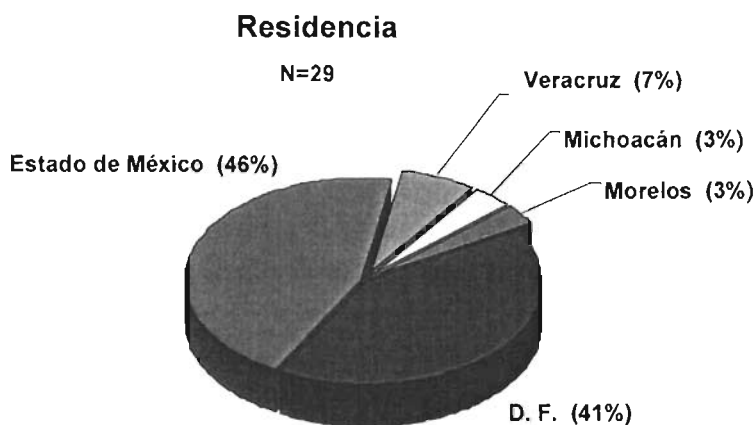


Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 1

3. Lugar de residencia

La mayor parte de los pacientes residen en el Distrito Federal (41%) y el Estado de México (46%).



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 2

4. Topografía y morfología

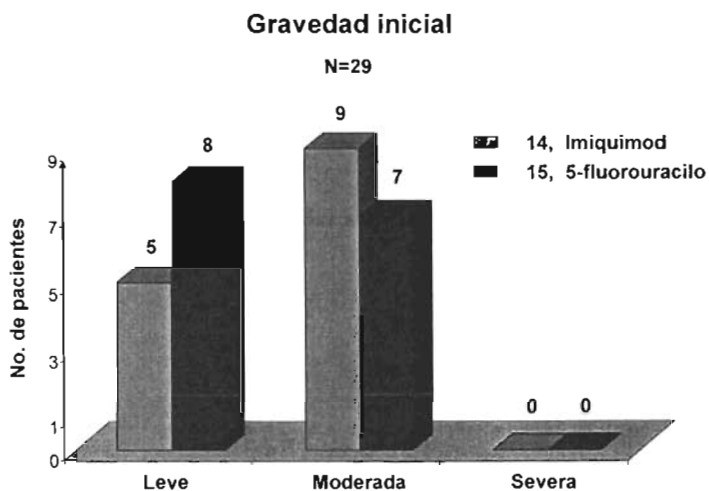
La localización fue en el labio inferior en el 100% de los pacientes. En su mayoría correspondieron a placas eritematoescamosas mal delimitadas, algunas únicamente con ligera descamación y otras con áreas exulceradas.

5. Gravedad inicial

El 45% de los pacientes tenían queratosis leve y el 55% queratosis moderada. En ningún paciente hubo queratosis severa (Tabla 2).

Tabla 2.

Gravedad	Imiquimod	5-fluorouracilo	Total
Leve	5	8	13
Moderada	9	7	16
Severa	0	0	0
Total	14	15	29

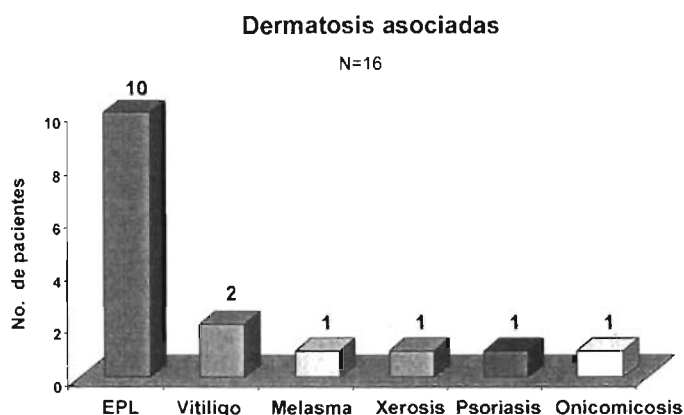


Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 3

6. Dermatosis asociadas

En 10 (34%) de los 29 pacientes la queilitis se asoció con erupción polimorfa lumínica, 2 (7%) con vitiligo, 1 (3%) paciente con melasma, 1 (3%) con psoriasis, 1 (3%) con onicomicosis y 1 (3%) con xerosis.



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 4

7. Mejoría post-tratamiento

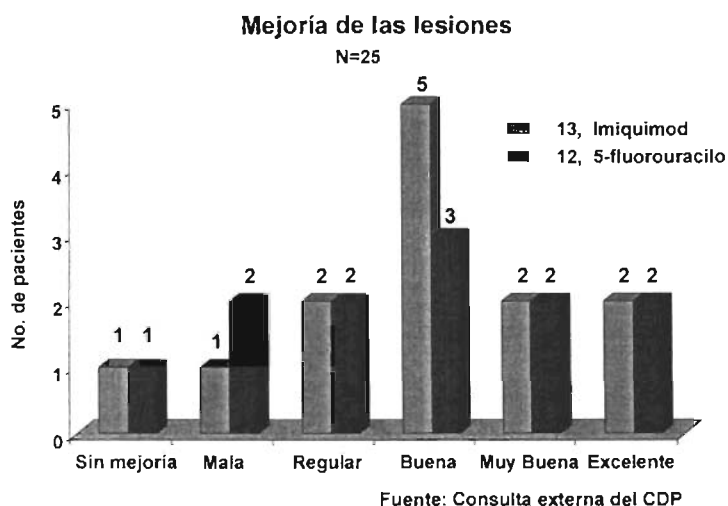
Mejoría de las lesiones clínicas:

Al finalizar el tratamiento en el grupo de imiquimod 1 paciente (8%) no obtuvo ninguna respuesta al tratamiento, otro más tuvo mala respuesta (8%), 2 pacientes (15%) tuvieron una respuesta regular, 5 pacientes (38%) buena, 2 pacientes (15%) muy buena y 2 pacientes (15%) curaron totalmente.

