UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

"EFICACIA Y TOLERANCIA DE IMIQUIMOD EN CREMA AL 5% EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BOWEN" SEGUIMIENTO A 9 AÑOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

AMBIPECTIVO

PRESENTADO POR: DRA. JATZIRI MIREILLE ITZE CHÁVEZ BERNAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: **DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

ASESORES DE TESIS: **DR. DANIEL ÁLCALA PÉREZ**

DRA. SONIA TORRES GONZÁLEZ

DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO

2012

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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 tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” seguimiento a 9 años

Dra. Jatziri Mireille Itze Chávez Bernal

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

“Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” seguimiento a 9 años

Dra. Jatziri Mireille Itze Chávez Bernal

Vo. Bo.

Dra. Sonia Torres González
Adscrita a la Clínica de Dermato - Ontología

Vo. Bo.

Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación

D E D I C A T O R I A

A Dios.

Por su infinita bondad y amor, por la oportunidad que me ha dado para llegar hasta este punto y permitirme dedicarme a lo que más amo y disfruto… la dermatología.

A Gloria y José Luis

Por la oportunidad de existir, porque me han heredado el tesoro más valioso que es educarme con su gran amor incondicional.

Gracias por los sacrificios y esfuerzos que han hecho durante toda mi vida para formarme y educarme. Gracias por su ejemplo de superación incasable, por su comprensión, confianza y su apoyo infinito, por acompañarme en todo momento para realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida.

Por lo que ha sido y será… Gracias los amo.

A Sac- Nicté y José Luis

Por siempre estar a mi lado, por su amor y apoyo incondicional, por cuidarme y brindarme aliento en todo momento. Su presencia hizo y hace que siempre pueda sonreír y recordar lo afortunada que soy.
Los amo

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Centro Dermatológico Pascua por la oportunidad de formarme en el centro, gracias por estos tres años de invaluables enseñanzas y experiencias .Me siento profundamente orgullosa de ser parte del mejor centro dermatológico, no cabe duda que la camiseta del Pascua la llevamos tatuada en el alma.

Al Dr. Daniel Alcalá por todas y cada una de las oportunidades que me ha dado, por su confianza, por ser mi gurú dermatológico, por impulsarme y motivarme todos los días. Y sobre todo por su amistad.

A la Dra. Sonia Torres por motivarme a conocer el mundo de la Dermato-ocología, por apoyarme en todo momento durante todo este trabajo y sobre todo por escucharme y alentarme en momentos difíciles.

Al Dr. Fermín Jurado y Dr. Armando Medina por siempre enseñarme una actitud de servicio, de responsabilidad, a ser solidaria y motivarme para superarme cada día.

A la Dra. de Peña , gracias por siempre estar dispuesta a enseñarme todo lo que sabe y hacerlo con gran pasión , cariño y respeto por los pacientes. Por el apoyo tan maternal que me ha ofrecido, por esa sonrisa y brazos siempre abiertos.

A todos mis maestros que han contribuido a mi formación, les debo todo lo que se, gracias por compartir:

Dra. Obdulia Rodríguez

Dra. Gisela Navarrete

Dra. Lourdes Alonzo

Dra. María del Carmen Padilla

Dra. Virginia Martínez

Dra. Ma. Antonieta Domínguez

Dra. Myrna Rodríguez

Dr. J. Alberto Ramos

Dr. Cesar Maldonado

¡Gracias!

Ingeniero José Luis Ángeles por todo el apoyo, orientación y consejos no hubiera terminado sin usted.

A mis amigas Cris , Rose , Les ,Marina , Ednita y Tere por coincidir en esta generación , por su amistad, por las experiencias que pasamos juntas y las incontables sonrisas que me han provocado.

INDICE

I. Introducción: Enfermedad de Bowen.

Epidemiología 5

Incidencia 5

Edad 6

Sexo 6

Topografía 6

Cuadro clínico 7

Histopatología 8

Etiopatogenia 9

Factor Solar 10

Inmuno supresión 11

Viral 12

Otros agentes etiológicos 13

Diagnóstico 13

Dermatoscopía 14

Diagnóstico diferencial 15

Asociación a neoplasias internas 15

Asociación con malignidad en la piel 16

Pronóstico 16

Tratamiento 17

Escisión 17

Curetaje con electro fulguración 18

Crioterapia 19

Radioterapia 20
Terapia foto dinámica 21
Láser Co2, Argón, Nd Yag 23
Diclofenaco 24
5- fluoracilo 24
Imiquimod 26
Estructura química 26
Farmacocinética 26
Farmacodinamia 28
Mutagenicidad y teratogenicidad 31
Otras terapias 31
Seguimiento 32
II.- Antecedentes del estudio 32
Evaluación 34
Tratamientos 34
Resultados 34
Efectos adversos locales 36
Efectos adversos sistémicos 39
Otros efectos secundarios 39
Curación de las lesiones 40
Resultados estadísticos 40
Conclusiones 42
Protocolo de estudio: 44
III.- Planteamiento del problema 44
IV.- Pregunta de Investigación 45

V.- Hipótesis

Hipótesis específica 46

VI.- Justificación 46

VII.- Objetivos

Objetivo general 47

Objetivo secundario 48

VIII.- Material y métodos

Tipo de Población 48

Ubicación temporal 49

Selección de pacientes 49

Criterios de inclusión 49

Criterios de exclusión 49

IX.- Tipo de estudio 49

X.- Manejo estadístico 50

XI.-Consideraciones éticas 50

XII.- Recursos 50

XIII.- Variables 51

XIV.- Descripción general del estudio 55

XV.- Resultados 58

XVI.- Discusión 80

XVII.- Conclusiones 82

XVIII.- Iconografia 85

XIX.- Bibliografía 87

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE BOWEN

En 1891 Tarnovsky describió la enfermedad de Bowen por primera vez y debe su nombre a Queyrat quien en 1911 aplica este término a unas placas rojizas, elevadas, de bordes bien definidos, localizadas en el pene[1]. En 1912 y 1915 John T. Bowen describió 3 pacientes que presentaban lesiones en las extremidades inferiores y en el pene, las cuales denomino "Dermatosis precancerosas", muy similares a la eritoplasia de Queyrat, las considero así porque histológicamente se caracterizaban por una proliferación epitelial atípica. Darier en 1914 denominó por primera vez "Enfermedad de Bowen" a éstas lesiones [2].

En épocas posteriores este cuadro se describió como una neoplasia intraepidérmica que puede presentarse en la piel expuesta o no al sol, y se consideró como un proceso diferente al carcinoma de células escamosas in situ.[3]

Sulzberger y Satenstein asocian histológicamente esta entidad a un carcinoma in situ de células escamosas.[4]

En el momento actual la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat son consideradas por los norteamericanos como un carcinoma de células in situ. [5,6,7]

Por lo tanto, si ambas entidades constituyen propiamente un carcinoma in situ desde el punto de vista histológico, el término de lesiones preneoplásicas, ampliamente utilizado, no sería correcto y sí quizá más apropiado el de neoplasia intraepitelial, siendo por tanto dos entidades potencialmente invasivas a nivel local que requieren tratamiento. [1,4]

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

Desafortunadamente debido a que es difícil encontrar una base nacional de datos de salud confiable acerca del número de cánceres de piel no melanoma y debido a las diferencias regionales en las tasas de incidencia, la estimación de la frecuencia de la enfermedad de Bowen es difícil.

Es más común en población caucásica con una incidencia de 1.42 por mil habitantes. En 1991, un estudio de Minnesota informó que la tasa anual promedio de la enfermedad de Bowen es de 14.9 casos por 100,000 habitantes caucásicos.[2] En 1994, un estudio enHawái reportó una tasa 10 veces mayor, 142 casos por cada 100.000 caucásicos.[7,8] En el Reino Unido se estima una incidencia anual de 15 por100 000 habitantes .[9]

En el Centro Dermatológico Pascua en los últimos 10 años, se estudiaron 116 pacientes con el diagnóstico histológico de enfermedad de Bowen, con una media de 12 enfermos por año, tendencia que ha variado desde 6-16 casos por año , con una incidencia de 3 por 10,000 pacientes , con una prevalencia de 3.7 por 10,000 habitantes.

EDAD

La enfermedad de Bowen se presenta generalmente en personas mayores de 30años, con mayor frecuencia entre los 60 y 70 años.[6]

SEXO

En la enfermedad de Bowen la relación entre hombres y mujeres es aproximadamente igual, algunos estudios comunican un predominio en el sexo femenino (hasta 55%)[6] .La topografía en la enfermedad de Bowen cambia respecto al sexo, en los hombres se encuentra más comúnmente en cabeza y cuello y en las mujeres en extremidades inferiores y mejillas.[5]

TOPOGRAFÍA

La topografía es variable, puede afectar cualquier sitio de la piel, la enfermedad de Bowen en pacientes caucásicos es más común en áreas foto expuestas (cabeza, cuello, dorso de las manos y extremidades inferiores), y con menos frecuencia afecta estas áreas en pacientes con fototipo más obscuro, por lo general afecta áreas no expuestas al sol.La localización en palmas , plantas, dedos , borde ungueal proximales poco común así como en mucosas oral, anal, conjuntival y corneal.[6, 10, 11, 12,13]

CUADRO CLINICO

La enfermedad de Bowen se caracteriza por la presencia de una neoformación eritematosa con escama fina, costras hemáticas e hiperqueratosis, con un borde bien definido pero ondulante, pueden observarse fisuras y ulceraciones. Las lesiones pueden medir desde milímetros hasta centímetros.

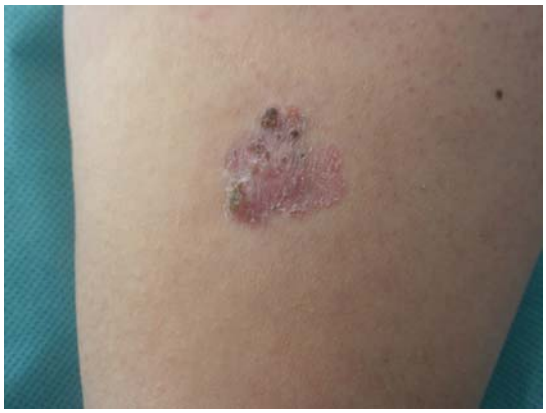


Fig 1. Placa eritematosa con escama fina, costras hemáticas

Existen las variantes verrugosa, ulcerada, nodular y pigmentada (son las menos frecuentes, se han reportado sólo en el 1.7% de los casos en pliegues de flexión, región perianal y subungueal).Las lesiones generalmente son solitarias y en 10-20% de los casos múltiples.

Son neoformaciones de crecimiento lento pero progresivo, los síntomas son mínimos en ausencia de ulceración, cuando ésta existe los pacientes refieren prurito. La enfermedad de Bowen tiene un crecimiento radial durante meses o años posteriormente puede invadir la dermis produciendo infiltración y ulceración.[14, 15,16]

La eritoplasia de Queyrat también conocida como neoplasia intraepitelial del pene, se presenta en el glande y prepucio, la mayoría de las veces en hombres no circuncidados. En la región vulvar se encuentran también lesiones displásicas que se clasifican como neoplasias intraepiteliales vulvares (NIV).[6,17]

Histológicamente la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat comparten varias características .[1]

HISTOPATOLOGÍA

La enfermedad de Bowen se caracteriza por la presencia de hiperqueratosis ortoqueratósica, pérdida de polaridad de los queratinocitos, atipia y mitosis en todo el espesor de la epidermis, con apariencia desordenada. Los queratinocitos se encuentran multinucleados , con núcleos hipercromáticos y nucléolos prominentes; las células basales son normales. Hay además, acantosis prominente, células disqueratósicas e incluso perlas córneas. La dermis superficialmuestra infiltrados de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Se puede encontrar proliferación tumoral en los anexos principalmente en los folículos pilosos.

Los cambios son evidentes en estas áreas y pueden reemplazar al infundíbulo folicular, a la vaina radicular externa del pelo y a la glándula sebácea. La unión dermoepidérmica muestra un espectro constante de alteraciones tanto en el tamaño como en la forma de las papilas dérmicas, las cuales se encuentran alargadas y frecuentemente tienen protrusiones que son gruesas y provocan ondulamiento de la lámina basal. [2, 14,18]

ETIOPATOGENIA

Se han implicado múltiples factores como la exposición solar, arsenicismo, inmuno supresión, virus del papiloma humano y lesiones preexistentes como úlceras crónicas.

Arsénico

El arsénico es un metaloide tóxico que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre. Es un constituyente natural de ciertas rocas y formaciones minerales como la arsenopirita y minerales de sulfuro. A través de un proceso de erosión, desintegración y disolución de las rocas se contaminan los mantos acuíferos, donde se les encuentran como sales inorgánicas de arsenito y arsenato siendo mucho más tóxico el primero. No tiene sabor ni olor, por lo tanto puede ser consumido por error sin percatarse de ello .Una vez en los tejidos, el arsénico ejerce sus efectos tóxicos a través de la unión a los grupos sulfhidrilo inhibiendo su actividad, son particularmente susceptibles las vías de oxidación del piruvato y el ciclo de Krebs interrumpiéndose por ende la respiración celular. Actúa también como un desacoplante de la fosforilación oxidativa. El arsénico es un carcinógeno que provoca alteraciones cromosómicas por sus efectos en las enzimas que participan tanto en la replicación como en la reparación del DNA. En México, sin duda la región geográfica más afectada por el hidroarsenicismo lo constituye la Comarca Lagunera, Guanajuato y Michoacán.

El 50% de los pacientes con arsenicismo crónico en un lapso de 10 o más años después de la exposición al arsénico, presentan lesiones de enfermedad de Bowen, las cuales progresan rápidamente para dar formas invasivas metastásicas

Muchos estudios han identificado una asociación entre la enfermedad de Bowen y la exposición al arsénico, los cuales muestran que aproximadamente el 50% de los cánceres secundarios a exposición a arsénico fueron enfermedad de Bowen y carcinomas basocelulares. [19-22]

Factor solar

La mayor parte del cáncer cutáneo incluyendo a la enfermedad de Bowen está en relación con la exposición crónica a la radiación ultravioleta, la distribución en áreas fotoexpuestas, así como la edad de presentación, daño actínico y la coincidencia con carcinomas basocelulares y queratosis actínicas en la piel circundante ha llevado a valorar esta teoría.

La radiación solar que está involucrada en el desarrollo de tumores cutáneos está dentro del espectro de la radiación ultravioleta, con longitud de onda entre 200 y 400 nm, especialmente los rayos UVB (entre 290 y 320nm).La disminuciones en la concentración de la capa de ozono ha provocado un aumento en la proporción de rayos UVB que penetran en la atmósfera. Además los factores geográficos pueden también influir particularmente en relación a la exposición al sol.

Existen reportes de pacientes tratados con psoralenos y luz UVA que desarrollaron enfermedad de Bowen por lo tanto se ha propuesto una relación con éste factor.

La radiación UV favorece mecanismos inmunológicos supresores sobre la función de presentadores de antígenos como las células de Langerhans, permitiendo el flujo de células inflamatorias. Además, ocurre isomerización del ácido urocánico y producción de TNF-α e IL-10 por los queratinocitos, éste evento promueve el desarrollo de células Th2 e inhibición de células Th1, resultando en la supresión de la respuesta de hipersensibilidad por contacto. La IL-12 y el IFN-gamma producidopor las células Th1 y otras células inflamatorias favorecen la respuesta tipo Th1 e inhiben a las células Th2, mientras que IL-4 e IL-10 producidas por las células Th2 y queratinocitos favorecen la respuesta tipo Th2 que tienen efectos negativos en las células Th1. [5,15,23]

Inmunosupresión:

Existen un número pequeño de casos notificados de enfermedad de Bowen asociados con inmunosupresión, incluyendo pacientes con SIDA , así como pacientes post transplantados de riñón, un estudio demostró que el 23% de los cáncer de piel en éstos pacientes fue enfermedad de Bowen, aunque no se ha demostrado una asociación clara entre estas patologías, esto nos sugiere educar a los pacientes inmunodeprimidos sobre los riesgos a la exposición solar . [15, 24,25]

Viral:

Numerosos agentes virales se han implicado en el desarrollo de la enfermedad de Bowen, el más estudiado es el virus del papiloma humano(VPH) ,especialmente el VPH 16 que se ha detectado en 20-30% de las lesiones anogenitales,[27,28] la influencia de este agente viral podría explicar la presencia de enfermedad de Bowen en áreas no expuestas al sol como palmas, plantas y mucosas, aunque otros estudios reportan presencia del VPH en menor porcentaje e incluso ausencia del virus.[29,30] El Herpes virus tipo 8 también se ha reportado en la enfermedad de Bowen hasta en dos tercios de las lesiones. [31, 32,33]

El ADN del VPH también se ha aislado en pacientes con enfermedad de Bowen con lesiones extragenitales , un estudio con 28 pacientes, demostró con pruebas de hibridación in situ , la presencia de VPH en ocho de 28 pacientes (29%), todos tenían VPH 16/18 y dos de ellos también VPH 31/33/51. Se debe tomar en cuenta que en este estudio había una proporción mayor de lesiones en las manos y pies (ocho de 28 casos), lo que concluyo en 50% casos positivos .[34]

Otro estudio de VPH en enfermedad de Bowen extragenital detectó ADN de VPH en 58% de 69 muestras de 50 pacientes, el porcentaje de detección de VPH fue similar en zonas expuestas (55%) y no expuestas (65%), así como entre los pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes. [35]

Un estudio de la actividad de proliferación celular entre muestras de VPH positivas y negativas de pacientes con enfermedad de Bowen mostraron

resultados similares en cada uno de los casos, lo que sugiere que la infección por VPH por sí sola, no induce proliferación celular en las lesiones.[36]

El VPH 16 se ha encontrado en hasta 60% de las lesiones palmoplantares y periungueales.[37]

Otros agentes etiológicos

La radiación ionizante se ha mencionado como causa de enfermedad de Bowen, así como las cicatrices crónicas y piel con traumatismos constantes.

La patogénesis se desconoce, se ha propuesto que la vascularización deficiente de las lesiones conduce a ulceración e infección de la piel afectada, liberando citocinas que actúan como pro carcinógenos.

La presencia de lesiones como las queratosis seborreicas, poroqueratosis de Mibelli, nevo de Becker ,dermatosis crónicas como lupus discoide crónico también se han asociado. [7, 42,43]

DIAGNOSTICO

Principalmente es clínico, se debe de sospechar la enfermedad en presencia de una placa crónica persistente, en particular si el tratamiento no es efectivo, pero es indispensable la confirmación por estudio histopatológico.

