

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

CIUDAD DE MEXICO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSTGRADO
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

EFICACIA TERAPÉUTICA DEL METRONIDAZOL VÍA
ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LIQUEN PLANO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REPORTE DE CASOS

PRESENTADO POR: DRA. SARA PÉREZ CORTÉS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORAS DE TESIS: DRA. JOSEFINA DE PEÑA ORTIZ
DRA. BLANCA VERAZALUCE RODRÍGUEZ

MÉXICO

2001/





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



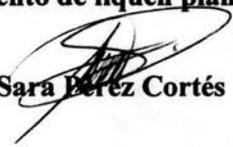
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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 terapéutica del metronidazol vía oral en el
tratamiento de liquen plano**

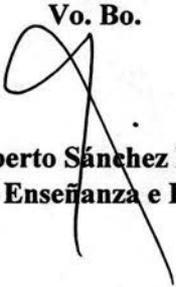

Dra. Sara Pérez Cortés



Vo. Bo.


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

Vo. Bo.


Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación

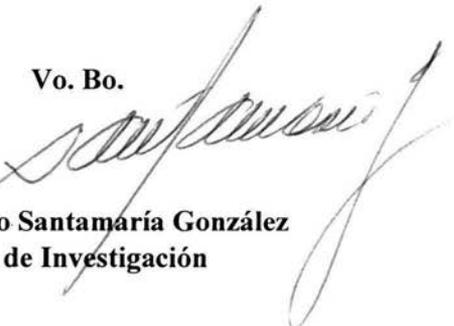

**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



Dra. Josefina de Peña Ortiz
Médico adscrito del Centro Dermatológico Pascua

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



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

Dedico este trabajo con todo mi amor y agradecimiento:

A tí Señor, por darme la vida, y la fortaleza en los momentos difíciles.

A tí papá

Por tus sabios consejos, por respetar mis decisiones y por el amor y apoyo que me brindas en todo momento.

A tí mamá

Mi mejor amiga y confidente por tu amor, comprensión y apoyo incondicional. Nunca podré compensarte lo suficiente por todo lo que haces por mi hija y por mí.

A tí Joel

Por impulsarme a luchar, por tus palabras de aliento y porque a pesar de todo hoy estamos juntos para compartir este momento.

A tí Xime,

La razón de mi vida, por motivarme día con día a seguir luchando. Gracias por tu comprensión y tu paciencia.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a la Dra. Obdulia Rodríguez R.

El haberme brindado la oportunidad de realizar mi especialización en el Centro Dermatológico Pascua, por sus enseñanzas y consejos.

Al Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Por la buena disposición que tuvo siempre que solicité su ayuda a pesar de sus múltiples ocupaciones y por transmitirme sus conocimientos.

A la Dra. Blanquita Verazaluze

Por asesorarme y darme la oportunidad de realizar este trabajo.

A la Dra. Josefina de Peña

Por su invaluable asesoría y su apoyo en todo momento.

Al Ing. José Luis Ángeles

Por su valiosa colaboración para la realización de esta tesis.

*A la Dra. Josefa Novales S., la Dra. Gisela Navarrete F.
y en especial al Dr. Alberto Ramos Garibay*

Por su apoyo en el estudio histopatológico de las biopsias de los pacientes que participaron en este estudio y por todo lo que aprendí y sigo aprendiendo de ellos.

A todos mis maestros

Por transmitirme su experiencia, por corregir mis errores y por la confianza que me inspiran.

A todos mis compañeros

Por la amistad que me han prodigado; son igualmente correspondidos.

A Vero, Laurita, Ely, Sony, Paty y Faby

Por compartir mis buenos y malos momentos.

A Irma, Ray, Paulina y Tere

Por la ayuda y atenciones que siempre recibí de ustedes.

Al personal de enfermería

Por colaborar conmigo durante mi estancia en este Centro.

A la Dra. Rosario Rivero

De una forma especial ya que sin su oportuna intervención no hubiera logrado alcanzar esta meta. Mil gracias, amiga.

A mis pacientes por la confianza

Que depositaron en mí y su disponibilidad para participar en este estudio.

A todos sin excepción los llevo en el corazón.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	10
DEFINICIÓN.....	11
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	11
ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.....	12
Factores Endógenos.....	13
Factores Exógenos.....	17
CUADRO CLÍNICO.....	17
Variedades Especiales de Liquen Plano y Reacciones Liquenoides.....	32
Liquen Plano-Like Producido por Drogas.....	32
Dermatitis Liquenoide por Contacto.....	34
Reacción Liquenoide de la Enfermedad Injerto Contra Huésped.....	35
Enfermedad de Nékam (Queratosis Liquenoide Crónica).....	35
Síndrome de Sobreposición de Liquen Plano-Lupus Eritematoso.....	35
Liquen Plano Penfigoide y Liquen Plano Ampollosos.....	36
Liquen Plano Asociado a Otras Enfermedades.....	37
DIAGNÓSTICO.....	39
Histopatología.....	39
Microscopía Electrónica.....	41
Inmunofluorescencia.....	41
Otros Estudios de Laboratorio.....	42
Diagnóstico Diferencial.....	42
TRATAMIENTO.....	43
Otros Medicamentos.....	48
PRONÓSTICO.....	49
METRONIDAZOL.....	51
PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	61
PROBLEMA.....	61
OBJETIVO GENERAL.....	61
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	61

MATERIAL Y MÉTODO	61
<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	61
<i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i>	61
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	62
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	62
<i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i>	62
<i>VARIABLES</i>	63
<i>EVALUACIÓN CLÍNICA</i>	65
<i>EVALUACIÓN ESTADÍSTICA</i>	66
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	66
RESULTADOS	67
DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS	74
CONCLUSIONES	82
DISCUSIÓN	83
BIBLIOGRAFÍA	84
ANEXOS	92

INTRODUCCIÓN

El liquen plano es un problema frecuente en la consulta dermatológica. Aun cuando no es una enfermedad mortal, se asocia a una morbilidad sustancial capaz de alterar la calidad de vida del paciente por el prurito que en la mayoría de los casos es intenso, la cronicidad del padecimiento y el aspecto estético que afecta la autoestima.