En el grupo de 5-fluorouracilo 1 paciente (8%) no presentó mejoría, 2 pacientes tuvieron mala respuesta (17%), 2 pacientes más (17%) con respuesta regular, 3 pacientes (25%) buena, 2 pacientes (17%) muy buena y 2 pacientes (17%) curaron (Tabla 3).

Tabla 3.

MEJORIA	Imiquimod	5-fluorouracilo	Total
Ninguna = 0%	1	1	2
Mala = 0-25%	1	2	3
Regular = 25-50%	2	2	4
Buena = 50-75%	5	3	8
Muy Buena = 75-100%	2	2	4
Excelente = 100%	2	2	4
Total	13	12	25



Gráfica 5

El tratamiento con imiquimod al 5% mostró una eficacia del 57.2% contra un 52.8% con el tratamiento con 5-fluorouracilo

Evaluación estadística

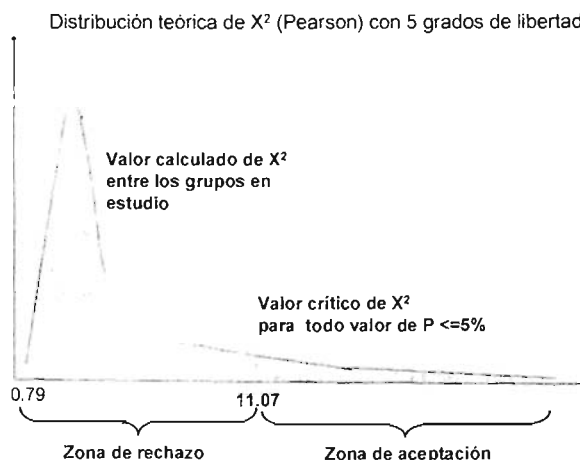
De acuerdo a la mejoría observada en los pacientes posterior al tratamiento se aplicó la prueba χ^2 de Pearson, según la siguiente escala de medida, para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en estudio (Tabla 4).

Tabla 4.

	Sin cambios	Mala	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente	
Mejoría	0%	0 a 25%	26 a 50%	51 a 75%	75 a 99%	100%	Total
Imiquimod	1	1	2	5	2	2	13
5-fluorouracilo	1	2	2	3	2	2	12
Total	2	3	4	8	4	4	25

Índice calculado $\chi^2 = 0.79$

Se comparo con el teórico para todo valor de probabilidad $< 5\%$ y cinco grados de libertad se determinó que se encuentra en la zona de rechazo



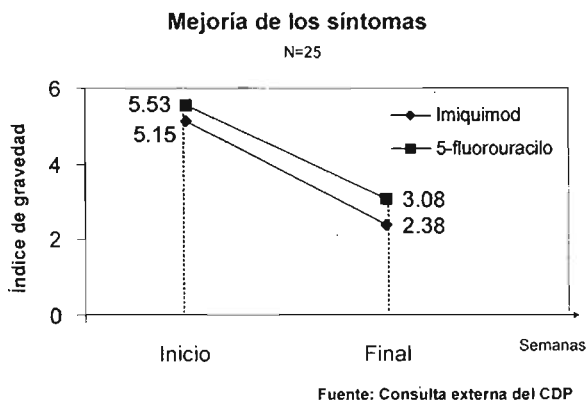
Gráfica 6

Interpretación clínica:

No existe diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento de la queilitis actínica con imiquimod al 5% contra 5-fluorouracilo.

Mejoría de los síntomas

Al finalizar el tratamiento, los pacientes del grupo de imiquimod mostraron una disminución de su sintomatología inicial en un 61.2% comparado con un 49.6% del grupo tratado con 5-fluorouracilo.