DERMATOSCOPIA

La dermatoscopía no sólo mejora la precisión diagnóstica en las lesiones pigmentadas de la piel, también es útil en la evaluación de lesiones no pigmentadas, ya que permite el reconocimiento de estructuras vasculares que no son visibles a simple vista.

El examen dermatoscópico en la enfermedad de Bowen en general presenta lesiones no pigmentadas, se pueden observar glóbulos de color café con distribución en parches irregulares (85%), pigmentación marrón homogénea (62%), vasos glomerulares (77%) y una superficie escamosa (69%) ; existen reportes de enfermedad de Bowen variedad pigmentada donde se distinguen áreas poco estructuradas de color marrón e hipopigmentadas cuando se asocian con otra estructura, como puntos(círculos) y vasos. Los puntos color marrón o gris, dispuestos en patrón lineal se observan en 21.2% de los casos , en 67.3% de los casos se identificaron "vasos en espiral". En 11.5% de los casos se observaron vasos en disposición lineal, los cuales son más específicos para sustentar el diagnóstico. [41]

Stante publicó un informe sobre la enfermedad de Bowen pigmentada que mostró red pigmentada atípica y un pigmento oscuro no específico, que es un imitador de otras patologías como queratosis seborreicas, poroma ecrino pigmentado y melanoma maligno. [7,41-45]

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Por sus características clínicas se debe diferenciar de psoriasis, dermatitis numular, queratosis actínicas y carcinoma basocelular superficial y hasta de melanoma en el caso de enfermedad de Bowen pigmentada.

ASOCIACIÓN CON NEOPLASIA MALIGNA INTERNA

La relación aparente entre la enfermedad de Bowen y la presencia de malignidad Graham y Hewling lo reportaron por primera vez en 1959. [46] Varios estudios posteriormente apoyaron esta asociación.[47-49]Gran controversia rodea a si la enfermedad de Bowen se asocia con la presencia de otros procesos malignos, los primeros reportes referían un porcentaje entre 15-70% de los casos secundaria a la ingestión de arsénico.

Lesiones múltiples de enfermedad de Bowen se han asociado a mayor riesgo de padecer alguna neoplasia, sin embargo esto no se comprobó del todo. [50-51]

En 1989 se realizó un meta-análisis de 12 estudios, el cual reportó que no hay diferencias significativas en la asociación [52.] En 1999 otro estudio con 1147pacientescon enfermedad de Bowen en Dinamarca, encontró que la incidencia de neoplasia interna maligna en pacientes con enfermedad de Bowen se aumentó ligeramente ya que se encontraron 115 casos vs103 casos que se esperaban, sin embargo la relación no tienen valor estadísticamente significativo.

Existe varios artículos acerca de éste tema pero la mayoría no cuenta con pruebas suficientes que justifiquen el realizar de forma rutinaria la búsqueda de

malignidad interna en pacientes con enfermedad de Bowen, se reporta con un grado de recomendación E. En la actualidad, la enfermedad de Bowen no se cree que sea una enfermedad paraneoplásica.[52-55]

ASOCIACIÓN CON MALIGNIDAD PIEL

Se reportó una asociación entre 30-50% de pacientes con enfermedad de Bowen que presentaron antes o posterior al diagnóstico, alguna neoplasia en la piel principalmente carcinoma de células basales. [53]

El riesgo de padecer algún cáncer de piel no melanoma después de tener enfermedad de Bowen es similar al riesgo de la poblacióngeneral.[8, 56,57]

PRONOSTICO

Para la mayoría de los pacientes con enfermedad de Bowen, el pronóstico es favorable, se considera bueno para la vida. Se han documentado algunos casos poco frecuentes de regresión parcial de la lesión y un caso de regresión total. La mayoría de los estudios reportan un riesgo de progresión a carcinoma espinocelular invasivo en 3-5%, de acuerdo con una serie de casos retrospectivos un tercio de estos casos hace metástasis.

El riesgo de carcinoma invasor se estima que es mayor para la enfermedad de Bowen genital o eritroplasia de Queyrat y se eleva hasta 10% .[15]

Cuando la invasión se presenta, la diferenciación puede ser ecrina o sebácea y el pronóstico depende del grado de invasión al momento del diagnóstico. Se ha

propuesto la medición de IL-8 como un marcador de progresión maligna, ya que la síntesis de IL-8 se pierde en las células malignas, disminuyendo así su inmunoreactividad.

TRATAMIENTO

En la selección del tratamiento debe tomarse en cuenta la topografía de la lesión, tamaño, cicatrización, número de lesiones, la disponibilidad de la terapia, la experiencia del médico y la histología de las lesiones para descartar invasión.

Factores como la edad del paciente, su estado inmunológico, medicación concomitante, comorbilidades y los resultado cosméticos que espera .[58]

Escisión

En estudios retrospectivos las tasas de recurrencia posterior a escisión osciló entre 4.6% hasta 19% [46] Se reportan otras tasas de recurrencia que se elevan hasta 28% con un seguimiento a 5 años, son pacientes con enfermedad de Bowen en diferentes sitios del cuerpo, con etiologías variables y tamaño de la lesión distintos. [58].

El tratamiento para enfermedad de Bowen en la región perianal es la escisión quirúrgica amplia, éste tratamiento ha sido recomendado como tratamiento de elección. [59]

Un estudio retrospectivo de 47 casos reportó una tasa de recurrencia con resección amplia de 23%, con escisión local 53% y 80% para la terapia con láser.[60]

Las mayores tasas de curación de enfermedad de Bowen son con cirugía micrográfica de Mohs que se realiza en sitios anatómicos donde la preservación de tejido es importante por ejemplo, los dedos, uñas, pene. [61]

En conclusión, la extirpación quirúrgica es el tratamiento ideal, especialmente para las lesiones pequeñas, únicas, con localización en dedos y región perianal.

Una de las ventajas principales es la obtención del tejido para la realización de la biopsia y así corroborar que los márgenes de resección están libres. Sus limitaciones posibles son cosméticas.

Curetaje con electrofulguración

Con estos procedimientos se han reportado tasas de curación y recurrencia distintas, debido al equipo utilizado y la habilidad del clínico.

Las tasas de curación varían de 81-93% para curetaje y hasta 98% con curetaje y electrofulguración con un seguimiento de 2.5-4 años.[62]

En un estudio comparativo de seguimiento a 2 años, hubo una recurrencia con curetaje y electrofulguración en 4 de 44 pacientes, con este procedimiento los pacientes presentaron una mejor cicatrización, más rápida, menos dolorosa y con menos complicaciones.[63]

En conclusión el curetaje con electrofulguración han demostrado ser una técnica segura y eficaz, con costos bajos.

Es otro tratamiento útil que se ha empleado en estos pacientes, los regímenes de tratamiento son variables y mientras algunos autores proponen el uso de crioterapia sola, otros enfatizan el empleo combinado con curetaje. [63]

El ciclo de congelamiento es muy importante en la respuesta terapéutica, se ha observado que existe una alta tasa de recurrencias cuando se emplean congelaciones de corta duración mientras que con congelaciones de amplia duración disminuye la tasa de recurrencia, pero esto conlleva mayores efectos secundarios como dolor, eritema e hipopigmentación residual.[58,64]

En estudios comparativos la crioterapia demostró tasas de curación del 50-100% con dos o tres ciclos de 20 segundos de congelación-descongelación con una tasa de recurrencia del 10% con seguimiento a 12 meses y hasta 36% a los 24 meses.[58,63]

La cicatrización del tratamiento con crioterapia fue más rápida en comparación con radioterapia, pero más lenta que el curetaje- electrofulguración , sin embargo comparando terapia fotodinámica posterior a crioterapia , se reportó que el 25% los pacientes presentaron ulceración posterior a la aplicación del nitrógeno líquido, además de tasas de curación mayores únicamente con la aplicación de terapia fotodinámica.[65,66]

Se puede utilizar la combinación de crioterapia intermitente antes y después de la aplicación de 5 fluoracilo durante 4 semanas sin tener recurrencias .12

La crioterapia tiene resultados satisfactorios y costos bajos en el tratamiento de la enfermedad de Bowen, especialmente para lesiones únicas y pequeñas sin embargo tiene el riesgo de efectos secundarios como dolor, eritema, ardor, hipo o hiperpigmentación residual que limitan su aplicación apacientes con lesiones múltiples.

Radioterapia

Diferentes técnicas de radioterapia como la radiación dirigida, rayos Grenz, y radioterapia en parches se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Bowen, con tasas de curación entre 94-100% .[58, 67,68]

En la enfermedad de Bowen existen áreas de baja respuesta a la radioterapia, como la pierna en el tercio inferior, por lo que éste tratamiento debe ser evitado en ésta área, se reportan tasas de curación de 20-25% de las lesiones tratadas; [69] además de efectos secundarios importantes como necrosis del cartílago y hueso con tratamiento hipofraccionado en ésta topografía.[67]

La radioterapia con parches se utiliza para evitar los efectos adversos sobre la piel , con ésta técnica posterior a cinco meses de tratamiento se reportó curación sin recurrencias 24 meses después, el resultado funcional y estético fue adecuado con algunos efectos secundarios como descamación, eritema y erosiones leves.[68]

Para pacientes con enfermedad de Bowen en la región anal y perianal la radioterapia se ha utilizado, sólo cuando otro tipo de tratamientos como la cirugía es poco viable por la dificultad técnica o por las comorbilidades de los pacientes, sin embargo no existen más estudios que apoyen este tratamiento. [67,70]

Terapia Fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) se basa en la combinación de luz con productos fotosensibles en presencia de oxígeno, la energía de los fotones es absorbida por las porfirinas y transferida a moléculas de oxígeno circundante, la formación de especies reactivas de oxígeno , librera radicales libres dando como resultado apoptosis .[71]

Para realizar la terapia fotodinámica se utilizan foto-sensibilizadores tópicos como el ácido 5 aminolevulínico (ALA) y el metil aminolevulinato (MAL).Posterior a la aplicación tópica en las lesiones malignas el ALA y MAL se transforman en porfirinas fotoactivas como la protoporfirina IX, que tienen mayor selectividad en lesiones neoplásicas en especial el MAL.[72,73]Para la producción y acumulación de estas porfirinas fotoactivas es necesario un período de tiempo de 3 horas para MAL y 4 para ALA , algunos autores refieren hasta 18 horas para la activación de la luz.[74] Las fuentes de luz utilizadas son azul visible (405 nm), luz verde (540 nm) y roja (630 nm).

La TFD-MAL está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Bowen en 22 países europeos, tiene como ventaja la ausencia de captación sistémica. En estudios comparativos se reportó que la luz roja fue más efectiva que la luz verde para TFD- ALA con una curación inicial del 94% Vs 72%, y a los doce meses de seguimiento de 88% vs 48%.[66]

Existen múltiples estudios que reportan buenos resultados con la TFD-MAL en enfermedad de Bowen, con tasas iniciales de curación del 88-100%, con tasas de recurrencia a los 12 meses del 15% y del 0-12% para TFD-ALA. [75]

Existen pocos reportes de tasas de curación a largo plazo, en un estudio de seguimiento a 5 años se reportó recurrencia en 5% de los pacientes tratados con cirugía, 6% con radioterapia, 14% para el 5-FU, 19% para curetaje y 34% para la crioterapia.[56] En un estudio de seguimiento a 64 meses con TFD se reportó una recurrencia del 17%.[76]

El estudio más grande, es un estudio controlado, multicéntrico, aleatorizado,que compara TFD-MAL y placebo. Reportan una tasa inicial de curación 93% para TFD-MAL Vs 21% con placebo-TFD , a los 24 meses de seguimiento la tasa de curación fue de 68% Vs 11% con placebo-TFD , además refiere que los pacientes estuvieron satisfechos con los resultados cosméticos a los 3 meses en 89% y a los 12 meses en 97% y con buena tolerancia al tratamiento.[77] Otros estudios han comparado la TFD–ALA con 5-FU , crioterapia y la eficacia de la TFD fue superior , con menos efectos adversos , menos dolor [63,66,75]

En pacientes con enfermedad de Bowen en la región anogenital se reportaron dos casos que posterior al tratamiento con TFD presentaron progresión a carcinoma espino celular invasivo.[58]

En pacientes post trasplantados - inmunosuprimidos se realizó un estudio comparativo de seguimiento a 6 meses con TFD-MAL y 5-FU, el cual reportó una tasa de curación completa del 89% con la TFD y del 13% con 5-FU. [78]

La terapia fotodinámica en la enfermedad de Bowen es una buena opción terapéutica con alta eficacia y buenos resultados estéticos, es una técnica no invasiva que puede utilizarse en pacientes que presenten afectación de áreas con poca respuesta , lesiones grandes o múltiples , pacientes con comorbilidades y pacientes postransplantados inmunosuprimidos .Los efectos secundarios más

comunes son quemaduras leves ,ardor, prurito ; efectos menos comunes son exulceraciones úlceras, ampollas, pústulas, descamación, hiper o hipopigmentación .[79]

Láser Co2, Argón, Nd Yag

Los láseres han sido empleados en tratamiento de la enfermedad de Bowen, especialmente en lesiones localizadas en sitios de difícil tratamiento como los dedos. Los resultados se consideran buenos.

La respuesta completa de la enfermedad de Bowen en dedos tratada con láser CO_2es buena , se reportó sin recurrencia a los 7.7 años de seguimiento , con resultados funcionales y estéticos adecuados , sin embargo se han reportado recurrencias en las lesiones digitales y progresión a carcinoma espino celular invasor en lesiones en pierna después de curación a los 2-6 meses . [80, 81,82]

En lesiones genitales también se ha reportado respuesta completa con el tratamiento de láser argón, CO_2y NdYAG, otros artículos reportan una tasa de recurrencia del 26%. [58]

Para pacientes con enfermedad de Bowen perianal los resultados de la terapia con láser de argón son pobres, sin embargo existe un reporte de tratamiento con láser Argón con curación de la enfermedad sin recidiva en los primeros 14 meses. [58, 83]

Diclofenaco

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo de forma no selectiva a la ciclooxigenasa y por ende a los productos del metabolismo del ácido araquidónico. Existen estímulos de crecimiento en las células epiteliales secundarias a los metabolitos del ácido araquidónico, por lo que estas sustancias se han asociado a la inducción del crecimiento de tumores inhibiendo la apoptosis, la vigilancia inmunológica y estimulando la angiogénesis.[84, 85]

El diclofenaco en gel al 3% ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de queratosis actínicas y posteriormente se ha utilizado en la enfermedad de Bowen. Se reportan tratamientos con diclofenaco gel al 3% aplicado dos veces al día por 80-90 días con curación clínica e histológica.[86]

Otros autores reportan el uso de diclofenaco gel 3% una vez al día durante 8 semanas, con buena tolerancia,efectos secundarios mínimos a la sexta semana (inflamación leve, prurito y piel seca), con curación clínica e histológica 4 semanas después de finalizar el tratamiento .[87]

Sin embargo, aunque estos datos son prometedores falta realizar más estudios para determinar el régimen óptimo de administración y determinar la tasa de recurrencia a largo plazo.

5 Fluoracilo

El 5-fluoracilo (5-FU) es un antimetabolito que se encarga de bloquear la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico para convertirlo en ácido timidílico

mediante la inhibición de la timidina en la fase S del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de DNA y RNA , provocando apoptosis.

El tratamiento con 5-FU tiene diferentes pautas de administración así como de concentraciones, por lo tanto existen tasas de curación con rangos muy amplios. De forma comercial se utiliza la concentración al 5%, aplicado una o dos veces al día por periodos de tiempo variables desde 1 semana hasta 2 meses o más.

La mayoría de los estudios reporta su uso dos veces al día, por un período de tratamiento de 8 semanas, con tasas de curación de 92%. Terapias en pulsos con 5-FU se han reportado con evidencia limitada[56,88]

Se realizó un ensayo aleatorizado en pacientes con enfermedad de Bowen comparando la TFD y el 5-FU, se indicó 1 o 2 ciclos de TFD y una aplicación diaria de 5-FU durante 1 semana y posteriormente dos veces al día durante 2-4 semanas, se informó una curación con TFD del 88% y 67% para 5-FU , se realizó seguimiento a 12 meses y se reportó una curación del 82% con TFD y 48% con 5-FU. [75]

El aumento en la eficacia del 5-FU se realiza combinándolo con otras modalidades terapéuticas como aplicación oclusiva , iontoforesis, tratamiento previo con láser ErbiumYAG , crioterapia, imiquimod y acitretina con un incremento en la tasa de curación de 96.2%.[89-93]

La terapia con 5-FU puede producir inflamación local exulceraciones y ulceraciones que puede durar varias semanas.

Imiquimod

El Imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria tópica que está aprobado para el tratamiento de las verrugas ano-genitales, queratosis actínicas y carcinoma de células basales superficial.

Estructura química

El imiquimod, es una amina imidazoquinolona heterocíclica (1(2 metilpropilo)-1H imidazo [4-5c quinolina-4amino], es un modificador de la respuesta inmune con potentes efectos antivirales , antitumorales tanto in vivo como in vitro , es un sólido cristalino, inodoro, blanco o transparente , estable , prácticamente insoluble en sistemas acuosos y en la mayoría de los solventes orgánicos. Se comercializa en crema 5%, cada gramo contiene 50mg de imiquimod en un base blanquecina evanescente, la cual se compone de ácido isoesteárico , alcohol cetilíco, estearílico, vaselina blanca , polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerina, goma de xantano , agua purificada , metilparabeno y propilparabeno.

Farmacocinética

El imiquimod tiene efectos sobre la inmunidad innata y adquirida, en particular la inmunidad mediada por células ,estos efectos se logran a través de su capacidad para inducir la producción de citocinas, con lo cual estimula a las células T. Las células de la respuesta inmune reconocen a los patógenos a través de

receptores tipo umbral o toll-likereceptors (TLRs) los cuales se han identificado del 1 al 10. El imiquimod actúa a través del TLR-7 y estimula la síntesis rápida y la liberación de citocinas desde monocitos, macrófagos y células dendríticas, es la primera molécula capaz de actuar en estos receptores.[94.95]

In vitro el imiquimod incrementa la producción de citocinas, incluyendo interferón alfa (INF-α), interleucina (IL) 1, IL6, IL12 desde los monocitos en sangre periférica. Posterior a la aplicaión tópica de imiquimod en la piel de los ratones, se observó un incremento en los niveles de INF-α y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) en el sitio de aplicación. Citocinas como la IL8, proteína inflamatoria de los macrófagos (PIM)Iα y Iβ, así como proteína quimiotáctica para macrófagos I , también aumentan con la aplicación de imiquimod. Estas citocinas producidas en la piel atraen las células del sistema inmune al sitio de la lesión.

Otras vías del sistema inmune que aumentan en respuesta al imiquimod, son la estimulación de las células asesinas naturales (NK), activación de macrófagos para producir óxido nítrico, citocinas e inducción de linfocitos B para su proliferación y diferenciación.Las células de Langerhans aumentan su migración a los ganglios linfáticos regionales, aumentando la presentación de antígenos a las células T.[95,96]

La Actividad antitumoral del imiquimod se ha relacionado con el efecto de liberación del IFN-α. La inmunidad celular también es importante para la actividad antitumoral, los linfocitos T citotóxicos requieren de linfocitos T cooperadores (Th) tanto Th1 como Th2, los cuales liberan distintas citocinas. El imiquimod activa los

Th1 de forma indirecta a través del IFN-α, el cual provoca que los linfocitos T CD4 produzcan el receptor IL12β2, la expresión de éste receptor aumenta la respuesta de las células T a los niveles de IL12, la cual se halla elevada por efectos directos del imiquimod, estas células posteriormente aumentan la producción de IFN-ɣ, el cual estimula a los linfocitos T citotóxicos, responsables de la muerte de células virales y tumorales. Estos linfocitos T citotóxicos también proveen memoria inmunológica, para protección contra el mismo virus o tumor. Por otra parte se ha demostrado que el imiquimod inhibe la producción de células T cooperadoras tipo Th e IL5 , por lo que teóricamente se ha propuesto que es útil en dermatitis atópica.[95,99] También se ha reportado que el imiquimod de manera directa induce apoptosis en líneas celulares de carcinomas epidermoides, independientemente de la respuesta inflamatoria , la reacción apoptótica es secundaria a una translocación de la proteína citosólica de membrana mitocondrial citocromo C por medio del Bcl2. En el tratamiento del carcinoma basocelular con imiquimod los niveles de Bcl-2 disminuyen y presentan una tasa mayor de apoptosis de los queratinocitos .[100]

Farmacodinamia

Cuando se administra por vía oral o parenteral en modelos animales a dosis de 3mg/kg las concentraciones del fármaco activo alcanzadas producen efectos similares a los obtenidos cuando se administra tópicamente.

Menos del 1% del fármaco se absorbe por la circulación sistémica cuando se administra tópicamente, por lo cual se prefiere esta vía de administración.[95, 100]

En un estudio con 16 pacientes con enfermedad de Bowen tratados con imiquimod, la proporción de linfocitos CD4/CD8 en pre y post tratamiento en las biopsias reporto proporciones de 2:1 a 1:2.2 lo que indica un reclutamiento de linfocitos T CD8 en las lesiones. En este estudio los 16 pacientes presentaban lesiones en las extremidades principalmente en piernas, con un diámetro entre 1.5-4 cm, se les indicó un régimen de aplicación una vez al día por 16 semanas, se reportó una tasa de curación clínica e histológica del 93%. Los efectos secundarios se presentaron en 15 de los 16 pacientes, por lo que en 6 pacientes se detuvo el tratamiento después de 4-8 semanas por la presencia de erosiones superficiales, sangrado y costras, con mejoría de estas a las 6 semanas. En otros 4 pacientes el sitio de tratamiento curó sin ninguna complicación en las 16 semanas, en otros 3pacientes se suspendió el tratamiento entre los 6- 13 días por las reacciones locales, a estos pacientes de les dieron períodos de descanso y completaron su esquema sin complicaciones. En la mayoría de los pacientes la piel sana alrededor de las lesiones no se vio afectada, pero en los pacientes con daño solar crónico se observaron inflamaciones satélites.[101]

Otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado en 14 pacientes con trasplante renal a los que se les aplico imiquimod crema al 5%, 3 veces por semana durante 16 semanas, presentaron una reducción de la atipia celular en 7 de los 14 casos y del grupo placebo en 1 de 6 casos.[102]

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con 15 pacientes a los que se les administro placebo comparado con imiquimod crema al 5% todos los días durante 16 semanas, reportaron que en el grupo de imiquimod el 75% de las lesiones curaron y en el grupo placebo ninguno, no se reportaron recurrencias durante 9 meses de seguimiento .Los efectos secundarios que se reportaron a nivel local fueron ardor leve ,edema, exulceraciones leves.[103]

Otra serie con 3 pacientes tratados con imiquimod en crema al 5%, aplicado de manera oclusiva reportó una reducción del 30% en la duración del tratamiento, pero con efectos secundarios sistémicos como fiebre, síntomas de gripe, y depresión.[104]

El imiquimod en crema al 5% también se ha utilizado en combinación con 5-FU en pacientes con trasplante renal con 100% de curación clínica con seguimiento de 3-15 meses. [105] Otra combinación reportada es con el sulindaco un COX-2, se aplicó en pacientes inmunosuprimidos con leucemia linfocítica crónica con 100% de curación de la lesión con seguimiento de 3-14 meses. [106]Se han reportado regímenes alternativos de aplicación con imiquimod crema al 5% , 2 a 3 veces por semana durante 6 semanas, con una curación clínica reportada del 87%. [107] Así como la aplicación cíclica de imiquimod en crema al 5% 3 veces por semana por 3 semanas con períodos de descanso de 4 semanas, el segundo ciclo se da solo si es necesario es decir sólo si no hay curación clínica, con buenas tasas de curación y una disminución significativa de los efectos adversos.[108]

Se han publicado múltiples estudios de pacientes con eritroplasia de Queyrat y lesiones faciales (párpados)con curación clínica y resultados cosméticos adecuados , solo en 2 casos se presentó carcinoma espinocelular invasor .[109-112]

Mutagenicidad y teratogenicidad

El uso tópico en lactantes y en niños parece seguro, carece de efectos mutágenos y teratógenos, en estudios realizados en animales de laboratorio sólo se observó disminución en el peso de las crías y retardo de la osificación, por lo que en el embarazo se ha clasificado como una fármaco categoría B.

En conclusión el imiquimod crema al 5% es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Bowen, es una buena alternativa de tratamiento para pacientes que presentan lesiones en sitios anatómicos donde no es posible realizar otras opciones terapéuticas como la cirugía.

Sin embargo se necesitan estudios más grandes, aleatorizados y con seguimiento a largo plazo para verificar los resultados mencionados anteriormente, es necesario diseñar esquemas de tratamiento óptimos para conocer la duración y el número de aplicaciones ideales que proporcionen tratamientos con alta eficacia y con disminución de los efectos adversos.

OTRAS TERAPIAS

Otras terapias menos comunes que también se han utilizado para tratar la enfermedad de Bowen son la aplicación de calor o hipertermia local, realizada con empaques calientes sobre las lesiones, ejerciendo presión sobre estas, se reporta una desaparición clínica completa en seis de ocho pacientes , pero con curación histológica en tres de los ocho casos .[113]

Otro estudio con 2 pacientes reporto que posterior a 10 meses de tratamiento con acitretina uno de los dos pacientes presentó un 90% de curación de las lesiones múltiples.[114]

La combinación de interferón-α e isotretinoina oral en un paciente con lesiones múltiples llevo a la curación histológica de la mayoría de las lesiones, con remisión sostenida hasta por 15 meses después de suspender el tratamiento.[115]

Se reporta el uso de bleomicina tópica e intralesional combinada con nitrógeno líquido en un paciente con lesiones múltiples, tratado durante 3 meses sin recurrencia a los 15 meses de seguimiento.[116,117]

SEGUIMIENTO

Actualmente se recomienda un seguimiento a los 3 meses después del tratamiento definitivo para confirmar que no existan lesiones nuevas, posteriormente a los 6 meses y después una cita anual por 5 años, sin embargo dependerá del número de lesiones o si se presentan recurrencias , la necesidad de una vigilancia más estrecha.

II. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Tesis "Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en enfermedad de Bowen"

Es un estudio prospectivo, longitudinal y experimental. La muestra la constituyeron 12 pacientes según la media encontrada en el centro dermatológico

Pascua (CDP) en 2003, se consideraron 2 grupos de estudio, uno de 6 pacientes para el grupo de estudio y 6 para el grupo testigo.

Se reclutaron pacientes con enfermedad de Bowen diagnosticada clínica e histológicamenteEl grupo de estudio lo constituyeron pacientes a los cuales se les aplico tópicamente imiquimod en crema al 5% durante 8 semanas y al grupo testigo se les aplico imiquimod en crema al 5% por 12 semanas. Los pacientes se eligieron en igual número y de forma aleatoria para los grupos estudio y testigo.

La aplicación del medicamento se realizó diariamente sobre la lesión (en capa fina y frotando hasta obtener la desaparición de la crema , posteriormente se ocluyo con tela adhesiva o plástico) una vez al día , durante 8 y 12 semanas según el grupo asignado. El medicamento permaneció 8 horas en el sitio de la lesión, posteriormente se retiró mediante lavado con agua y jabón, dejando el área sin ningún medicamento por 16 horas continuas.

Según las especificaciones del laboratorio 250mg de crema cubren 20 cm^2, por lo cual por cada cm^2 que midió la lesión se requirieron 12.5mg de la crema (0.625mg de imiquimod) con un total aproximado de 700mg de crema para los pacientes tratados por 8 semanas y 1050mg para los pacientes tratados por 12 semanas. Cada dos semanas se entregaba medicamento suficiente y se efectuaba la revisión de los pacientes, evaluando los efectos secundarios en el sitio de aplicación.

Evaluación del tratamiento

Seis semanas después de terminado el tratamiento se realizó una biopsia en huso de control , junto a la zona de la primera biopsia, para evaluar el estado histológico de las lesiones, las cuales se calificaron como libres de tumor o con enfermedad de Bowen. Posterior a la biopsia pos tratamiento aquellos pacientes que no presentaron curación histológica fueron sometidos a tratamiento quirúrgico de la lesión posterior a 4 semanas

Resultados

Se incluyeron 15 pacientes todos concluyeron el estudio, 13(86%) pacientes presentaron una lesión , 1 paciente (7%) presentó dos lesiones y 1paciente (7%) presento 3 lesiones , haciendo un total de 18 lesiones a estudiar, 9 en el grupo de estudio de 8semanas y 9 en el grupo testigo 12 semanas

De los 15 pacientes, 10 fueron de sexo femenino (67%) y 5 masculino (33%).Con un rango de edad de 55-90 años con un promedio de 74.4 años.La topografía más frecuente fue tronco en 8 pacientes (44.44%), 5 pacientes (27.77%) en cabeza, y en 5 pacientes (27.77%) extremidades.

Esto es 3 (16.66%) en cara posterior de tórax , 3 (16.66%) en tronco anterior , 2 (11.11%) en muslo y los 10 tumores restantes (55.55%) en piel cabelluda , región retroauricular , pabellón auricular , dorso de nariz , mejillas , cara anterior de tórax , glúteo , meñique , región pretibial y dorso de pie.

En cuanto al tamaño de los tumores tratados, en 13 pacientes (72%) el tamaño fue de 0.50 a 3.49cm^2, en 3 pacientes (16.66%) fue de 3.5-6.49 cm^{2,} mientras que 1 paciente (5.55%) la superficie fue de 6.5-9.49 cm^2 y en otro paciente (5.55%) fue de 12.5-15.49 cm^2 , siendo el área promedio de 3.43 cm^2 con un rango de 0.54ª 14.4 cm$^{2.}$

Según el tiempo de evolución 1 paciente refirió menos de un año de evolución , 3 pacientes refirieron un año de evolución, 3 pacientes 2 años de evolución, 3 pacientes 3 años de evolución , 2 pacientes 4 años, 5 pacientes 10 años de evolución 1 paciente refirió 15 años de evolución de las lesiones con un tiempo promedio de evolución de 5 años.

Se incluyeron 9 pacientes en el grupo de estudio (GE) de 8 semanas de tratamiento y 6 pacientes en el grupo testigo (GT) 12 semanas de tratamiento , esto debido a que los pacientes con dos y tres lesiones pertenecieron a este último grupo, logrando un apareamiento en el número de lesiones en cada grupo.

En cuanto a la topografía de las lesiones en el GE fueron : 2 (22.2%) en cara posterior de tórax , región retroauricular , dorso de la nariz , mejilla, abdomen , meñique , cara dorsal del pie. En el GT 2(22.2%) en abdomen , 2 (22.22%) en muslo , piel cabelluda, pabellón auricular , cara posterior de tórax , una en cara anterior de tórax y una en glúteo.

En cuanto a la superficie tumoral por grupo, el promedio de área en el grupo estudio fue de 3 cm^2 con un rango comprendido de 0.54-7.28 $cm^{2.}$ En el grupo testigo el promedio de área fue de 4 cm^2 con un rango de 1.2-14.4 cm^2

Efectos adversos locales

En ambos grupos la presencia de eritema fue similar, en ninguno de los pacientes se descontinuó el tratamiento por esta causa. En ambos grupos el eritema desapareció 2-4 semanas después de suspender el tratamiento.

En relación a la presencia de edema se encontró en 3 pacientes del GE siendo leve en dos pacientes y moderado en uno durante la semana 2 a 10. En el GT se encontró edema en 2 pacientes durante las semanas 2, 4,6.

La presencia de costras en el GE fue en 6 pacientes, persistiendo en un paciente hasta la semana 14. En el GT se observaron 3 pacientes con persistencia de las costras hasta la semana 14. Ningún paciente ameritó suspensión del tratamiento a pesar de haber sido severo en 2 pacientes, 1 del GE y 1 del GT.

Se observó la presencia de exulceraciones en ambos grupos, en el GE hubo 4 pacientes en la semana 2, disminuyendo hasta desaparecer a la semana 10, en el GT apareció en un solo paciente, desapareciendo a la semana 8. En todos los pacientes fue tolerado.

En ambos grupos se evalúo la presencia de úlceras , encontrándose solo un paciente del GE en la semana 6 de evaluación, con resolución de la misma a

pesar de continuar la aplicación del tratamiento, en ninguno de los pacientes del GT se observó ulceración.

En cuanto a la presencia de vesículas en el GE ninguno de los pacientes las presento, mientras en el GT se observó en 3 pacientes, siendo leve en uno de ellos y moderado en dos, desapareciendo a la semana 8 de tratamiento.

En ambos grupos se evaluó la presencia de induración, sin embargo este no se presentó en ninguno de los pacientes.

Tres pacientes en el GE presentaron dolor durante el tratamiento siendo este de intensidad leve en dos pacientes y moderado en un paciente , persistiendo en dos pacientes de la semana 2-6 y hasta la semana 10 en un paciente. En el GT se presentó dolor en 3 pacientes durante la segunda semana de tratamiento , en la semana 4 el dolor se reportó como moderado en 1 paciente y severo en un paciente más, éste disminuyo a la semana 6 y 8, estando ausente para la semana 10 en todos los pacientes de este grupo.

En los pacientes del GE 6 presentaron ardor leve en la semana 2 de tratamiento , a la semana 4 sólo 5 pacientes persistían con el síntoma , disminuyendo a 4 pacientes a la semana 6 de tratamiento, para la semana 8 en 2 pacientes continuaba siendo leve, y en los otros dos se refirió como de intensidad moderada , para la semana 10 de tratamiento sólo un paciente refirió persistencia de ardor de moderada intensidad , sin embargo para la semana 12 había desaparecido en todos los pacientes. En el GT se reportó ardor en 4 pacientes , intensidad leve en tres y severo en uno de los pacientes en

la semana 2 , en la semana 4 un paciente presentó ardor leve y 3 ardor moderado , en la semana 6 los 4 pacientes presentaron disminución de la intensidad , para la semana 8 solo persistía en dos pacientes , estando ausente en todos los pacientes a la semana 10. En ambos grupos se presentó ardor desapareciendo a las semanas 8 y 10, ninguno de los pacientes ameritó suspensión del tratamiento.

También se evaluó la presencia de prurito, reportándose en 6 pacientes en el GE , para la segunda semana , 4 pacientes refirieron prurito leve, en la cuarta semana, 1 paciente más refirió prurito a la sexta semana, el síntoma se presentó en 6 pacientes , leve en 3 y moderado en los 3 restantes, aumentando de intensidad para la octava semana, siendo leve en 3 pacientes y moderado en tres pacientes , 2 semanas después de suspender el tratamiento (semana 10) 4 pacientes persistían con prurito, y este persistió en un paciente con intensidad leve hasta la semana 14. En los pacientes del GT a la segunda semana de tratamiento se observó prurito leve en 5 pacientes, moderado en un paciente y severo en un paciente , para la semana 4 de tratamiento el prurito persistió de intensidad leve en 5 pacientes y moderado en 2 pacientes, para la sexta semana 8 pacientes presentaron prurito leve el cual persistió en 6 pacientes para la semana 8 , en dos pacientes a las semana 10 y 12 , y en un paciente hasta la semana 14, a la semana 16 ningún paciente presentó prurito. Este síntoma se presentó en ambos grupos en la mayoría de los pacientes 66.66% GE y 88.88 GT respectivamente, a pesar de haber sido severo en un paciente del GT, el tratamiento fue tolerado y no se suspendió el tratamiento en ninguno de los

pacientes, disminuyendo de intensidad y desapareciendo entre la semana 2-6 después de suspender la aplicación del medicamento.

Efectos adversos sistémicos

Se evaluó la presencia de malestar general, este síntoma solo fue referido por un paciente del GT a la semana 2 de tratamiento con intensidad moderada, sin persistencia del mismo durante el tiempo restante del tratamiento, ningún otro paciente refirió malestar general.

Durante el tiempo de tratamiento se evaluó igualmente la presencia de cefalea, no obstante éste síntoma no se presentó en ninguno de los pacientes .

Otros efectos secundarios

Se encontró híper pigmentación en 5 (55.55%) de los pacientes del GE y 4 (44.44%) del grupo testigo. Dos pacientes (22.22%) del GT presentaron pápulas, estas no se observaron en ningún paciente del GE. Dos pacientes (22.22%) del GE presentaron escamas.

En un paciente del GE cuya lesión se localizaba en dorso nasal , presentó adenopatía cervical bilateral durante la semana 4 de tratamiento , desapareciendo a la sexta semana, esta manifestación no se observó en ningún otro paciente. Un paciente del GT refirió fiebre en la semana 2 de tratamiento sin causa aparente.

Curación de las lesiones

De los 18 tumores tratados se observó la curación clínica e histológica en 16 pacientes.De los 9 tumores tratados en el GE 8 obtuvieron la curación clínica y 8 la curación histológica, con persistencia del tumor en un paciente.En el GT la curación clínica e histológica se observó en 8 (88.88%) de los 9 tumores tratados. La curación clínica de las lesiones fue paralela a la curación histológica de ambos grupos.