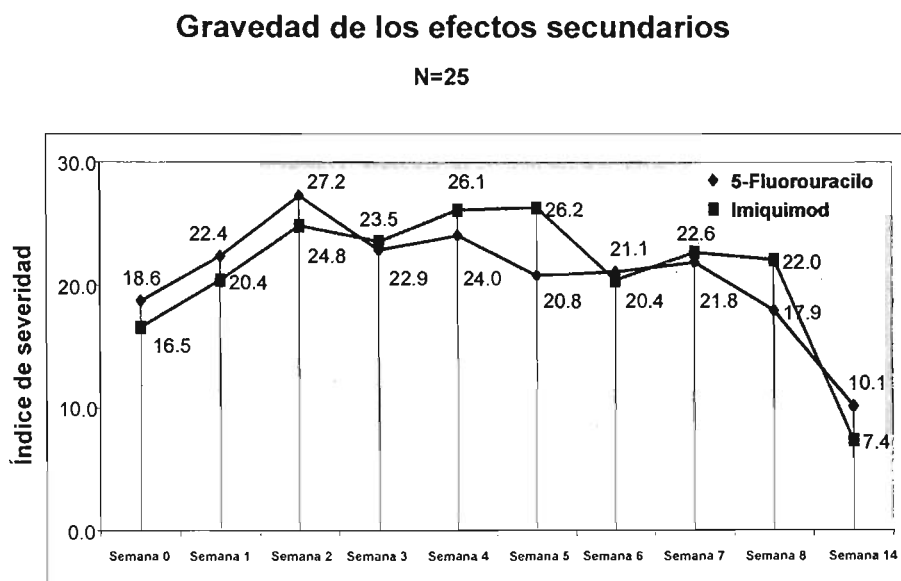


Gráfica 7

9. Gravedad de los efectos secundarios

Los dos medicamentos tuvieron efectos colaterales similares, los cuales se iniciaron a partir de la segunda semana y se mantuvieron en intensidad hasta la quinta, luego disminuyeron hasta ser mínimos o ausentes en la semana catorce.

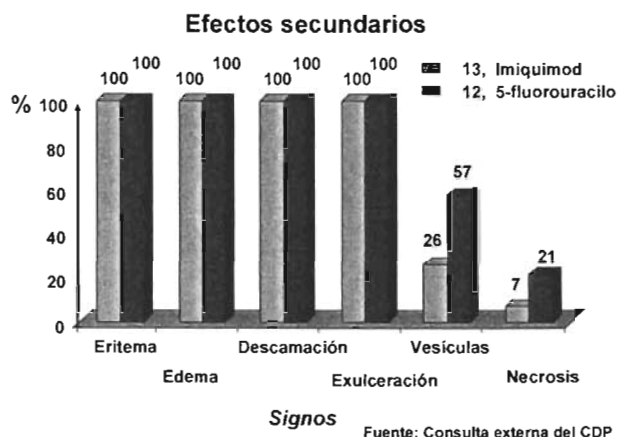
La siguiente gráfica resume la evolución de los efectos secundarios durante el tratamiento.



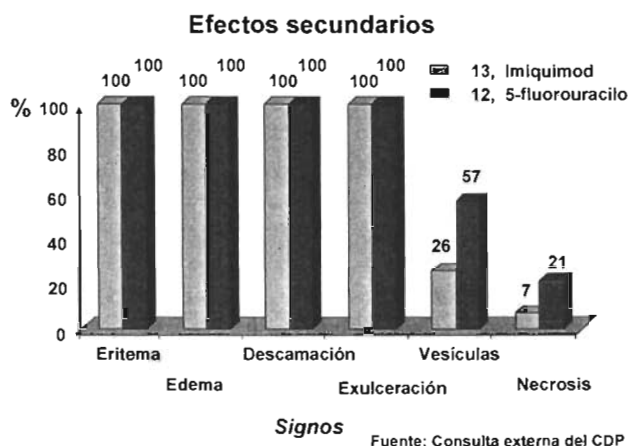
Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 8

La siguiente gráfica muestra la frecuencia de efectos secundarios observados durante el tratamiento con ambos medicamentos.



Gráfica 9



Gráfica 10

Durante el tratamiento los pacientes presentaron síntomas generales. Los más frecuentes fueron:

En el grupo tratado con imiquimod: Cefalea: 6 (40%), mialgias 2 (13%), odontalgia 1 (7%), tinitus (7%) y fatiga 1 (7%).

En el grupo con 5-fluorouracilo: Cefalea 4 (29%), mialgias 2 (14%), fiebre 1 (7%) y coriza 1 (7%).

11. Complicaciones

Durante el tratamiento, 8 (53%) pacientes del grupo de imiquimod y 9 (64%) del grupo de 5-fluorouracilo tuvieron hemorragia local, que fue la complicación más frecuentemente observada. Un paciente del grupo de imiquimod presentó un brote severo de herpes labial a la séptima semana del tratamiento, que requirió la suspensión del medicamento durante una semana y se reinició al desaparecer las lesiones posterior al manejo con aciclovir, analgésicos, fomentos y pastas secantes.

12. Cambios histopatológicos

Al final del tratamiento se tomaron 11 biopsias de control a los pacientes que recibieron imiquimod y a 11 del grupo de 5 fluorouracilo. Se reportaron los siguientes hallazgos:

En el grupo tratado con imiquimod en 5 pacientes (45%) no hubo ninguna mejoría, 4 (36%) mejoraron pero persistían datos de queilitis actínica y en 2 (19%) se observó cura histológica.

Con 5- fluorouracilo: 4 pacientes (36 %) no tuvieron ninguna respuesta, 7 (63%) tuvo mejoría pero con evidencia de lesiones de queilitis actínica y ningún paciente tuvo cura histológica (Tabla 5).

Tabla 5.