Resultados estadísticos

El resultado indica que no existe fuerza de asociación entre la curación de la enfermedad con el tratamiento de 8 semanas , el estudio está dado al azar debido a que no existe diferencia en el uso de imiquimod por 8 semanas en comparación con el tratamiento por 12 semanas , no pudiendo establecer el impacto potencial como consecuencia a una muestra pequeña.

En el análisis estadístico de los efectos secundarios por el tipo de tratamiento del imiquimod se encontró que en la variable dolor el resultado del riesgo relativo es de RR= 3.50 es decir que los pacientes que reciben tratamiento con imiquimod por 8 semanas tienen 3 veces más riesgo de padecer dolor en relación a los tratados con imiquimod por 12 semanas. Respecto a fracción etiológica a expuestos F_{EE} = 72, que se interpreta como que si se tratara a los 12 pacientes con 12 semanas con imiquimod se reduce el dolor en un 72%. El tratamiento con imiquimod durante 8 semanas tiene más probabilidad de presentar dolor, ya que usándolo por 12 semanas el 28% de los pacientes no presentarán dolor.

En el análisis de ardor el resultado del riesgo relativo es de RR=0 es decir los |pacientes que tienen tratamiento con imiquimod por 8 semanas no tienen riesgo de padecer ardor en relación a los pacientes tratados por 12 semanas.

En el análisis de la variable de prurito el resultado de RR= 1.09 es decir que los pacientes que tienen tratamiento con imiquimod por 8 semanas no tienen riesgo de padecer prurito en relación a los pacientes tratados por 12 semanas. Con una F_{EE} =8.3 que se interpreta como que tratar a los pacientes con imiquimod por 8 semanas reduce el prurito en 8%. Con una significancia estadística X_{MN}=0.27 que rechaza la hipótesis nula de que los efectos secundarios al uso de Imiquimod en crema al 5% por 8 semanas son iguales que los tratados por 12 semanas. Los pacientes tratados por 8 semanas no presentarían prurito y los tratados por 12 semanas tendrían más probabilidad de presentar prurito durante el tratamiento.

En el análisis de malestar general el resultado de RR=0 muestra que los pacientes que tienen tratamiento con imiquimod por 8 semanas no tienen ningún riesgo de padecer de malestar general en relación a los pacientes tratados por 12 semanas. El resultado de la significancia estadística por la X_{MN} =7.93 que indica el rechazo de la hipótesis nula de los efectos secundarios al uso de imiquimod en crema al 5% por 8 semanas son iguales que en los tratados por 12 semanas. Refleja que los pacientes tratados por 8 semanas tienen menor probabilidad de presentar malestar general , sin embargo no existe diferencia significativa respecto al malestar general si se usara por 8 o 12 semanas.

En el análisis de la cefalea el RR=0 que se interpreta como que los pacientes que tienen tratamiento con imiquimod por 8 semanas no tienen riesgo de padecer cefalea en relación a los pacientes tratados por 12 semanas . En resultado de X_{MN} =0; que indica el rechazo de la hipótesis nula de que los efectos secundarios al uso de imiquimod en crema 5% por 8 semanas son iguales que en los tratados por 12 semanas , esto refleja que no existe diferencia significativa para presentar cefalea en los tratados por 8 o 12 semanas. Es bajo el riesgo de que exista cefalea en los pacientes tratados con imiquimod ya sea por 8 o 12 semanas.

Conclusiones

El estudio comparó la efectividad de imiquimod en crema al 5% para la curación en enfermedad de Bowen aplicado durante 8 y 12 semanas, encontrándose que estadísticamente no hubo diferencias entre los dos grupos, con una P insignificante. Los dos pacientes que no curaron , aplicaron el tratamiento de acuerdo al régimen establecido , sin embargo no presentaron cambios clínicos durante el tratamiento , a diferencia de los pacientes en los que se presentó curación histológica, en quienes clínicamente se observó curación correspondiente , por lo cual este punto debe ser tomado en cuenta como factor pronóstico de curación histológica.

Se considera que el imiquimod crema al 5% , usado durante 8 semanas es una opción terapéutica útil en aquellos pacientes en quienes las enfermedades crónico degenerativas o la localización en extremidades hacen complicada la

realización de la cirugía , predisponen una tórpida recuperación , así como al incremento en la frecuencia de las complicaciones postoperatorias. Finalmente no se puede perder de vista el hecho de que habrá que esperar un lapso no menor de 5 años para vigilar la presencia de recidivas.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Bowen es un carcinoma espinocelular in situ con una incidencia en nuestro centro de 3 por 10,000 pacientes, con una prevalencia de 3.7 por 10,000 habitantes.

La mayoría de los estudios reportan un porcentaje de recidiva del 5-15% en tratamientos con imiquimod en crema 5% después de los primeros 12 meses de seguimiento.Debemos tomar en cuenta que existe el riesgo de progresión a carcinoma espinocelular invasivo en 3-5% y de éstos sólo un tercio presentan metástasis, las cuales se desarrollan entre los 12-36 meses posterior a la aparición de la lesión.

Existen múltiples tratamientos para el manejo de la enfermedad de Bowen, uno de ellos es el imiquimod en crema 5% el cual se considera con grado de recomendación B y nivel de evidencia I.

El 30 a 50% de los pacientes con enfermedad de Bowen presentan antes o posterior al diagnóstico alguna neoplasia de piel no melanoma, principalmente carcinoma de células basales.

En México no existe ningún estudio publicado de seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Bowen tratados con éste medicamento**.** Por lo que es importante conocer la evolución, determinar el porcentaje de curación

definitiva, porcentaje de recidiva, porcentaje de pacientes que presenten carcinoma espinocelular invasivo y de metástasis.

La aplicación de imiquimod en crema al 5% aplicado de forma oclusiva provoca efectos secundarios agudos como eritema , prurito ,exulceración , dolor , pero a largo plazo queremos valorar cuales son los efectos secundarios crónicos de este medicamento en el área tratada y si existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento .

Además determinar qué porcentaje de pacientes presentaron algún otro tipo de neoplasia cutánea no melanoma.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuántos de los 15 pacientes tratados con Imiquimod crema al 5% hace 9 años en el Centro Dermatológico Pascua en el protocolo “Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” fueron curados , cuántos presentaron recidivas y cuántos evolucionaron a carcinomas espinocelulares invasivos y a metástasis secundarias a enfermedad de Bowen?

V. HIPÓTESIS

El pronóstico para la enfermedad de Bowen es favorable, la mayoría de los estudios reportan un riesgo de progresión a carcinoma espinocelular invasivo en 3-5 %. Por lo tanto esperaríamos que de los 15 pacientes estudiados hace 108 meses (9 años) durante el protocolo “Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” dos pacientes (15%) presenten recidiva, un paciente (5%) presente progresión a carcinoma

espinocelular invasivo, y probablemente no encontremos en nuestra muestra ningún paciente que evolucione a metástasis secundarias a enfermedad de Bowen.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Esperaríamos que los pacientes tratados con imiquimod crema al 5% oclusivo durante 12 semanas presenten más efectos secundarios crónicos en el sitio de aplicación como hiperpigmentación, hipopigmentación, cicatrices hipertróficas, cicatrices atróficas que los pacientes tratados durante 8 semanas.

Esperaríamos que 6 pacientes con enfermedad de Bowen presenten algún otro tipo de neoplasia cutánea no melanoma posterior al diagnóstico.

VI. JUSTIFICACION

La enfermedad de Bowen es un carcinoma in situ que en población caucásica presenta una incidencia de 1.42 por mil habitantes, otros estudios informan que la tasa anual promedio es de 14.9 casos por 100.000 habitantes caucásicos y otras estadísticas se elevan hasta 142 casos por cada 100,000 caucásicos.En elReino Unido se estima una incidencia anual de 15 por 100 000 habitantes.

En nuestro centro (Centro Dermatológico Pascua) en los últimos 10 años se estudiaron 116 pacientes con el diagnóstico clínico e histológico de enfermedad de Bowen, con una media de 12enfermos por año, tendencia que ha variado desde 6 a 16 casos por año.

La enfermedad de Bowen tiene una probabilidad de 3-5 % para progresar a carcinoma epidermoide y un porcentaje de recidiva del 5-15% en los estudios de población caucásica. En México no existen estudios publicados donde se realice seguimiento de los pacientes con enfermedad de Bowen tratados con imiquimod en crema al 5% durante 8 y 12 semanas, se desconoce el porcentaje de recidiva, progresión a carcinoma espinocelular invasivo y metástasis en nuestra población. Es importante conocer los efectos secundarios a largo plazo (crónicos) que provoca la aplicación del imiquimod crema 5% con la técnica oclusiva durante 8 y 12 semanas. Además en la literatura se reporta que el 30 a 50% de los pacientes con enfermedad Bowen presentan antes o después del diagnóstico algún otro tipo de neoplasia cutánea no melanoma, la más frecuente es el carcinoma basocelular, por lo que es importante conocer en nuestra población el porcentaje de aparición de algún otro tipo de neoplasia cutánea no melanoma.

VII. OBJETIVO

Objetivo General

Determinar el porcentaje de curación, recidiva , progresión a carcinoma epinocelular invasivo y metástasis en pacientes con enfermedad de Bowen tratados hace 108 meses (9 años) durante el protocolo “Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” en los dos grupos de estudio , los pacientes con aplicación durante 8 semanas y los pacientes con aplicación de 12 semanas.

Objetivos secundarios

Determinar los efectos secundarios crónicos cutáneos de la aplicación de imiquimod en crema 5% en los dos grupos de estudio, el de 8 y el de 12 semanas, aplicado de forma oclusiva sobre las áreas tratadas.

Determinar el porcentaje de presentación de alguna otra neoplasia cutánea no melanoma después del diagnóstico de enfermedad de Bowen, el que se reporta con mayor frecuencia en la literatura esel carcinoma de células basales.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Bowen diagnosticados clínica e histopatológicamente, que pertenecen al protocolo realizado hace 9 años (enero – Diciembre 2003 en el Centro Dermatológico Pascua).“Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen”.

Los criterios de inclusión de los pacientes para el ensayo clínico ““Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen” fueron los siguientes:

- -Pacientes con enfermedad de Bowen diagnosticada clínicamente y corroborada histológicamente por biopsia incisional previa

- -Paciente de cualquier edad y sexo con dicho diagnóstico
- -Lesiones mayores de 5mm y menores de 5cm de diámetro
- -Que acepte participar en el estudio y que firme la carta de consentimiento e información
- -Que no haya recibido tratamiento previo para la enfermedad de Bowen.

Ubicación temporal

El estudio de seguimiento se llevara a cabo en el Centro Dermatológico Pascua, durante los meses de Diciembre del 2010 a junio del 2011.

Criterios de Inclusión para este estudio

-Pacientes incluidos en el protocolo de tesis “Eficacia y tolerancia de imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de la enfermedad de Bowen”

Criterios de Exclusión para este estudio

- Pacientes que refieran explícitamente no querer participar en el estudio
- Paciente que no acudan a la cita revisión

IX. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio ambipectivo. Reporte longitudinal de casos

X. MANEJO ESTADÍSTICO

Las variables se describirán, si son cuantitativas con medidas de tenencia central y de dispersión. Para medir la asociación de las variables independientes con la dependiente en los casos de variables cuantitativas se utilizarán pruebas de significancia estadística para comparación de medias. Se efectuara análisis divariado y por ultimo multivariado para establecer el peso de cada variable independiente. La variable de resultados a su vez, se expresarán en porcentajes. Se describirán las características generales de ambos grupos, los datos se capturaran y se analizaran en el programa SPSS V15.0.

XI. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se clasifica de riesgo inferior al mínimo ya que no se efectuará ningún procedimiento al paciente y los datos obtenidos por interrogatorio y exploración física se manejaran en forma confidencial.

XII. RECURSOS

I. Investigador principal: Elaboración del protocolo, revisión de pacientes, análisis estadístico.
II. Asesores de protocolo de investigación: Consejo tutorial.
III. Asesor Metodológico: Análisis estadístico

Recursos materiales

I. Lápices
II. Plumas
III. Laptop
IV. Hojas blancas tamaño carta
V. Impresora
VI. Calculadora
VII. Consultorio
VIII. Sillas
IX. Lámpara
X. Mesa de exploración
XI. DermatoscopioDermalite3gen

DEFINICION DE VARIABLES

XIII. VARIABLES DEPENDIENTES:

a) *Curación*

b) *Recidiva*

c) *Progresión a carcinoma invasivo*

d) *Metástasis*

e) *Neoplasia de piel no melanoma*

f) *Efectos secundarios crónicos*

Variable (V): Curación

Definición conceptual (DC): Ausencia de enfermedad de Bowen en el sitio donde se aplicó medicamento

Definición operacional (DO): Ausencia de actividad tumoral

Escala de medición (EM): Cualitativa

Unidad de medición (UM): De razón

V: Recidiva

DC: Lesión que aparece después de la resolución completa de la lesión inicial

DO: Presencia de lesión sospechosa de carcinoma epidermoide superficial sobre la zona tratada previamente

EM: Cualitativa

UM: De razón

Variable (V): Progresión a carcinoma espinocelular invasivo

Definición conceptual (DC): Neoplasia epitelial maligna derivada de losqueratinocitos que rompe la membrana basal migrando a la dermis

Definición operacional (DO): Presencia de neoformaciones sugestivas de carcinoma espinocelular

Escala de medición (EM): Cualitativa

Unidad de medición (UM): De razón

V: Metástasis

DC: Movimiento o diseminación de las células cancerosas de un órgano o de un tejido a otro

DO: Presencia de adenomegalias loco regionales

EM: Cualitativa

UM:De razón

V: Carcinoma de piel no melanoma

DC: Presencia de carcinoma de células basales o carcinoma espino celular

DO: Presencia de lesiones sugestivas de carcinomas epinocelular o basocelular

EM: Cualitativa

UM: Nominal

V: Neoplasia de piel no melanoma

DC: Presencia de carcinoma de células basales o carcinoma espino celular

DO: Presencia de lesiones sugestivas de estos carcinomas

EM: Cualitativa

UM: Nominal

V: Efectos secundarios crónicos cutáneos

DC: Respuesta cutánea crónica secundaria a la aplicación de un medicamento que es nociva y no intencionada

DO: Presencia de manchas hipopigmentadas ,hiperpigmentadas , cicatriz atrófica, cicatriz hipertrófica

EM: Cualitativa

UM: Nominal

VARIABLES INDEPENDIENTES

a) Imiquimod en crema 5% por 8 semanas
b) Imiquimod en crema 5% por 12 semanas

Variable: Imiquimod en crema 5% aplicado por 8 ó 12 semanas

DC: Modificador de la respuesta inmunitaria tópica aplicado por 8 o 12 semanas

DO : Aplicación del fármaco durante 8 ó 12 semanas

EM: Cuantitativa

UM : Tiempo semanas

Variables sociodemográficas:

-Edad: Se preguntará por años cumplidos y verificación con identificación oficial.

-Sexo: Condición orgánica para designación de género. Masculino=M, Femenino=F

-Lugar de nacimiento y de residencia: Lugar o domicilio en el que se nació y donde vive actualmente

-Topografía: Ubicación de las lesionas en los segmentos corporales. Se observará y describirá cada región corporal afectada:

Zonas afectadas: Cabeza (cara y piel cabelluda), Extremidades superiores (brazos, antebrazos, manos, dedos), Extremidades inferiores (muslos, piernas, pies, ortejos), Tronco (tórax, abdomen).

-Tiempo de evolución de las lesiones: tiempo transcurrido desde que surgió la primera lesión

XIV. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se procederá a obtener los datos de los pacientes del protocolo "*Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en enfermedad de Bowen"* tratados en el Centro Dermatológico Pascua hace 9 años , se obtendrán los expedientes correspondientes y se les llamara a su domicilio para darles una cita y acudan al centro para realizar la exploración física.

En el consultorio y con los antecedentes del estudio se ubicara la topografía donde la lesión fue tratada con imiquimod crema al 5% por 8 y por 12 semanas, se explorara a los pacientes siempre con la supervisión de un dermatoncólogo.

Una vez ubicada la topografía tratada se buscara clínicamente la presencia de curación, recidiva, progresión a carcinoma espinocelular y metástasis secundarias a enfermedad de Bowen .Además en la historia clínica y durante la exploración física se buscara la presencia de algún otro tipo de carcinoma cutáneo no melanoma.

La localización de los pacientes se efectuará a través de los registros de pacientes del protocolo ya mencionado. A los participantes se les explicará el estudio y se les solicitará su consentimiento informado. Los pacientes se clasificaran en dos grupos: Grupo de estudio (GE-8semanas) y Grupo testigo (GT12 semanas) se realizara la valoración clínica y el control iconográfico.

Curación clínica **:** Se valoró la curación de las lesiones en base a la desaparición del 100% de la neoplasia (enfermedad de Bowen), durante la exploración física

con respecto a la valoración inicial durante el protocolo "*Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en enfermedad de Bowen"* hace 9 años .

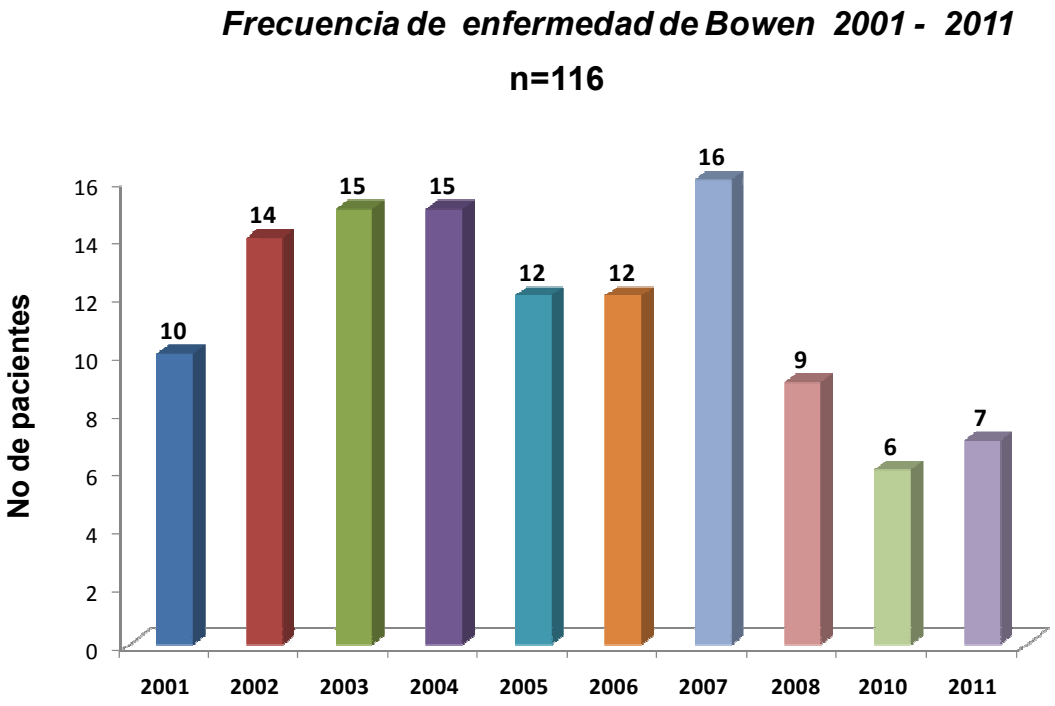
*Efectos adversos***:** Se asignó una puntuación para cada efecto adverso de acuerdo a escala visual análoga aplicada en su revisión. Categorías: 0= nada, 1 = mancha hiperpigmentada ,3= mancha hipopigmentada, 4= cicatriz hipertrófica , 5= cicatriz atrófica .

XV.- RESULTADOS

En la clínica de dermatooncología del Centro Dermatológico pascua (CDP)el carcinoma epidermoide representa el segundo cáncer de piel más frecuente en 19.0 % , con una prevalencia de 1por 1,000 casos, la enfermedad de Bowen representa el 23% de los carcinomas epidermoides en nuestro centro , durante nuestro estudio de seguimiento en los últimos 10 años se reportaron 116 casos de enfermedad de Bowen diagnosticada clínicamente y corroborada por histopatología. Con un intervalo de 6 a 16 casos por año, con una media de 12casos.

Año	Casos por año	%
2001	10	8.6%
2002	14	12.1%
2003	15	12.9%
2004	15	12.9%
2005	12	10.3%
2006	12	10.3%
2007	16	13.8%
2008	9	7.8%
2009	0	0.0%
2010	6	5.2%
2011	7	6.0%
Total	116	

Cuadro 1. Frecuencia de casos por año



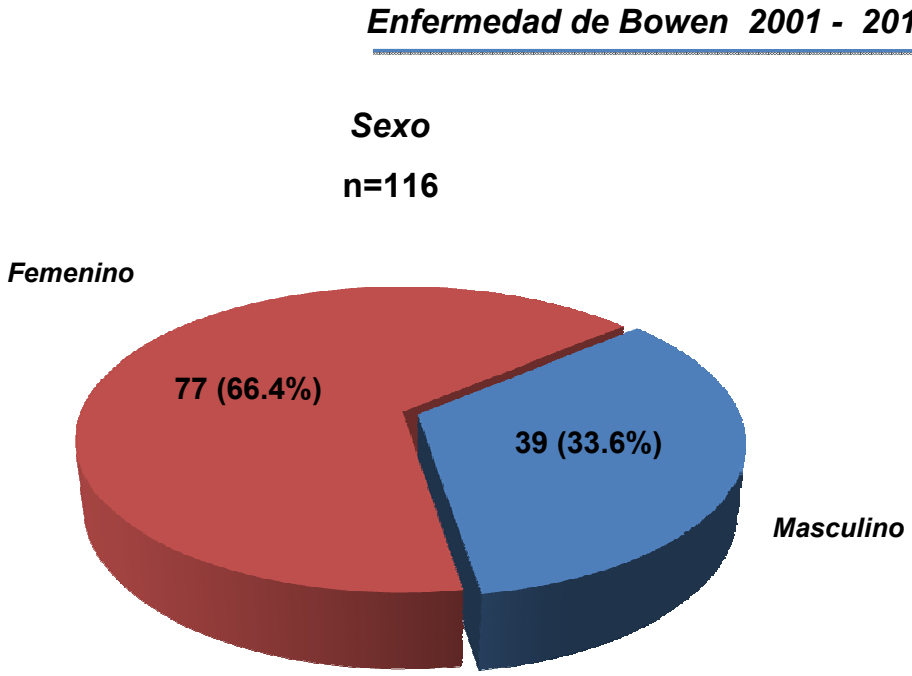
Prevalencia 23 casos por cada 100 carcinomas epidermoides

Fuente: Clínica de Tumores del CDP

En los últimos 10 años se estudiaron 77 mujeres y 39 hombres con enfermedad de Bowen , esta entidad se presenta con mayor frecuencia en mujeres en el 66.4% y en hombres en 33.6% .

Genero	No. Casos	%
Hombre	39	33.6%
Mujer	77	66.4%

Cuadro2.Clasifcación por sexo

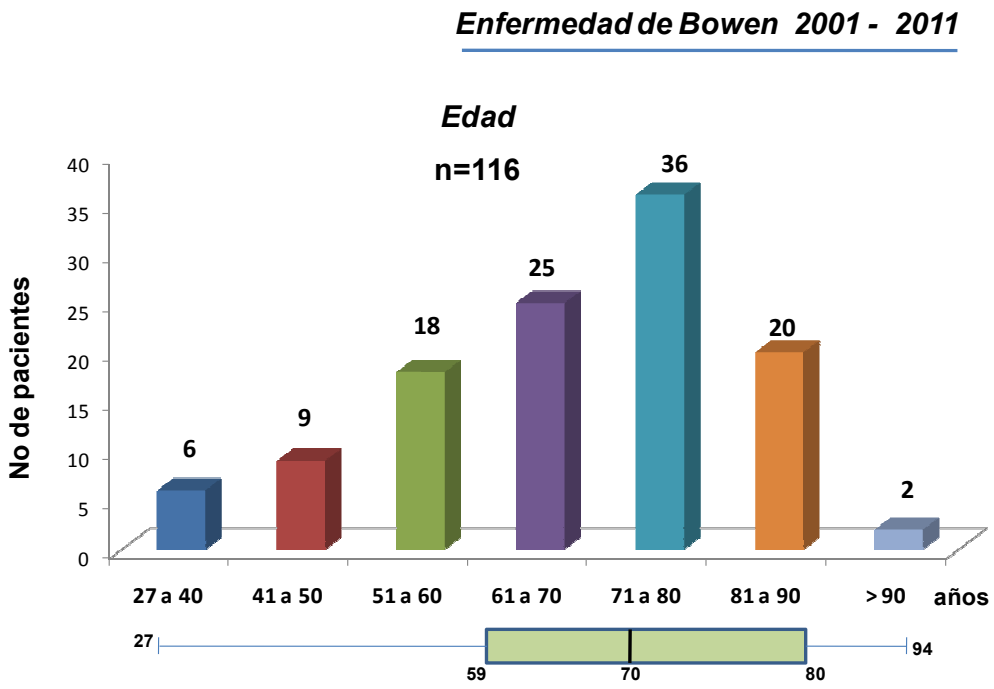


Fuente: Clínica de Tumores del CDP

El intervalo de edad donde se presentó la enfermedad de Bowen va de los 27 a los 94 años, con mayor frecuencia entre los 59-80 años, con una media de 70 años. El mayor porcentaje de pacientes lo encontramos en la octava década de la vida en 31% de los casos y el menor porcentaje en la décima década de la vida en 1.7%.

Edad	No. De Casos	%
27 a 40	6	5.2%
41 a 50	9	7.8%
51 a 60	18	15.5%
61 a 70	25	21.6%
71 a 80	36	31.0%
81 a 90	20	17.2%
> 90	2	1.7%

Tabla3. Edad de pacientes con enfermedad de Bowen

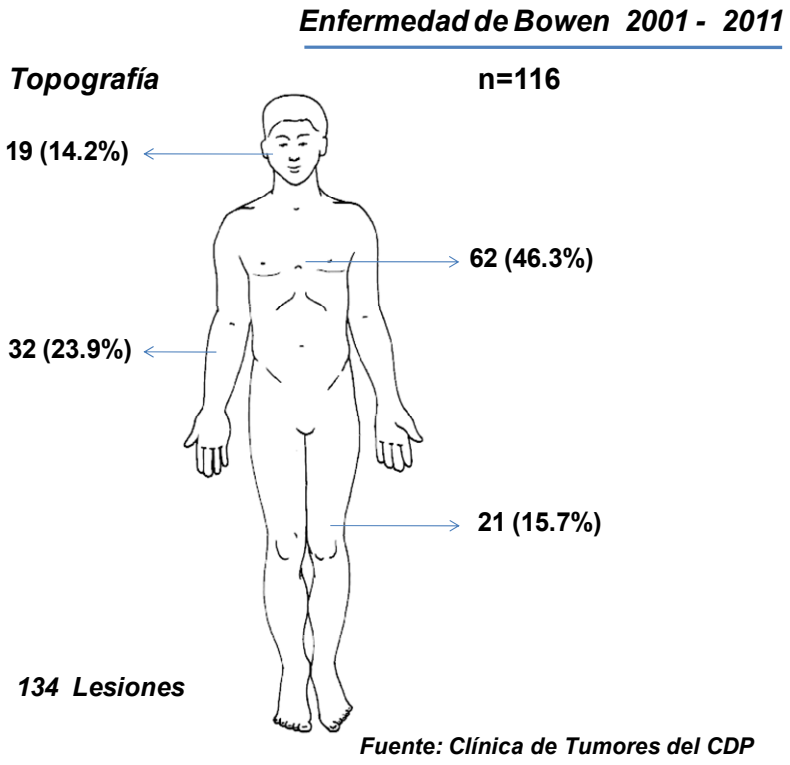


Fuente: Clínica de Tumores del CDP

Se encontraron lesiones en todos los segmentos corporales .El segmento topográfico que se afecta con mayor frecuencia es el tronco en 46.7%, en segundo lugar las extremidades superiores 23.9%, en tercer lugar las extremidades inferiores 15.7% y en el último lugar la cabeza en el 14.2%. La región más afecta fue el tórax posterior.

Topografía	casos	%
Cabeza	19	14.2%
Tronco	62	46.3%
Ext superiores	32	23.9%
Ext inferiores	21	15.7%
Total Lesiones	134	

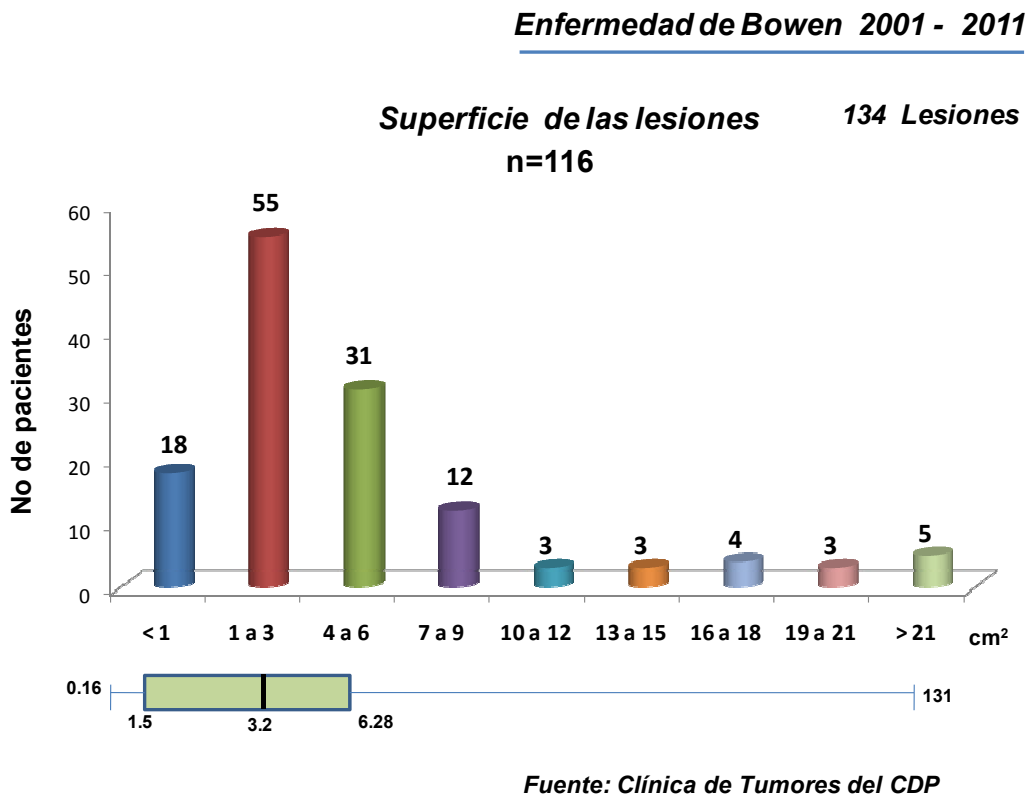
Tabla4. Topografía de las lesiones



La superficie que midieron las lesiones tiene un intervalo de 0.16- 131cm ^{2}, con mayor frecuencia entre 1.5-6.28cm^{2}, con una media de 3.2 cm $^{2.}$El mayor porcentaje 41% de casos se encuentra entre 1-3cm$^{2.}$

Superficie cm^{2}	Casos	%
< 1	18	13.4%
1 a 3	55	41.0%
4 a 6	31	23.1%
7 a 9	12	9.0%
10 a 12	3	2.2%
13 a 15	3	2.2%
16 a 18	4	3.0%
19 a 21	3	2.2%
> 21	5	3.7%

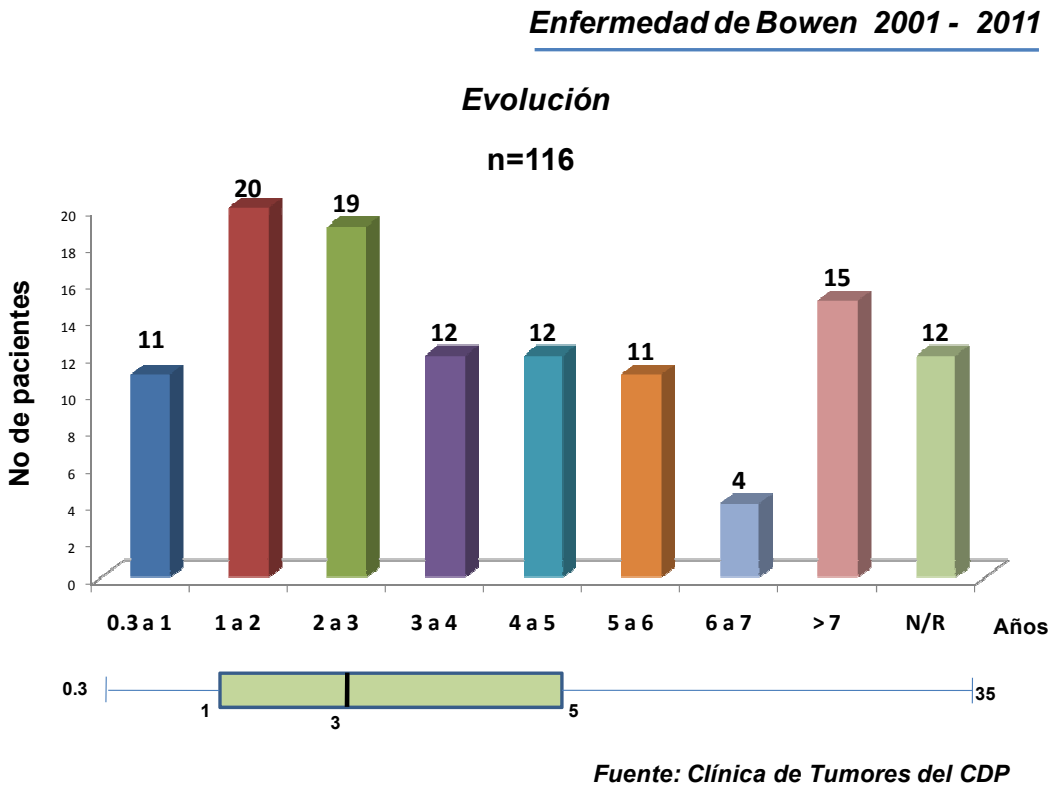
Tabla 5. Superficie de las lesiones



El tiempo de evolución que refirieron los pacientes fue muy variable, con un intervalo desde 3 meses a 35 años, con mayor frecuencia entre 1y 5 años, con una media de 3 años. El intervalo que tiene más frecuencia es de 1-2 años en 17.2% de los casos.

Evolución años	Casos	%
0.3 a 1	11	9.5%
1 a 2	20	17.2%
2 a 3	19	16.4%
3 a 4	12	10.3%
4 a 5	12	10.3%
5 a 6	11	9.5%
6 a 7	4	3.4%
> 7	15	12.9%
N/R	12	10.3%
Total	116	

Tabla6. Evolución de las lesiones

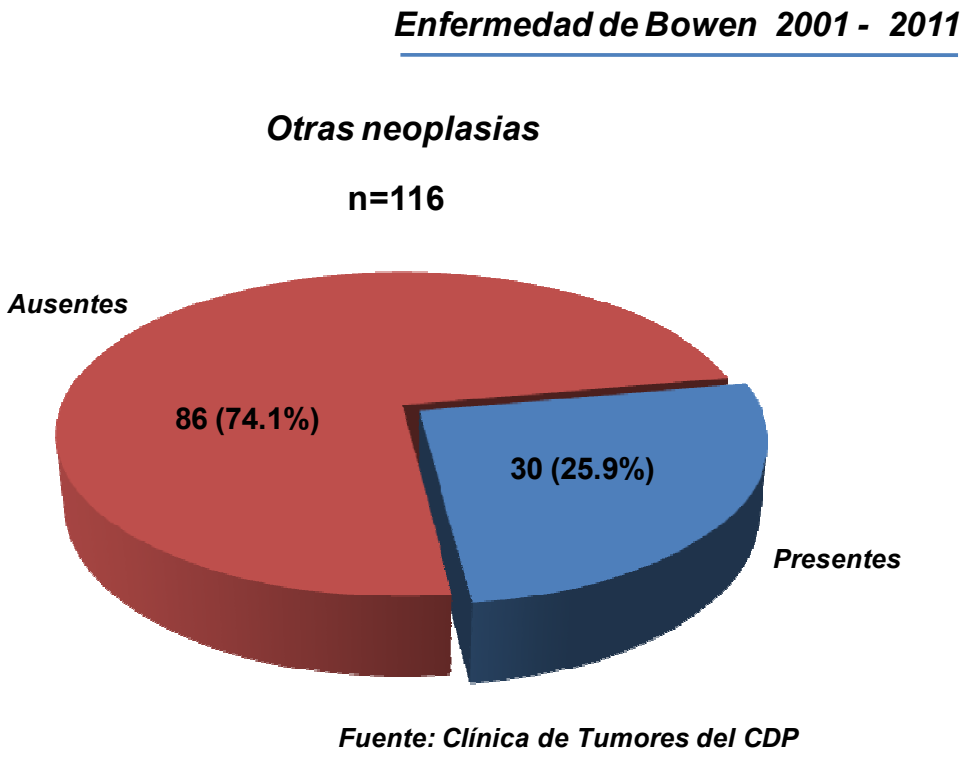


Fuente: Clínica de Tumores del CDP

Encontramos que en los 116 pacientes estudiados en los últimos 10 años con enfermedad de Bowen , 30 pacientes (25.9%) presentaron otras neoplasias cutáneas no melanoma , la neoplasia que aparece con más frecuencia es el carcinoma basocelular en 11 pacientes , en segundo lugar la enfermedad de Bowen en 10 pacientes , en tercer lugar las queratosis actínicas en 4 pacientes , carcinoma epidermoide en 3 pacientes , en el resto eritroplasia de Queyrat y cuerno cutáneo.