Medicamento	Sin mejoría n=8	Mejoría n=12	Curación n=2	Total n=22
Imiquimod	5 (45%)	4 (36%)	2 (19%)	11
Efudix	4 (36%)	7 (63%)	0 (0%)	11

CONCLUSIONES

A partir de la hipótesis y los objetivos planteados se llegó a las siguientes conclusiones:

1. La incidencia de queilitis actínica en el Centro Dermatológico Pascua durante el tiempo de realización de este trabajo fue de 2 x 1000 pacientes que asisten a consulta de primera vez.
2. El tabaquismo se asoció como factor contribuyente en un 25.6% de los pacientes. En 17% de los pacientes se encontraron datos de uso de sustancias fotosensibilizantes, aunque es difícil afirmar que exista una relación causal entre ambos factores.
3. En 38% de los pacientes coexistían dermatosis fotoexacerbadas tales como erupción polimorfa lumínica y melasma.
4. En la mayoría de los pacientes el estado inicial de las lesiones fue catalogado de leve a moderado. No se encontraron lesiones graves.
5. La correlación clínico-patológica inicial fue del 83%. Los otros diagnósticos histopatológicos fueron infiltrado inflamatorio crónico inespecífico, patrón liquenoide y queilitis crónica. No se reportaron datos histológicos de carcinoma espinocelular.
6. Los resultados obtenidos de este estudio muestran que la mayoría de los pacientes tratados con imiquimod al 5% tuvieron mejoría clínica de sus lesiones. De igual forma, con el tratamiento con 5-fluorouracilo se observó mejoría de las mismas aunque en menor proporción. Estos datos no fueron estadísticamente significativos.

7. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. Se observaron a partir de la segunda semana de iniciado el tratamiento, se mantuvieron en intensidad hasta la quinta y luego disminuyeron progresivamente hasta la finalización del mismo. Los síntomas graves provocaron la suspensión del medicamento únicamente en un paciente del grupo de 5-fluorouracilo.

8. La complicación más frecuente fue hemorragia leve en los dos grupos de estudio siendo más notoria en el de 5- fluorouracilo.

9. Los datos histológicos no son concluyentes pues no existe curación en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere que probablemente se requiera de más tiempo de tratamiento, pues a pesar de que se observó mejoría clínica y sintomática, persisten datos histológicos de la enfermedad en las biopsias de control.

COMENTARIO

El presente estudio ofrece una alternativa terapéutica más para la queilitis actínica. Los resultados muestran que con imiquimod se obtiene una mejoría aceptable de las lesiones y de los síntomas con efectos adversos de leves a moderados. El 5-fluorouracilo ofreció tasas de curación ligeramente más bajas con, efectos adversos también de leves a moderados.

Es importante valorar el costo-beneficio de ambos tratamientos. El precio es un factor muy importante a tener en cuenta, ya que el imiquimod es un medicamento de utilización reciente y su valor en el comercio excede casi 10 veces al del 5-fluorouracilo y en muchos casos no es accesible a los pacientes.

La aplicación de los medicamentos 3 veces por semana por 8 semanas no debe considerarse como un régimen ya establecido. Modificar el esquema y la duración del tratamiento podría resultar en tasas de curación clínica e histológica mayores a

las observadas en este estudio y ser un objetivo a seguir en investigaciones posteriores.

En la mayoría de los pacientes se observó mejoría clínica de las lesiones pero no curación histológica en las biopsias de control. Es importante dar un seguimiento a los pacientes para observar la evolución del padecimiento y si se presentan recaídas, pues la queilitis actínica es un padecimiento que se presenta por brotes, con períodos de exacerbación y remisión.

Imiquimod al 5% puede ser una opción terapéutica en aquellos pacientes que no hayan tenido respuesta adecuada con otros tratamientos ya establecidos, en quienes no sean candidatos a cirugía o sean portadores de enfermedades graves. El factor económico puede influir en el cumplimiento del tratamiento, por lo que debemos asegurarnos de que el paciente se podrá costear el medicamento o pertenezca a alguna institución de tipo asistencial que se lo facilite durante el tiempo recomendado por el médico tratante.

ICONOGRAFIA



Paciente 1. Antes del tratamiento con imiquimod.



Posterior al tratamiento



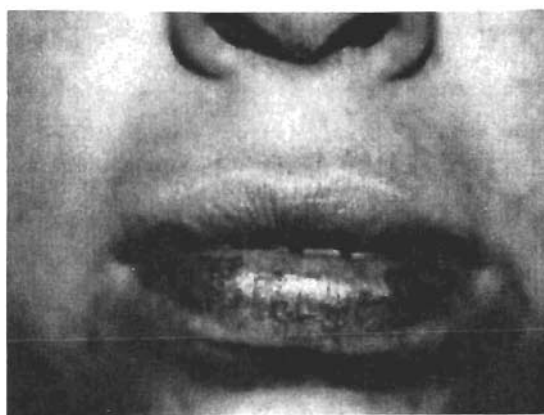
Paciente 2. Antes del tratamiento con imiquimod.



Posterior al tratamiento



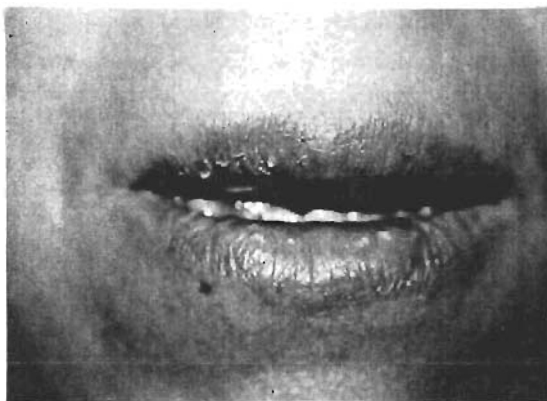
Paciente 3. Antes del tratamiento con imiquimod.



Posterior al tratamiento



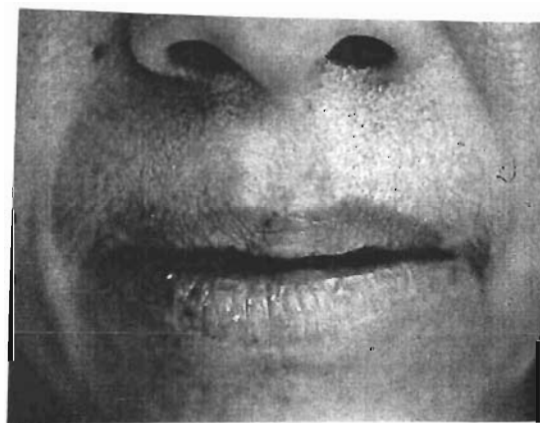
Paciente 4. Antes del tratamiento con imiquimod.



Posterior al tratamiento



Paciente 5. Antes del tratamiento con imiquimod.



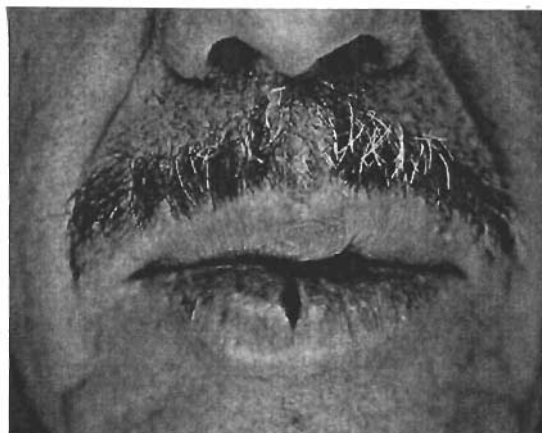
Posterior al tratamiento



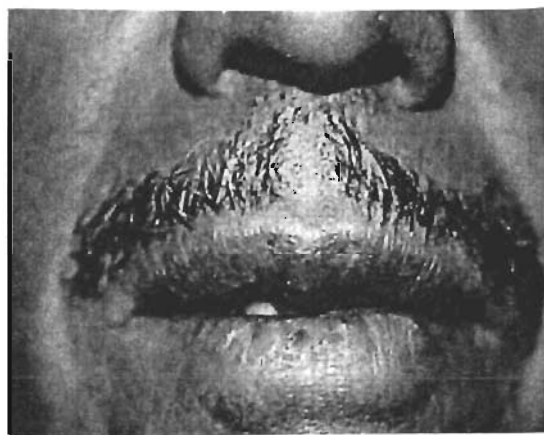
Paciente 6. Antes del tratamiento con 5-fluorouracilo.



Posterior al tratamiento



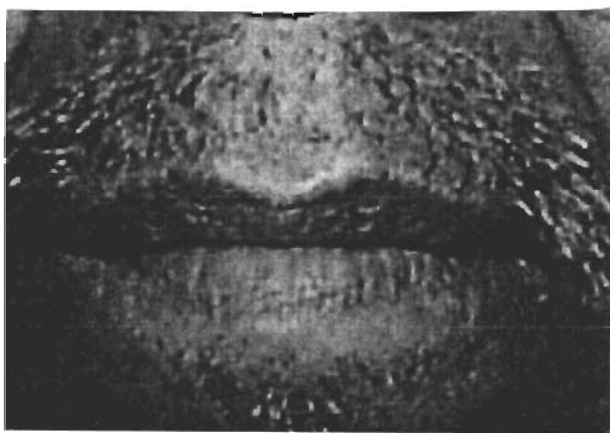
Paciente 7. Antes del tratamiento con 5-fluorouracilo.



Posterior al tratamiento



Paciente 8. Antes del tratamiento con 5-fluorouracilo.



Posterior al tratamiento



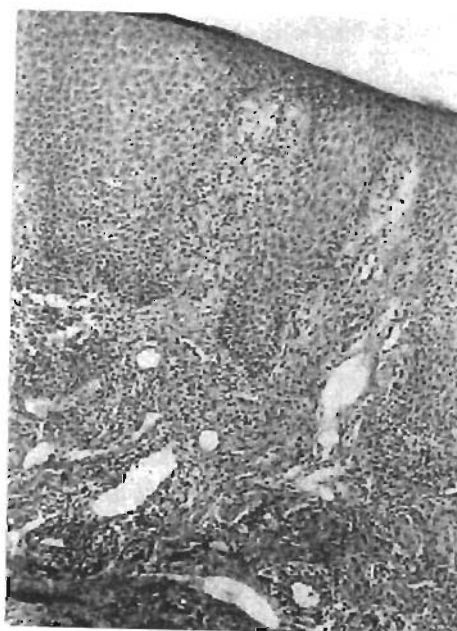
Paciente 9. Antes del tratamiento con 5-fluorouracilo.



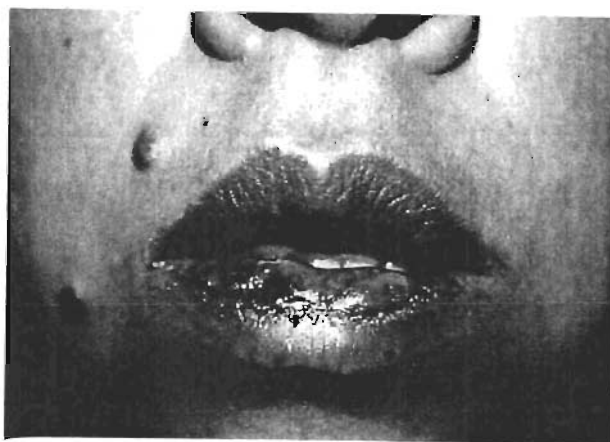
Posterior al tratamiento



Histología de queilitis actínica
antes del tratamiento con imiquimod.