Neoplasias no melanoma	Casos	%
Presentes	30	25.9%
Ausentes	86	74.1%

Tabla7. Neoplasias de piel no melanoma

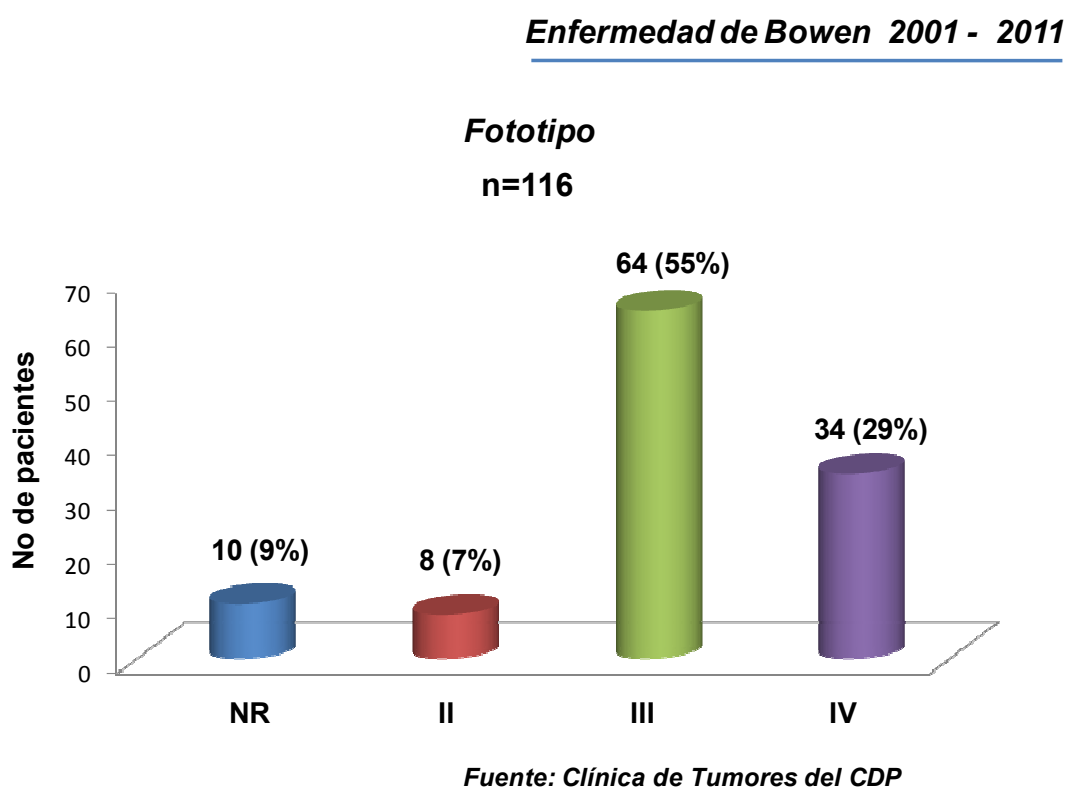


Fuente: Clínica de Tumores del CDP

El fototipo que predomino en los pacientes con enfermedad de Bowen es el fototipo III en 55% (64 pacientes), seguido del tipo IV en 29%(34 pacientes) ,y el menos frecuente el fototipo II con 7%(8pacientes).En el 9% de los pacientes el fototipo no fue reportado.

Fototipo	Casos	%
N/R	10	9%
II	8	7%
III	64	55%
IV	34	29%

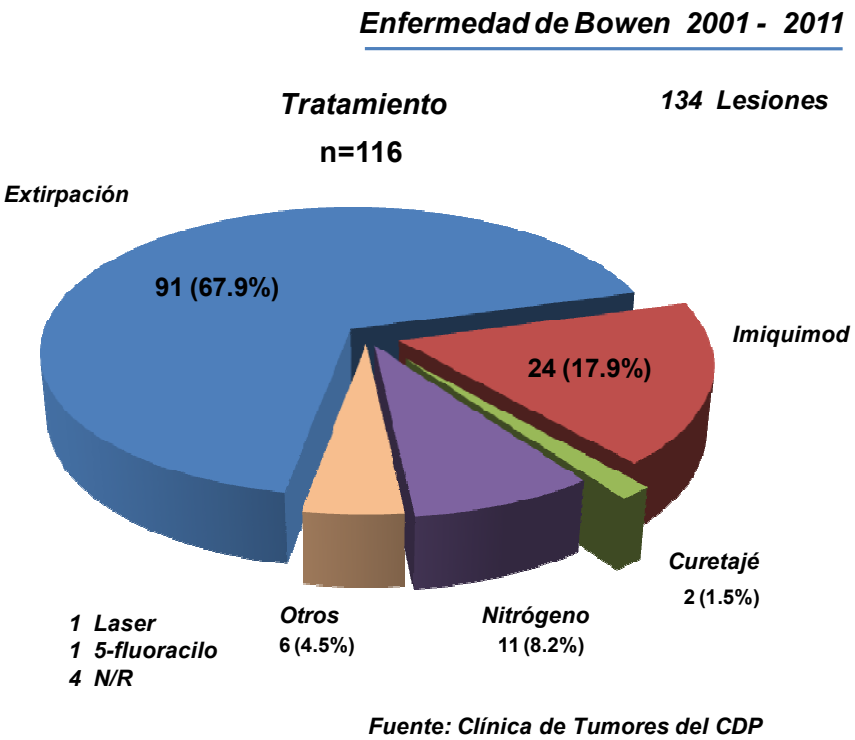
Tabla 8. Fototipo de los pacientes



Durante el seguimiento se encontraron 134 lesiones, el tratamiento que se realizó con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad de Bowen fue la extirpación quirúrgica en 67.9%(91lesiones) de los casos, en el segundo lugar se encuentra el imiquimod crema 5% en el 17.9% de los casos (24lesiones), el 8.2% con nitrógeno líquido (11lesiones), 1.5 % fueron tratados con curetaje (2lesiones), al resto de los pacientes se les trato con una combinación de nitrógeno líquido más curetaje a otros con láser $CO_{2.,}$

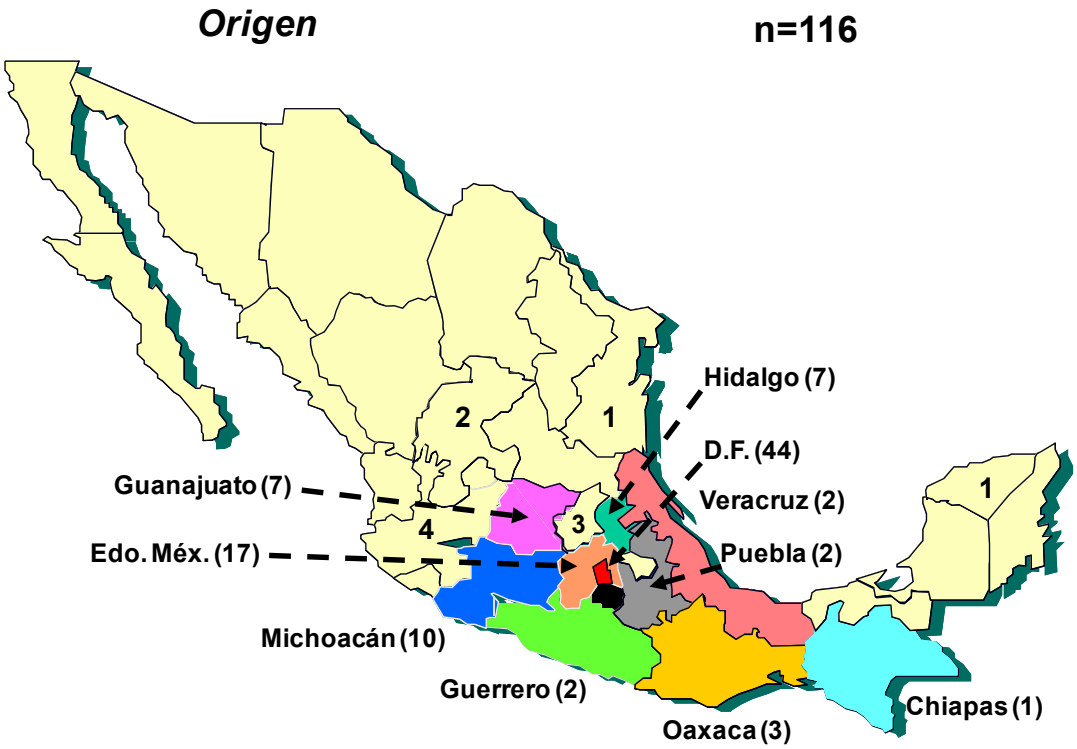
Tratamiento	casos	%
Extirpación	91	67.9%
Imiquimod	24	17.9%
Curetaje	2	1.5%
Nitrógeno líquido	11	8.2%
Otras	6	4.5%

Tabla 9. Tratamiento de los pacientes



La mayoría de los pacientes con enfermedad de Bowen que acuden al servicio de dermatooncología de nuestro centro son originarios del Distrito Federal en 37.9% en segundo lugar del Estado de México 14.6% y en tercer lugar de Michoacán 8.6%.

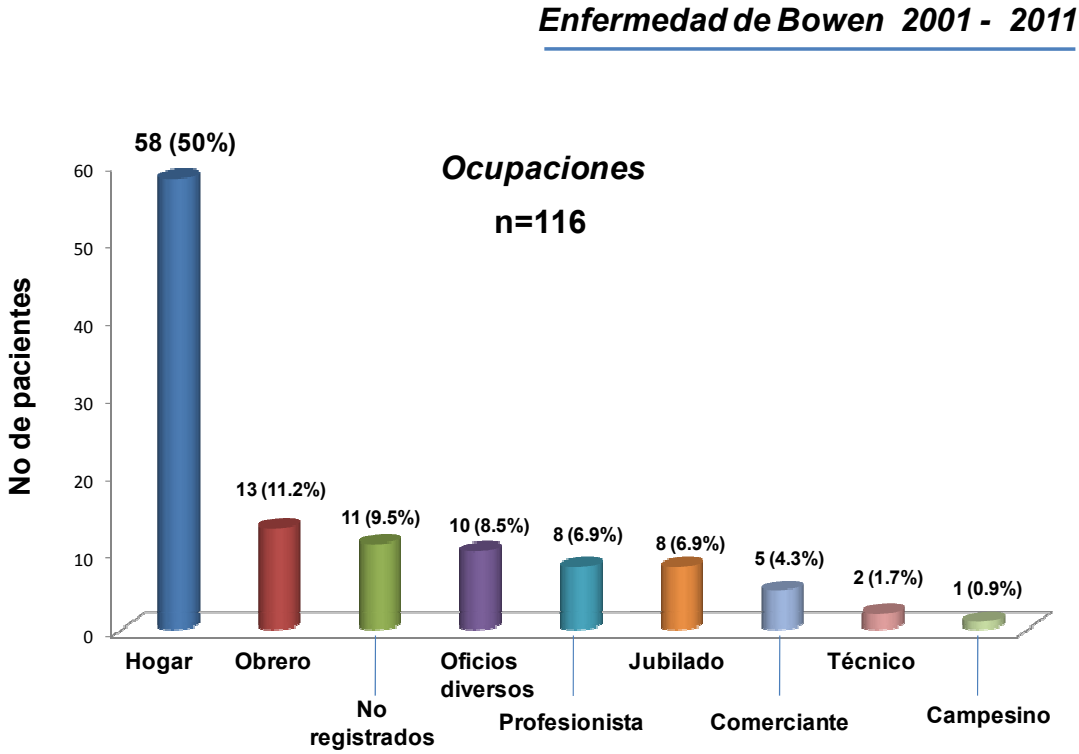
Enfermedad de Bowen 2001 - 2011



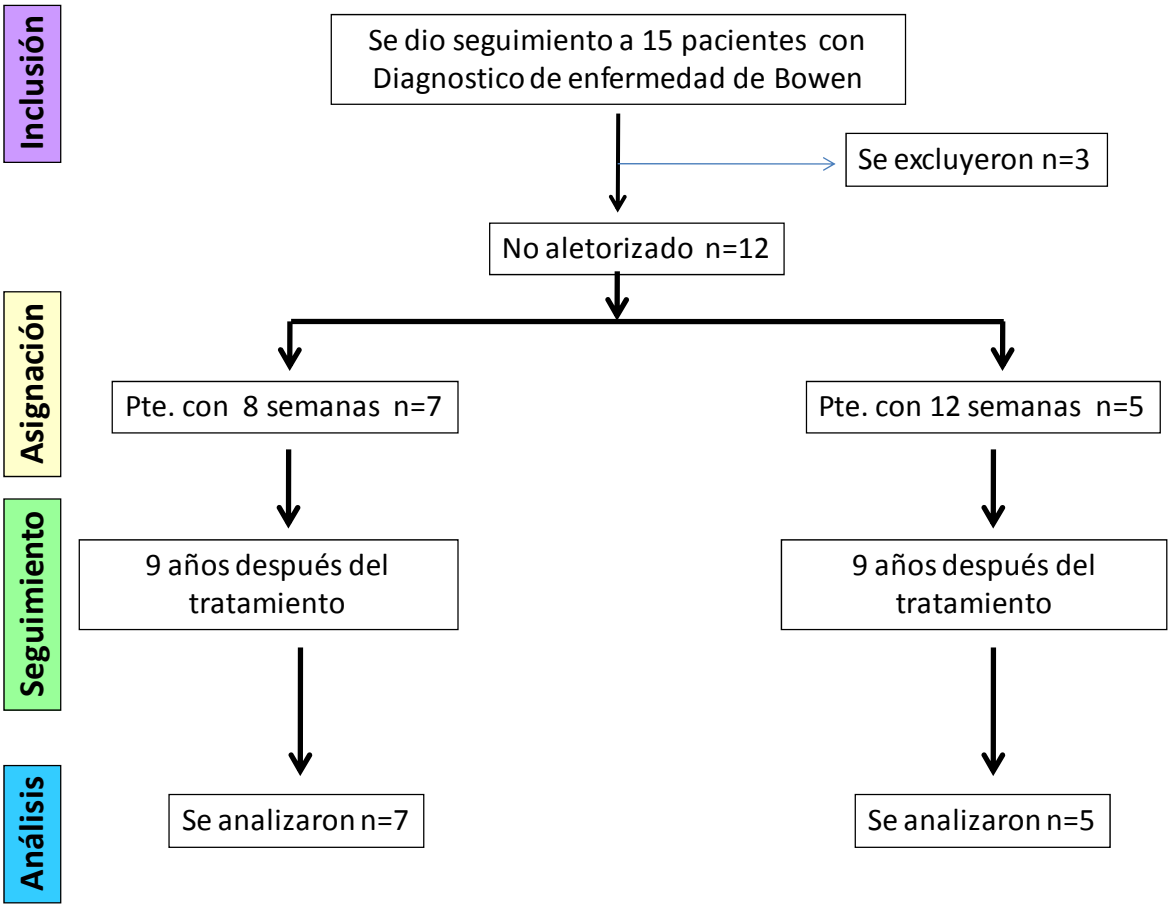
Durante el estudio también se investigo la ocupación de los pacientes el 50% de ellos se dedica a hogar y en segundo lugar en 11.2% son obreros o empleados.

Ocupación	casos	%
Hogar	58	50.0%
Obrero/empleado	13	11.2%
N/R	11	9.5%
Oficios diversos	10	8.6%
Profesionista	8	6.9%
Jubilado/desempleado	8	6.9%
comerciante	5	4.3%
Técnico	2	1.7%
Campesino	1	0.9%

Tabla 10. Ocupación de los pacientes



Seguimiento de pacientes



Durante nuestro estudio de seguimiento se incluyeron un total de 12 pacientes a los que se realizó exploración clínica con especial atención en la topografía donde se presentó la enfermedad de Bowen.

Los pacientes se asignaron de las misma forma que durante el estudio clínico hace 9 años "*Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en enfermedad de Bowen"* en dos grupos, de acuerdo al tratamiento que habían recibido con Imiquimod crema al 5%, uno de 8 semanas y el otro de 12 semanas de tratamiento.

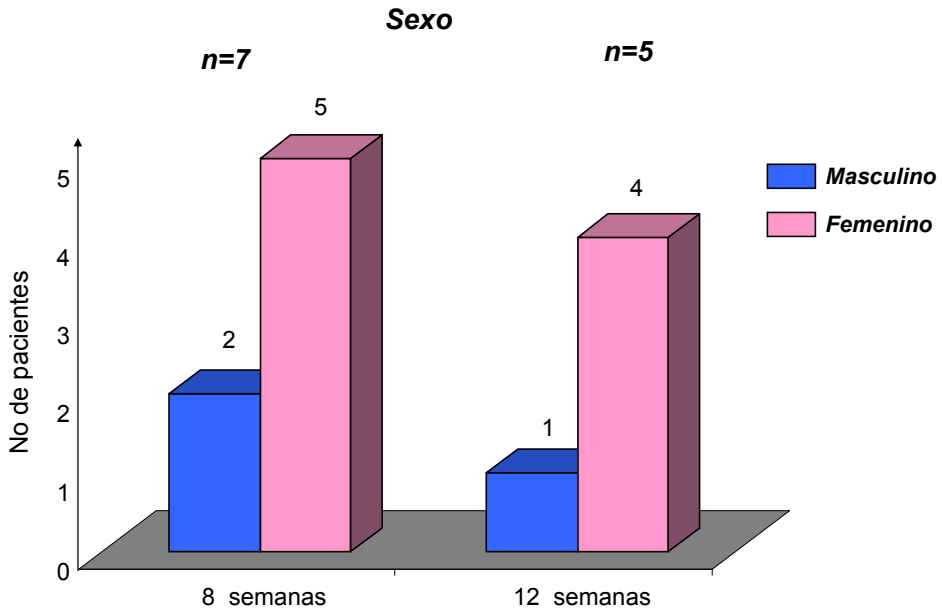
En el grupo de estudio (GE) 8 semanas se incluyeron a los 7 pacientes que participaron durante el protocolo,4 mujeres y 3 hombres con rangos de edad entre 63-93 años con un promedio de 83.2 años.