Mejoría histológica posterior
al tratamiento con imiquimod



Edema y exulceraciones secundarias
al tratamiento con 5-fluorouracilo



Fotografía. Edema y exulceraciones secundarias
al tratamiento con imiquimod



Fotografía. Necrosis secundaria
al tratamiento con 5-fluorouracilo



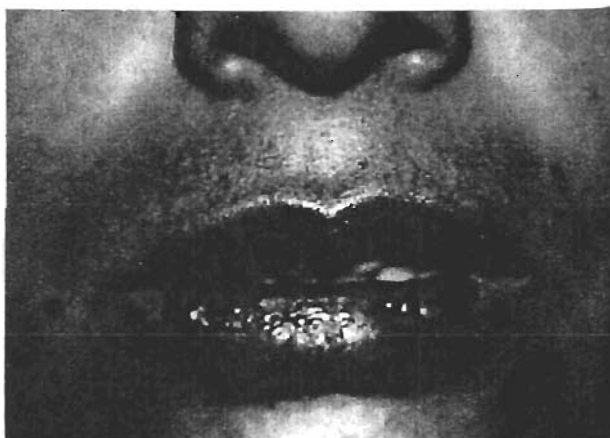
Paciente 10. Antes del tratamiento con imiquimod



Sin mejoría posterior al tratamiento



Paciente 11. Antes del tratamiento con 5-fluorouracilo



Sin mejoría posterior al tratamiento

ANEXO 1

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE IMIQUIMOD CREMA AL 5% VS. 5-FLUOROURACILO UNGÜENTO AL 5% EN EL TRATAMIENTO DE QUEILITIS ACTINICA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. Progresivo : _____

Nombre: _____

Edad : _____ Sexo: _____ Ocupación : _____

Lugar de origen : _____

Lugar de residencia : _____

Fecha de ingreso al estudio : _____

Diagnóstico clínico inicial : _____

Diagnóstico histológico: _____

Tiempo de evolución del padecimiento : _____

Tratamientos previos : Si () No ()

Fecha : _____	Tratamiento recibido : _____
_____	_____
_____	_____

Antecedentes personales patológicos: Si () No ()

¿Cuáles? _____

Uso de sustancias fotosensibilizantes : Si () No ()

¿Cuáles? : _____

Antecedentes de herpes labial : Si () No ()

Topografía :

Morfología :

Eritema : Si () No ()

Ulceración : Si () No ()

Escama : Si () No ()

Necrosis : Si () No ()

Costra : Si () No ()

Hiperpigmentación : Si () No ()

Placa : Si () No ()

Atrofia : Si () No ()

Forma :

Tamaño :

Otros datos : _____

Síntomas acompañantes :

Dolor : Si () No ()

Sangrado : Si () No ()

Ardor : Si () No ()

Parestesias : Si () No ()

Prurito : Si () No ()

Otros : _____

Fototipo cutáneo: _____

Dermatosis asociadas : Si () No ()

¿Cuáles? : _____

Otros datos : _____

Complicaciones : Si () No ()

Infección : () Fecha : _____ Semana : _____

Hemorragia : () Fecha : _____ Semana : _____

Cicatriz : () Fecha : _____ Semana : _____

Atrofia : () Fecha : _____ Semana : _____

Otros : _____

Acción requerida para el manejo de efecto secundario : _____

Acción requerida para el manejo de las complicaciones : _____

Calificación del tratamiento por el paciente al final del estudio :

Malo () Regular () Bueno () Muy bueno ()

Excelente ()

Resultado cosmético evaluado por el médico al final del estudio :

Malo () Regular () Bueno () Muy bueno ()

Excelente ()

Eliminación del protocolo: ()

Mejoría clínica : ()

Abandono del tratamiento : ()

No asistió a citas de control : ()

Otro motivo : ()

Especifique: _____

Comentarios del médico tratante: _____

EVOLUCION

Semana número	0	1	2	3	4	5	6	7	8	14
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

MEJORIA CLINICA										
0 Ninguna										
1 Mala (0 – 25%)										
2 Regular (25-50%)										
3 Buena (50-75%)										
4 Muy Buena (75-100%)										
5 Excelente (100%)										

SINTOMAS GENERALES										
Si										
No										

EFFECTOS ADVERSOS

Semana número 0 1 2 3 4 5 6 7 8 14

DOLOR										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

ARDOR										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

PRURITO										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

PARESTESIAS										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

ERITEMA										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

EDEMA										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

DESCAMACION										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

EROSION										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

ULCERACION										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

HIPOPIGMENTACION										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

HIPERPIGMENTACION										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

NECROSIS										
0 Ausente										
1 Leve										
2 Moderado										
3 Severo										

ICONOGRAFIAS 0 1 2 3 4 5 6 7 8 14

Inicial											
2a.											
3a.											
4a.											

ANEXO 2

CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA

CARTA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

México D.F. a _____ de _____ de 200

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que he sido informado satisfactoriamente sobre el origen de mi padecimiento y la necesidad de que la lesión que presento sea tratada por medio imiquimod al 5% en crema o 5-fluorouracilo ungüento en el estudio doble ciego a realizarse en este centro y a criterio de los médicos que estarán a cargo de mi tratamiento. A la vez se me ha explicado sobre los efectos adversos esperados con la terapéutica señalada.

De conformidad en que dicho tratamiento servirá para solucionar mi enfermedad y haciendo pleno uso de mis facultades mentales, deslindo de toda responsabilidad a el (los) médico (s) y demás personal de esta institución por los riesgos o complicaciones que pudieran ocurrir en mi persona durante o como consecuencia del tratamiento, el cual autorizo voluntariamente.

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

Firma de paciente o responsable _____

Testigo
Nombre y firma

Testigo
Nombre y firma

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnadas M. Aspectos positivos y negativos de la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel. *Piel* 1990 ; 5 : 157 – 159.
2. Rodríguez M. Tratamiento de queratosis actínicas con 5-fluorouracilo combinado con criocirugía. Tesis Centro Dermatológico Pascua. UNAM 1998.
3. Lavker R, Gerberick F, Veres D. Cumulative effects from repeated exposures to suberythral doses of UVB and UVA in human skin *JAAD* 1995; 32: 53-62.
4. Streilein J, Taylor R, Vincek V. Relationship between ultraviolet radiation – induced immunosuppression and carcinogenesis *J Invest Dermatol* 1994; 103: s107-s111.
5. Villarrubia V, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta: su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel* 1996 ; 11 : 462 – 470.
6. Puig L. Antioncogenes, proteínas supresoras y ciclo celular. Implicaciones en dermatología oncológica. *Piel* 1995 ;10 (1) : 8-10.
7. Patten B. Development of the face, jaws and the teeth. En: *Human Embriology*. Editorial Blakiston Company 1946. pp: 427-432.
8. Medina A. Queilosis . Diagnóstico diferencial e intento de clasificación. Tesis Centro Dermatológico Pascua. UNAM 1989.
9. Picascia D, Robinson J. Actinic cheilitis : A review of the etiology, differential diagnosis, and treatment *JAAD* 1987 ; 17 (2) : 255 – 262.
10. Quiróz F. Aparato digestivo. En: *Tratado de anatomía humana*. Primera Edición . Editorial Porrúa Hnos. 1945 pp 53-55.
11. Schwartz R, Stoll H. Lesiones epiteliales precancerosas. En: Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. 5ª Edición Editorial Médica Panamericana 2001pp. 865-868.
12. Grinspan D, Abulafia D. Afecciones precancerosas del labio. *Arch Arg Dermatol* 1957; VII : 67-75.

13. Domínguez J, Vega M. Queratitis actínica. Estudio retrospectivo en 15 pacientes. *Dermatología Rev Mex* 1996 ; 40 (1): 27 – 30.
14. Vega M, Ortega S, Hojyo M. Queratitis. Correlación clínico – patológica. *Dermatología Rev Mex* 1991 ; 35 (4) : 212- 217.
15. Dufresne R, Curling M. Actinic Cheilitis *Dermatol Surg* 1997; 23: 15 – 21.
16. Kwa R, Camapan K, Moy R. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma *JAAD* 1992; 26 (1) : 1-18.
17. Kirkham Nigel. Tumores y quistes de la epidermis. En: Lever *Histopatología de la piel* 8a. Edición. Editorial Intermédica 1999 *pages*. 610- 614.
18. Koepfel M. Dermatitis atópica *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Tomo I* Pag. 98-150-A-10.
19. Birt A, Hogg G. The actinic cheilitis of hereditary polymorphic light eruption *Arch Dermatol* 1979; 115 : 609-702.
20. Robins P, Gupta A. The use of topical fluorouracil to treat actinic keratosis. *Cutis* 2002 ; 70: 4-7.
21. Silapunt S, Goldberg L, Alam M. Topical and light-based treatments for actinic keratoses. *Sem Cutan Med and Surg* 2003 ; 22 (3): 162-170.
22. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2- o 4- week treatment in patients with actinic keratoses. *Cutis* 2002; 70 : 335-339.
23. Weiss J, Menter A, Hevia O. Effective treatment of Actinic Keratoses with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2 or 4 weeks. *Cutis* 2002; 70: 22-30.
24. Levy S, Furst K, Chern W. A novel 0.5% fluorouracil cream is minimally absorbed into the systemic circulation yet is as effective as 5% fluorouracil cream. *Cutis* 2002; 70: 14-21.
25. Gupta A. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: A pharmaeconomic evaluation. *Cutis* 2002 ; 70: 30-33.
26. Efudix ICN Farmacéutica. *Diccionario de Especialidades Dermatológicas* Trompson PLM 9ª Edición 2003 Ediciones PLM, S.A. de C.V *Pags*. 55-56.
27. Nabai H, Mohindra R, Mehregan D. Selective inflammatory effect of systemic fluorouracil in actinic keratosis. *Cutis* 1999; 64: 43-44.