El grupo testigo (GT) es decir el grupo de tratamiento con imiquimod crema 5% por 12 semanas formado originalmente por 8 pacientes, durante nuestro estudio de seguimiento encontramos que 3 pacientes un hombre y dos mujeres murieron por causas ajenas a enfermedad de Bowen (Infarto Agudo al Miocardio , Ca de Páncreas, Cáncer metastásico se desconoce el primario) .

El resto de los pacientes del GT está formado por 5 pacientes, de los cuales 4 son mujeres y 1 hombre con un rango de edad entre 67-89 años, con un promedio de 74.4 años

Edad	GE 8 semanas	GT 12 semanas
60 a 70	1	1
71 a 80	1	2
80 a 90	5	2
Mínimo – Máximo	63 - 93	67 - 89
Cuartil 25	80	79
Cuartil 50	88	83
Cuartil 75	89.5	86
Promedio	83.2 – 10.9	79.4 - 8

Tabla 11. Edad de los pacientes



Fuente: Clínica de Tumores del CDP

GE: Grupo 8 semanas:

Ellos presentaron la enfermedad de Bowen antes del tratamiento en: cabeza, tronco y extremidades inferiores (1 retroauricular, 1 nariz, 3 tórax posterior, región pretibial, dorso de pie).

GT:Grupo 12 semanas

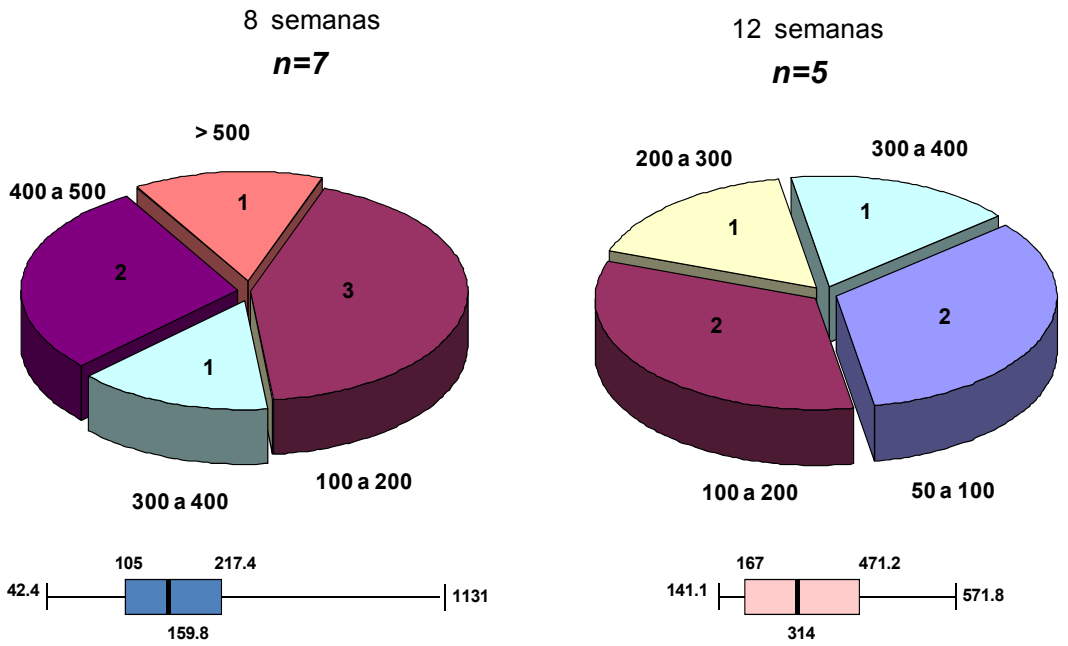
Las áreas afectadas previo al tratamiento fueron: cabeza, tronco , extremidades superiores e inferiores (pabellón auricular, dedo meñique, 2 tórax posterior, muslo).

Topografía	8 semanas	12 semanas	Total
Cabeza	2 Dorso de nariz Retroauricular	2 Pabellón auricular Mejilla	4
Tronco	3 Tórax posterior	1 Tórax posterior	4
Ext Superior	0	1 Meñique	4
Ext Inferior	2 Dorso de pie Pretibial	1 Muslo en tercio superior y medio	3

Tabla 12 Topografía de las lesiones

En cuanto a la superficie de los tumores tratados, en 13 pacientes (72%) el tamaño fue de 0.50 a 3.49cm^2 , en 3 pacientes (16.66%) fue de 3.5-6.49 cm^{2,} mientras que 1 paciente (5.55%) la superficie fue de 6.5-9.49 cm^2 y en otro paciente (5.55%) fue de 12.5-15.49 cm^2 , siendo el área promedio de 3.43 cm^2 con un rango de 0.54ª 14.4 cm$^{2.}$

Superficie de las lesiones (mm²)



GE: Grupo 8 semanas

Durante la exploración física no encontramos en ninguno de los pacientes tratados con imiquimod crema 5% durante 8 semanas la presencia de recidivas de enfermedad de Bowen, tampoco encontramos al momento de la exploración datos clínicos que sugirieran un carcinoma espinocelular invasivo, en la exploración física de cadenas ganglionares no encontramos la presencia de adenomegalias que pudieran sugerir metástasis. Por lo tanto el resultado del tratamiento de los pacientes tratados con imiquimod crema al 5% durante 8

semanas de forma oclusiva, es que los pacientes presentaron curación clínica completa de las lesiones. Por lo tanto todos los pacientes presentaron curación clínica de la enfermedad de Bowen a los 108 meses de seguimiento.

Respecto a los efectos secundarios crónicos encontramos que 3 de los 7 pacientes presentan una cicatriz atrófica en la zona de aplicación y en 4 pacientes más observamos la presencia de manchas hipopigmentadas residuales , en uno de ellos la mancha hipopigmentada es prácticamente imperceptible sobre la zona donde se realizó el tratamiento.

Durante la exploración física detectamos que una paciente de 87 años presentaba una cicatriz lineal de 4cmen dorso de la mano derecha, la paciente refirió que 3 años previos había presentado una lesión nueva de enfermedad de Bowen corroborada por histopatología la cual se trató quirúrgicamente y en el momento al que realizamos la exploración continuaba sin recidivas.

Otro de los pacientes, un masculino de 63 años con fototipo II, durante la realización de la exploración física encontramos una lesión sospechosa de carcinoma epidermoide en la región frontal por lo que se envió a nuestra clínica de dermatoncología , donde se realizó una biopsia incisional la cual reportó carcinoma espinocelular , nuestro paciente continua en seguimiento en la clínica para continuar su manejo. Por lo tanto el porcentaje de presentación de otras neoplasias es del 28% lo que corresponde a lo publicado en la literatura.

GT 12 semanas

En estos pacientes durante la exploración física, encontramos evidencia de curación clínica en todos los pacientes tratados con imiquimod crema 5% durante 12 semanas, ninguno de los pacientes presento lesiones sugestivas de recidiva o de carcinoma espinocelular invasivo, en la exploración física de ganglios regionales no encontramos evidencia adenomegalias .

Respecto a los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento, nuestros cinco pacientes presentan cicatrices atróficas en el área tratada con imiquimod.

Durante la exploración física no encontramos ningún otro carcinoma de piel no melanoma en los pacientes de éste grupo de estudio.

Curación	Semana 8	Semana 12
Si	7	5
No	0	0

Tabla 13. Curación

Recidivas	Semana 8	Semana 12
Si	0	0
No	7	5

Tabla 14.Recidivas

Carcinoma espinocelular invasivo	Semana 8	Semana 12
Si	0	0
No	7	5

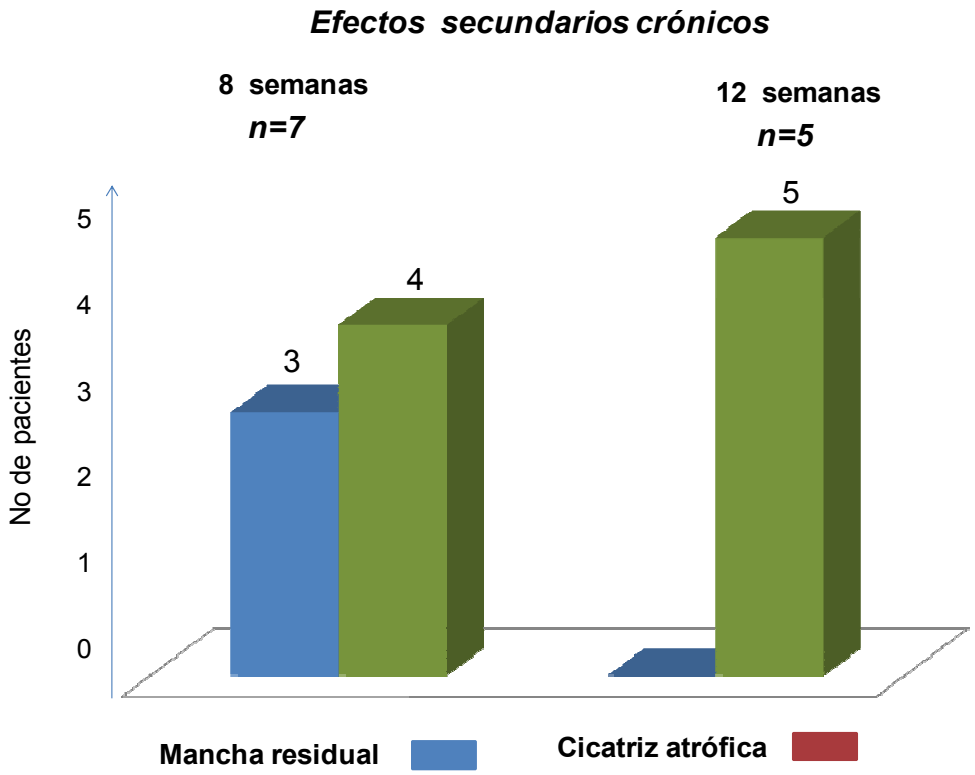
Tabla 15. Carcinoma espinocelular invasivo

Metástasis	Semana 8	Semana 12
Si	0	0
No	7	5

Tabla 16. Metástasis

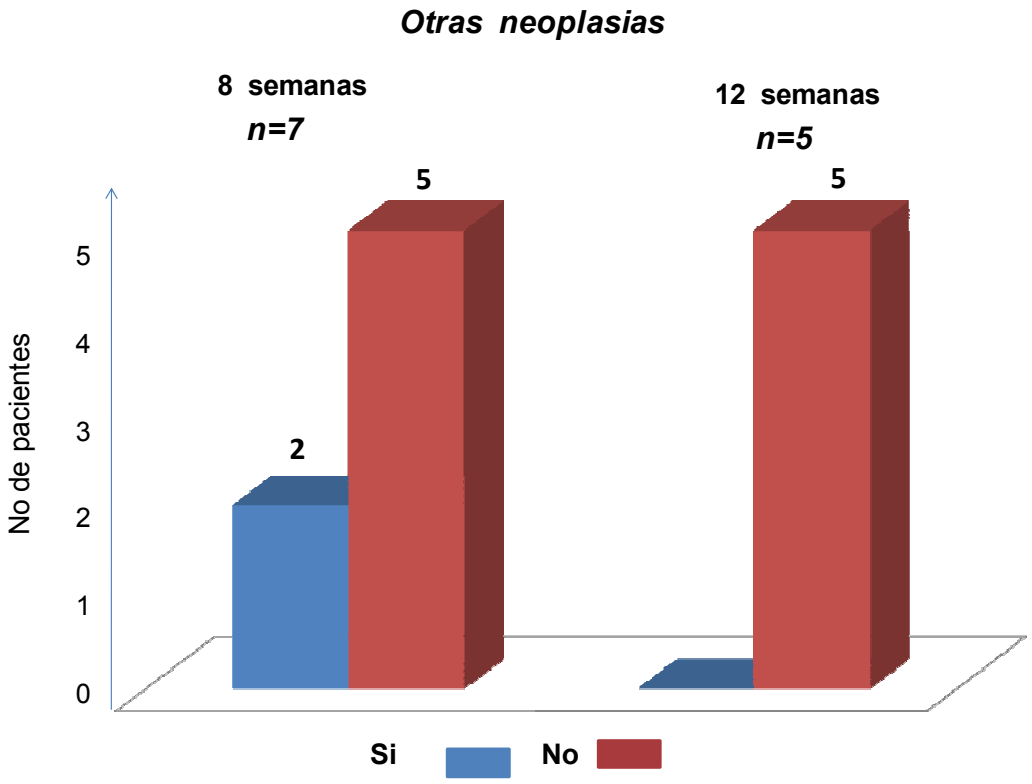
Efectos secundarios	Semana 8	Semana 12
Mancha residual	3	0
Cicatriz atrófica	4	5

Tabla 17. Efectos secundarios crónicos



Otras neoplasias	Semana 8	Semana 12
Si Ca. Epidermoide frente Enf. Bowen brazo	2 (28.6%)	0
No	5 (71.4%)	5 (100%)

Tabla 18 Otras neoplasias cutáneas no melanoma


Otras neoplasias
8 semanas
n=7
12 semanas
n=5
5
5
2
No de pacientes
0
1
2
3
4
5
Si
No

XVI.- DISCUSIÓN

Lo que observamos en nuestro estudio de seguimiento es que los pacientes presentaron en el 100% de los casos curación clínica con la aplicación de imiquimod crema al 5% durante 8 y12 semanas oclusivo. No se encuentran diferencias entre los grupos respecto a la curación. Por lo tanto la aplicación de imiquimod crema al 5% oclusivo durante 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación clínica de la enfermedad de Bowen en lesiones menores de 5 cm y que se encuentran en extremidades inferiores, esto contrario a lo que se publica en algunos artículos, los cuales reportan que los tratamientos por tiempos cortos es decir menores a 4-6 semanas de aplicación , no son adecuados ya que presentan tasas de recurrencias a un año mayores al 15%.

Las mejores tasas de curación se han reportado con esquemas de tratamiento durante 16 semanas en promedio con una aplicación diaria. Sin embargo con la aplicación del medicamento con la técnica oclusiva se incrementa la absorción y se disminuyen el número de días de la aplicación, por lo tanto los tratamientos son más cortos pero con igual efectividad , el inconveniente de estos esquemas de tratamiento son los efectos secundarios tanto agudos como crónicos , los efectos secundarios agudos fueron reportados en la tesis anterior, la mayoría leves y no hubo necesidad de suspender el tratamiento en ninguno de los pacientes, durante nuestro seguimiento el efecto secundario crónico sobre la piel

donde se aplicó el imiquimod que se presentó con mayor frecuencia es la cicatriz atrófica que para los pacientes tiene poca relevancia cosmética.

Dos de los pacientes del protocolo desarrollaron otras neoplasias de piel no melanoma (enfermedad de Bowen y carcinoma espinocelular invasivo) ninguna correspondió a lo publicado en la literatura como la neoplasia más común que es el carcinoma basocelular, sin embargo en nuestro estudio de seguimiento a 10 años de enfermedad de Bowen en la clínica de dermatooncología del CDP encontramos que el carcinoma basocelular se presentó con mayor frecuencia seguido de la enfermedad de Bowen.

Además podemos reportar que en nuestra población la enfermedad de Bowen se presenta con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino con una proporción 2:5. La topografía que se afecta con mayor frecuencia es el troco y de este el tórax posterior (área no fotoexpuesta) como lo reporta la literatura en pacientes no caucásicos.

XVII.- **CONCLUSIONES**

Durante nuestro seguimiento de los dos grupos tratados con imiquimod en crema al 5%, encontramos que el 100% de los pacientes que se exploraron presentan curación clínica de las neoformaciones. Ninguno presento recidivas, carcinomas espinocelulares invasivos o metástasis. No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a la curación clínica y el tiempo de aplicación del medicamento durante 8 o 12 semanas.

El efecto secundario crónico que se presentó más frecuentemente en ambos grupos fue la cicatriz atrófica, sin embargo en el grupo de los pacientes tratados por 8 semanas también se presentaron manchas hipopigmentadas en 3 casos las cuales eran casi imperceptibles .En el grupo de los pacientes tratados por 12 semanas todos los pacientes desarrollaron la cicatriz atrófica.

Encontramos que dos de los pacientes es decir el 16.6% presentó neoplasias de piel no melanoma, un carcinoma epidermoide y una placa de enfermedad de Bowen.

Durante este estudio de 108 meses seguimiento podemos reportar que la enfermedad de Bowen se presenta más frecuentemente en mujeres que en hombres .La topografía donde se presentó con mayor frecuencia fue en áreas no fotoexpuestas.

COMENTARIOS

La enfermedad de Bowen representa el 23% de los carcinomas epidermoides en nuestro centro (CDP), a pesar de ser un carcinoma in situ tiene el potencial de volverse invasivo y en un porcentaje bajo de producir metástasis, por lo que es fundamental realizar un diagnóstico temprano e instaurar el mejor tratamiento.

El imiquimod en crema al 5% es una excelente opción terapéutica para lesiones únicas, menores de 5cm , en pacientes en los que por alguna razón no se pueda llevar a cabo una extirpación quirúrgica , por ejemplo pacientes que padecen hipertensión arterial descontrolada , diabetes mellitus mal controlada o alguna otra comorbilidad . También son candidatos aquellos pacientes que presenten lesiones en extremidades inferiores especialmente en las piernas las cuales se consideran áreas de poca respuesta a otros tratamientos

La aplicación de imiquimod en crema al 5% de forma oclusiva es un esquema terapéutico alternativo que disminuye el número de días de aplicación, los efectos secundarios agudos y crónicos son tolerados por los pacientes y tiene como resultado altas tasas de curación clínica, los pacientes no presentaron recidivas o evolución a carcinomas invasivos , sin embargo a largo plazo los efectos secundarios más comunes son la presencia de una cicatriz atrófica discreta.

Las neoplasias de piel no melanoma concomitantes fueron una nueva placa de enfermedad de Bowen en topografía distinta a la tratada durante el protocolo y un

carcinoma epidermoide invasor, según lo reportado en la literatura son los carcinomas basocelulares los que se presentan de forma más común.

Una de las pacientes falleció a causa de un carcinoma de páncreas, en la actualidad no se ha encontrado una asociación entre este cáncer y las neoplasias en piel, sin embargo habrá que seguir estudiando ya que alguna molécula podría estar involucrado en ambas patologías.

En la paciente con cáncer metastásico no se pudo corroborar el origen primario porque no se realizó necropsia, la cual era fundamental conocer el origen de las metástasis.