28. Tutrone W, Saini R, Calgar S. Topical Therapy for Actinic Keratoses I : 5-Fluorouracil and Imiquimod. *Cutis* 2003 ; 71: 365 – 370.
29. Unis M. Short-term intensive 5-fluorouracil treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 162-163.
30. Dinehart S. The treatment of actinic keratosis. *JAAD* 2000 ; 42 (1) : s25-s28.
31. Dufresne G, Garret A, Bailin P. Carbon dioxide laser treatment of actinic Cheilitis. *JAAD* 1988 ; 19 (5) : 876 – 878.
32. Sauder D. New immune therapies for Skin disease: Imiquimod and related compounds. *J Cutan Med Surg* 2001; 2-6.
33. Imbertson L, Beaurline J, Couture A. Cytokine Induction in hairless mouse and skin after topical application of the response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol* 1998; 110 : 734-739.
34. Housman T, Jorizzo J. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : s217-s220.
35. Salache S, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratosis of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : 571-577.
36. Smith K, Germain M, Yeaguer J. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic Cheilitis. *JAAD* 2002 : 47 (4) : 497 – 501.
37. Najarian D, English J. Imiquimod Cream : A new multipurpose topical therapy for dermatology. *P & T* 2002 ; 28 (2) : 122-126.
38. Skinner R. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *JAAD* 2002. 47 (4): S 221 – 224.
39. Zampogna J, Flowers F, Roth W. Treatment of primary limited cutaneous extramammary disease with topical imiquimod monotherapy : Two case reports. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : S 229 – 235.
40. Persaud A, Lebwohl M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *JAAD* 2002 : 47 (4) : S 36-39.
41. Ahmed L, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 843 – 845.

42. Kagy M, Amonette R. The use of Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000 ; 26 (6) : 577 – 579.
43. Cowen Edward, Gail M. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : S 240 – 248.
44. Gilbert J, Drehs M, Weinberg J. Topical Imiquimod for Acyclovir – unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol* 2001 ; 137: 1015 – 1017.
45. Orengo I, Rosen T, Guill C. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *JAAD* 2002; 47 (4) : S225-S228.
46. Olarzán Z. Tratamiento de hemangiomas cutáneos capilares con imiquimod crema al 5%. Estudio piloto. *RIC* 2004 ; 1 (2): 1-2.
47. Arce M, Aldara en el tratamiento del hemangioma en fresa. *RIC* 2004 ; (2) : 4.
48. Lazcano B . Eficacia de imiquimod en vitiligo estable. *RIC* 2004 ; 1 (2) : 5.
49. Carrasco D, Vander M. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : S 12 – 16 .
50. Troffater K, Ferenczy A, Fide K. Increased frequency of dosing of imiquimod 5% cream in the treatment of external genital warts in women. *Int J of Gynecol & Obstetrics* 2002 ; 76 : 191-193.
51. Grussendorf-Conen E, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatric Dermatol* 2002; 19 (3) : 263-266.
52. Del Rosso J. New and emerging topical approaches for actinic keratoses. *Cutis* 2003 ; 72 : 273-277.
53. Persaud A, Shamelova E Sherer D. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *JAAD* 202; 47 (4) : 553-557.
54. Persaud A, Lebwohl M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *JAAD* 2002 : 47 (4) : S 36-39.

55. Smith K, Germaine M, Skelton H. Bowen's disease (Squamous cell carcinoma in situ) in immunosuppressed patients treated with imiquimod 5% cream and Cox inhibitor, sulindac: Potential applications for this combination of immunotherapy. *Dermatol Surg* 2001; 27 (2) : 143-146.
56. Garza E. Investigación en carcinoma basocelular y profundo. *RIC* 2004; 1(2): 2-3.
57. Dalh M. Imiquimod : A citokine inducer . *JAAD* 2002 ; 47 (4) : S 205-208.
58. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *JAAD* 2002 ; 47 (4) : S 209 – 211.
59. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1227 –1236.
60. Aldara 3M Farmaceutics. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 50ª Edición 2004. Thompson PLM. pp 312-313.
61. Yu Thomas, Rahman Z, Ross B. Actinic keratosis – Surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 2003 ; 71: 381-384.
62. Stender M , Wulf H. Photodynamic therapy with 5 aminolevulinic acid in the treatment of actinic Cheilitis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 454 – 456.
63. Geronemus R, Reyes B. Cirugía con láser en el tratamiento de cánceres cutáneos. En: Friedman Cáncer de piel Editorial Médica Panamericana 1993 Pags. 473-480.
64. Fernández J, Alonso N. Fundamentos técnicos e indicaciones del láser de Co2 en dermatología. *Piel* 1989; 4: 145-151.
65. Johnson t, Sebastien T. Carbon dioxide laser treatment of actinic Cheilitis. *JAAD* 1992 : 27 (5) : 737 - 740.
66. Smandía J. Crioterapia. *Piel* 1987; 2 (5) : 270-275.
67. Ferrer J. Criocirugía. Avances recientes. *Dermatología Rev Mex* 1993; 37(2), 96-98.
68. Graham G, Chairman R, Detlefs R. Guidelines of care for cryosurgery. *JAAD* 1994 ; 31 (4) : 648-653.

69. Silva Siwadi J, Welsh-Lozano O. Criocirugía en dermatología. Generalidades. Dermatología Rev Mex 1990 ; 34 (4): 277-279.
70. Kuwahara R, Rasberry R. Cryosurgery Acne attachment for Actinic Cheilitis. Dermatol Surg 2000 ; 26 : 899-902.
71. Laws R, Wilde J, Grabski W. Surgical Pearl: Scroll-shaped electrode for electrodesiccation of actinic cheilitis. JAAD 2000; 42 : 827-828.
72. Langman. Embriología Médica. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana. 1981. pp: 266-286.