La Importancia de realizar un estudio de seguimiento a nueve años está en que el tratamiento de la enfermedad de Bowen con imiquimod crema al 5% es una opción terapéutica que ofrece buenos resultados con altas tasas de curación y con buena tolerancia , realizar un seguimiento incrementa la confiabilidad de los esquemas de aplicación , tiempo de duración del tratamiento y la forma de aplicación como la oclusiva que se propone en este estudio.

Sería conveniente realizar más estudios de este tipo con un mayor número de pacientes y emplear otros esquemas de tratamiento con el imiquimod crema al 5% e incluso aplicarlo en otro tipo de neoplasias cutáneas para conocer su eficacia.

ICONOGRAFIA

Paciente masculino de 93 años con dermatosis en tórax posterior .Cicatriz atrófica

(Tratamiento durante 12 semanas)

Paciente femenino de 87 años dermatosis en tórax posterior. Mancha hipopigmentada (Tratamiento por 6 semanas)

Bibliografía

1. Gerber GS. Carcinoma in situ of the penis. J.Urol 1994;151:829-833

2. Kovacs A, Yonemoto K, Katsuoka K, Nishiyama S, Harhai I.Bowen's disease: statistical study of a 10 year period. *J Dermatol* 1996; 23**:** 267–74

3. Callen J.Posibles precursores de procesos malignos espidérmicos en Friedman, <cáncer de piel, <argentina , Ed Panamericana, 1993 pp 49-5

4. Kaye V, Zhang G, Dehner L, Fraley E. Carcinoma in situof the penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen`s disease relevant? Urology 1990;36:479-482

5. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease. An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. *J Am* Acad Dermatol. Sep 1992;27(3):406-10

6. Cox NH. Body site distribution of Bowen´s disease. Br J Dermatol 1994; 130 : 714-716

7. Cox NH , Eddy D, Morton C. Guidelines for management of Bowen´s disease Br Dermatol 1999; 141 : 663-41

8. Reizner G, Chuang T, Elpern D, Stone J, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii. A population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol*. Oct 1994;31(4):596-600)

9. Anonymous. Management of Bowen's disease of the skin. Drug TherBull 2004; 42:13–16.

10. Gupta S, Nutan, Dogra S, Kanwar AJ. Bowen Disease over photoprotected site in an Indian male. *Dermatol Online J*. Oct 15 2009;15(10):16

11. Sobanko JF, Dagum AB, Davis IC and Kriegel DA. Soft Tissue Tumors of the Hand. 2. Malignant. Dermatol Surg 2007; 33:771-785

12. Ongenae K, Van de Kerckhove M, Naeyaert JM. Bowen'sdisease of the nail. Dermatology 2002;204:348-350

13. Sanders N, Bedotto C. Recurrent carcinoma in situ of the conjunctiva and cornea (Bowen's disease). *Am J Ophthalmol* 1972; 74:688–93.

14. Martínez V ,Ramos A, Morales M. Enfermedad de Bowen. Presentación de un caso clínico Rev Cent Dermatol Pascua • Vol. 16, Núm. 2 • May-Ago 2007:72-75

15. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol*. Jan 2007;156(1):11-21

16. Saxena A, Kasper D, Campanelli C, Lee JB, Humphreys T, Webster G. Pigmented Bowen's disease clinically mimicking melanoma of the nail. *Dermatol Surg*. Dec 2006;32(12):1522-5.

17. Schwartz R, Janniger C. Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*1991; 24: 261–4.

18. Weedon D, Strutton G. *Piel patología*. 1a edición. Marbán, España,2002: 646-647.

19. Ochoa Reyes J y col. Arsenicismo subagudo y crónico Dermatología Rev Mex Volumen 53, Núm. 4, julio-agosto, 2009 63-69

20. Hall A. Chronic arsenic poisoning. Toxicology letters2002;128:69-72.

21. Gehle K, Harkins D, Johnson D, Rosales-Guevara L. Casestudies in environmental medicine: Arsenic toxicity. Atlanta:Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000;pp:1-42.

22. Wong S, Tan K, Goh, C. Cutaneous manifestations ofchronic arsenicism: Review of seventeen cases. J Am AcadDermatol 1998,38:179-85.

23. Gutiérrez R, Cáncer de piel, Rev Fac Med UNAM Vol.46 No.4 Julio-Agosto, 2003 : 166-171

24. Eedy D. Summary of inaugural meeting of the Skin Care in OrganRecipients Group, UK, held at the Royal Society of Medicine, 7 October 2004. Br J Dermatol 2005; 153:6–10.

25. Bordea C, Wojnarowska F, Millard P et al. Skin cancers inrenal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. Transplantation 2004;77:574–9.

26. Drake A, Walling H. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. J Am Acad Dermatol. Jul 2008;59(1):68-71

27. Kettler A, Rutledge M, Tschen J, Buffone G. Detection of humanpapillomavirus in nongenital Bowen's disease by in situ DNA hybridization. Arch Dermatol1990; 126**:** 777–81.

28. Collina G, Rossi E, Betelli S *et al*. Detection of human papillomavirusin extragenital Bowen's disease using in situ hybridizationand polymerase chain reaction. Am J Dermatopath 1995; 17: 236–41

29. Kawashima M, Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G. Premalignantlesions and cancers of the skin in the general population:evaluation of the role of human papillomaviruses. J Invest Dermatol 1990; 95: 537–42.

30. Lu S, Syrjanen K, Havu VK, Syrjanen S. Failure to demonstratehuman papillomavirus (HPV) involvement in Bowen's disease ofthe skin. Arch Dermatol Res 1996; 289: 40–5.

31. Inagi R, Kosuge H, Nishimoto S, Yoshikawa K, Yamanishi K.Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) sequences inpremalignant and malignant skin tumors. Arch Virol 1996; 141: 2217–23.

32. Nishimoto S, Inagi R, Yamanishi K, Hosokawa K, Kakibuchi M,Yoshikawa K. Prevalence of human herpesvirus-8 in skin lesions.Br J Dermatol 1997; 137: 179–84.

33. Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T, Kawashima M. Human herpesvirus8 DNA is rarely found in Bowen's disease of non-immunosuppressedpatients. Br J Dermatol 1997; 136: 803–4.

34. Derancourt C, Mougin C, Chopard-Lallier M et al. Oncogenic human papilloma viruses in extra-genital Bowen disease revealed by in situ hybridization. Ann Dermatol Venereol 2001; 128:715–8

35. Que´reux G, N'Guyen JM, Dre´no B. Human papillomavirus and extragenital in situ carcinoma. Dermatology 2004; 209:40–5.

36. Mitsuishi T, Kawana S, Kato T, Kawashima M. Human papillomavirus infection in actinic keratosis and Bowen's disease: comparative study with expression of cell-cycle regulatory proteins p21(Waf1/ Cip1), p53, PCNA, Ki-67, and Bcl-2 in positive and negative lesions. Hum Pathol 2003; 34:886–92

37. McGregor JM, Proby CM. The role of papillomaviruses in human non-melanoma skin cancer. Cancer Surv 1996; 26:219–46.

38. Krishnan R,Lewis A Orengo I, Rosen T,Pigmented Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ): a mimic of malignant melanoma ," Dermatologic Surgery , vol. 27, no. 7, pp. 673–674, 2001,

39. Hernandes-Gil, et al., Clinical and dermoscopic features of pigmented Bowen disease, Actas Dermosifiliogr , vol. 99, pp. 419–420, 2008.

40. Zalaudek I,Argenziano G, andArgenziano G ,Dermoscopy of Bowen's disease ,British Journal of Dermatology, vol. 150, no. 6, pp. 1112–1116, 2004.

41. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl,Riedl E, Kittler H, Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease ,Journal of the American Academy of Dermatology , vol. 62, no. 4, pp. 597–604, 2010

42. Degos R, Civatte J, Letessier S. Maladie de Bowen cutanee oumuqueuse.Ann Dermatol Syphiligr 1976; 103: 5–14

43. Cascajo C, Reichel M, Sanchez J. Malignant neoplasms associatedwith seborrheic keratoses. An analysis of 54 cases. Am J Dermatopathol 1996; 18: 278–82

44. Stante M, de Giorgi V, Massi D, Chiarugi A, Carli P: Pigmented Bowen's disease mimicking cutaneous melanoma: clinical and dermoscopic aspects. Dermatol Surg 2004;30:541–544

45. Takayuki I,Ken K, Mizuki S,Sumiko I et al. Dermoscopic Features of Pigmented Bowen's Disease in a Japanese FemaleMimickingMalignantMelanoma. Dermatology Research and Practice, pp1-3, 2010

46. Graham JH, Helwig E. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. Arch Dermatol 1959; 80: 133–59.

47. Graham JH, Helwig E. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. Arch Dermatol 1961; 83: 76–96.

48. Peterka E, Lynch F, Goltz R. An association between Bowen's disease and cancer. Arch Dermatol 1961; 84: 623–9

49. Callen J, Headington J. Bowen's and non-Bowen's squamous intraepithelial neoplasia of the skin. Relationship to internal. Arch Dermatol 1980; 116: 422–6.

50. Chute C, Chuang T, Bergstralh E, Su W. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease. A population-based study JAMA 1991; 266: 816–19.

51. Reymann F, Ravnborg L, Schou G, Engholm G, Osterlind A, Thestrup-Pedersen K. Bowen's disease and internal malignant diseases: a study 581 patients. Arch Dermatol 1988; 124: 677–9.

52. Lycka B. Bowen's disease and internal malignancy. A metaanalysis. Int J Dermatol 1989; 28: 531–3.

53. Jaeger A, Gramkow A, Hjalgrim H et al. Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients. Arch Dermatol 1999; 135:790–3

54. Arbesman H, Ransohoff D. Is Bowen's disease a predictor for the development of internal malignancy? A methodological critique of the literature. JAMA. Jan 23-30 1987;257(4):516-8

55. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. J Am Acad Dermatol. Feb 1993;28,2da :147-64

56. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. ActaDerm Venereol (Stockh) 1988; 68:236–9.

57. Marcil I, Stern R. Risk of developing a subsequent nonmelanomaskin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer:a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol2000; 136:1524–30.

58. Neubert T, Lehmann P,Bowen's disease a review of newer treatment options, Therapeutics and Clinical Risk Management 2008:4(5)

59. Cleary R, Schaldenbrand J, Fowler J, Schuler J, Lampman R. Treatment options for perianal Bowen's disease: surgery of American Society of Colon and Rectal Surgeons Members. *Am Surg*. Jul 2000;66(7):686-8

60. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, et al. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologica study of 47 patients*. Dis Colon Rectum.* 1997;40:1286–93

61. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. Jun 2005;52(6):997-1002

62. Honeycutt WM, Jansen GT. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol. 1973;*108**:***670–2*

63. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, et al. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease:a prospective study. *Br J Dermatol.* 2000;143**:**759–66

64. Plaza de Lanza M, Ralfs I, Dawber R. Cryosurgery for Bowen's disease of the skin. *Br J Dermatol. 1980;*103*:14*

65. Morton C, Whitehurst C, Moore J, et al. Photodynamic therapy vs cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:79.

66. Morton C, Whitehurst C, Moseley H, et al. Comparison of photo-dynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1996;135:766–71.

67. Lukas VanderSpek L, Pond G, Wells W, et al. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:505–10

68. Chung Y, Lee J, Bang D, et al. Treatment of Bowen's disease with a speciall designed radioactive skin patch. *Eur J Nucl Med.* 2000;27**:**842–6

69. Dupree M, Kiteley R, Weismantle K, et al. Radiation therapy for Bowen's disease:lessons for lesions of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:401–4

70. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:422–9.

71. Szeimies R, Abels C, Fritsch C, et al. Wavelength dependency of photodynamic effects after sensitization with 5-aminolevulinic acid in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 1995;105**:**672–7.

72. Kuzelova K, Grebenova D, Pluskalova M, et al. Early apoptotic features of K562 cell death induced by 5-aminolaevu-linic acid-based photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2004;73**:**67–78.

73. Peng Q, Soler AM, Warloe T, et al. Selective distribution of porhpyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2001;62**:**140–5.

74. Braathen L, Szeimies R, Basset-Seguin N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125–43.

75. Salim A, Leman J, McColl J, et al. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;148:539–43

76. Leman J, Mackie R, Morton C. Recurrence rates following aminilaevulinic acid-photodynamic therapy for intraepidermal squamous cell carcinoma compare favourably with outcome following conventional modalities. *Br J Dermatol.* 2002**;**147(Suppl 62):35.

77. Morton C, Horn M, Leman J, et al. A randomized, placebo-controlled, European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluorouracil in subjects with Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(Suppl 2):415

78. Perrett CM, McGregor J, Proby C, et al. A comparative study of topical 5-fluorouracil and topical photodynamic therapy using methyl-aminolevulinate for actinic keratosis and Bowen's disease in organ transplant recipients *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:A7

79. DeHaas ERM, Sterenborg HJCM, Neumann HAM, et al. Response of Bowen Disease to ALA-PDT using a single and a 2-fold illumination scheme. *Arch Dermatol.* 2007;143**:**264–5

80. Gordon K, Garden J, Robinson J. Bowen's disease of the distal digit. Outcome of treatment with carbon dioxide laser vaporization*. Dermatol Surg.* 1996;22**:**723–8

81. Tantikun N. Treatment of Bowen's disease of the digit with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43**:**1080-3

82. Dave R, Monk B, Mahaffey P. Treatment of Bowen's disease with carbon dioxide laser. *Laser Surg Med.* 2003;32:335

83. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, et al. Treatment options for perianal Bowen's disease:survery of American Society of Colon and Rectal Surgeon Members. *Am Surg.* 2000;66**:**686–8

84. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2000;19:19–27

85. Masferrer J, Leahy K, Koki A, et al. Antiangiogenetic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.* 2000;60:1306–11

86. Dawe SA, Salisbury JR, Higgins E. Two cases of Bowen's disease successfully treated topically with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:712–3

87. Pantel MJ, Stockfleth E. Does progession from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment:diclofenac gel, an old drug in a new environment*? Br J Dermatol.* 2007;1563:53–6

88. Bargmann H, Hochmann J. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg.* 2003;7**:**101–5

89. Wang KH, Fang JY, Hu CH, et al. Erbium:YAG laser pretreatment accelerates the response of Bowen's disease treated by topical 5-fluorouracil. *Dermatol Surg.* 2004;30:441–5

90. Khandpur S, Sharma VK. Successful treatment of multiple pre-malignant and malignant lesions in arsenical keratosis with a combination of acitretin and intralesional 5-fluorouracil. *J Dermatol.* 2003;30**:**730–4

91. Bargman H, Hochman J. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg*. Mar-Apr 2003;7(2):101-5

92. Fulton J, Carter D, Hurley H. Treatment of Bowen's disease with topical 5-fluorouracil under occlusion. Arch Dermatol. Feb 1968;97(2):178-80

93. Welch M, Grabski W, McCollough M, et al. 5-fluorouracil iontophoretic therapy for Bowen's disease. J Am Acad Dermatol. Jun 1997;36,:956-8

94. Hengge UR, Benninghoff B, Ruzicka T, et al. Topical immunomodulators-progess treating inflammation, infection and cancer. *Lancet Inf Dis.* 2001;1**:**189–98

95. Temmi H, Kaisho T, Takeuchi O, et al. Small antiviral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent pathway. *Nature Immunol.* 2002;3:196–200

96. Habetts JMW, Tank B, Van Joost T. Characterization of the mononuclear infiltrate in Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ):evidence of a T-cell-mediated anti-tumor response. *Virchows Arch.* 1989;415:125–30

97. Gordon K, Roenigk H, Gendleman M. Treatment of multiple lesions of Bowen disease with isotretinoin and interfon alfa. Efficacy of combination chemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:691–3

98. Meykadeh N, Hengge U. Topische Immunmodulation in der Dermatologie. *Hautarzt.* 2003;54:641–62

99. Schön M, Bong AB, Drewniok D, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer.* 2003;95**:**1138–49

100. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell carcinoma apoptosis. *Br J Dermatol.* 2004;151:656–62

101. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:462–70

102. Brown VL, Atkins CL, Ghali L. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high risk renal transplant recepiens:randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol.* 2005**;**141**:**985–93

103. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease):A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54**:**1025–32

104. Muzio G, Ciambellotti A, Rebora A. Occlusive medication with imiquimod in Bowen's disease. *Acta Derm Venereol.* 2004;84**:**168–9

105. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% fluorouracil therapy. *Dermatol Surg.* 2001;27:561–4

106. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Bowen's disease (squamous cell carcinoma insitu) in immunosuppressed patients treated with imiquimod 5% cream and a COX inhibitor, sulindac:potential applications for this combination of immunotherapy*. Dermatol Surg.* 2001;27**:**143–6

107. Sierra-Valenti X. Efficacy of imiquimod 5% cream for the treatment of Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:351

108. Chen K, Shumack S. Treatment of Bowen's disease using a cycle regimen of imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:10–2

109. Kreuter A, Hochdofer B, Stücker M, et al. Treatment of anal intraepithelial neoplasia in patients with acquired HIV with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50**:**980–1

110. Goh MSY. Invasive squamous cell carcinoma after treatment of carcinoma in situ with 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol.* 2006;47:186–8

111. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:4–6

112. Imiquimod for superficial and in situ skin malignancy. *Drug Ther Bull.* Oct 2009;47(10):113-6

113. Hiruma M, Kawada A. Hyperthermic treatment of Bowen's disease with disposable chemical pocket warmers:a report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1070–5

114. Yerebakan O, Ermis O, Yilmaz E, et al. Treatment of arsenical keratosis and Bowen's disease with acitretin*. Int J Dermatol.* 2002;41:84–7

115. Gordon KB, Roenigk HH, Gendleman M. Treatment of multiple lesions of Bowen disease with isotretinoin and interfon alfa. Efficacy of combination chemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:691–3

116. Dyall-Smith D. Intralesional bleomycin. *Australas J Dermatol.* 1998;39:123–4

117. Ota M, Kawashima M, Mitsuishi T. Multiple Bowen's disease of the fingers. *Eur J Dermatol.* 2002;12**:**275–7

118. Tesis Figueroa Zarate Ivonne de Fátima . "Eficacia y tolerancia de Imiquimod en crema al 5% en enfermedad de Bowen",Centro Dermatológico Pascua , México DF ,2004

119. Saucedo RangelA, Gutiérrez Vidrio A, Medina Bojórquez A. Cáncer de piel en el Centro Dermatológico Pascua. Estudioepidemiológico de 10 años Dermatología, RevMex Volumen 49, Núm. 6,Nov- Dic 2005