Debido a que su patogenia aún no se ha dilucidado completamente, en su tratamiento se han empleado múltiples medicamentos. Dentro de éstos el metronidazol es por su aparente eficacia similar a otros tratamientos y más accesible por su costo, lo que lo hace una opción terapéutica atractiva, sin embargo, al no haber estudios concluyentes al respecto consideramos necesario valorar su efectividad.

DEFINICIÓN.

El liquen plano es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica, benigna, de origen desconocido y autolimitada, que puede afectar mucosas, pelo y uñas. Se caracteriza por la presencia en la piel de pápulas poligonales, eritematovioláceas con escama en su superficie, aisladas o confluentes, con frecuencia muy pruriginosas y a nivel de mucosas por placas blanquecinas de aspecto reticular. Se le ha denominado “**la enfermedad de las 4 P’s**” por sus características: pápula púrpura, poligonal, pruriginosa.^{1, 2, 3}

Su nombre proviene del griego: **leichen** – musgo de árbol y del latín: **planus** – plano, por la semejanza morfológica de las lesiones con el liquen de los árboles.^{1, 2, 3}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La primera descripción de la enfermedad se atribuye a Erasmus Wilson en 1869, quien consideró que se trataba de la misma enfermedad descrita por Hebra previamente como “leichen ruber”.

En 1892 Kaposi comunicó la primera variante de la enfermedad la cual denominó “liquen rojo penfigoide”. Posteriormente Wickham describió las estrías en la superficie de las lesiones que llevan su nombre.

En 1909 Darier definió las características histopatológicas de la enfermedad. En 1925 Kirtle descubre los cuerpos coloides y en 1969 Ueki describe los depósitos de inmunoglobulinas, albúmina y fibrinógeno en los mismos.

Baart y Kuypard en 1974 describen los hallazgos en la inmunofluorescencia. En 1976 Hashimoto describe la asociación entre apoptosis y liquen plano. En 1981 Bhan y cols. tipifican las células del infiltrado como linfocitos T mediante anticuerpos monoclonales.^{1, 2, 3, 4, 5}

EPIDEMIOLOGÍA.

Se estima que la prevalencia en la población general varía entre 0.1 y 1.2% dependiendo de la región del mundo estudiada y en los Estados Unidos es de 0.44% aproximadamente. ^{1, 6}

En México no se dispone de datos exactos en cuanto a la prevalencia e incidencia. En el Centro Dermatológico Pascua la prevalencia de 1994 a 1999 fue de 3.1 por 1000 pacientes de primera vez. ^{2, 3}

No se ha observado predilección racial. Es más frecuente en el sexo femenino en un porcentaje de 55 a 65% para la afección cutánea y en 63 a 67% para el liquen plano oral.

La enfermedad puede presentarse entre la tercera y sexta décadas de la vida. Las mujeres suelen iniciar alrededor de los 50 años mientras que los hombres inician alrededor de los 30 años. Es raro en niños, quienes representan sólo el 1-4% de todos los casos. ^{1, 2, 3, 4, 7}

Se presenta por brotes a través del año en los meses de diciembre y enero o de enero a julio y se piensa que factores estacionales y ambientales pueden influir en su presentación como el clima templado, tropical y subtropical; en estos dos últimos se presenta en personas jóvenes con mayor frecuencia. ^{1, 8, 9}

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.

La etiología del liquen plano se desconoce, pero se han propuesto varios factores que de manera general pueden agruparse dentro de dos categorías:

- 1) endógenos y
- 2) exógenos-ambientales.

El liquen plano puede clasificarse de acuerdo a su posible causa en:

- 1) Idiopático o clásico
- 2) Asociado a fármacos y químicos
- 3) Asociado a otras enfermedades. ^{1, 2, 3}

Factores Endógenos.

a) Genéticos.

Se ha encontrado una gran prevalencia de los antígenos HLA- A3 (54% vs. 29.7%) y A5 (19.3% vs. 9%) en una serie de 57 pacientes estudiados por Lowe y cols. en comparación con 300 controles sanos. En otra serie de pacientes Simon y cols. han comunicado la prevalencia de HLA-B16, HLA-B8 (en pacientes con lesiones cutáneas) y HLA-BW35 (en pacientes con liquen plano oral).

Powell y cols. encontraron una prevalencia de HLA-DR1 y DQw-1 en 72 pacientes estudiados.⁸

Carcassi y cols. demostraron que la susceptibilidad para desarrollar el liquen plano cutáneo se asocia con el alelo DRB1*0101 particularmente en el liquen plano idiopático no así en el secundario o en la variedad oral.^{1, 10}

Se han reportado poco menos de 100 casos familiares de liquen plano. Gibstain y Esterly han comunicado el caso de unas gemelas monocigóticas que presentaron liquen plano con semanas de diferencia. En los casos familiares las manifestaciones clínicas de la enfermedad se presentan a edades más tempranas, la evolución es más prolongada y severa con un patrón erosivo, linear, ulcerativo o atípico.^{11, 12, 13} Los antígenos de histocompatibilidad que se han reportado en familias afectadas son HLA-B7, Aw19, B18 y Cw8.^{1, 4, 8} En judíos con liquen plano e intolerancia a carbohidratos se ha observado un aumento de HLA-28.⁹

b) Inmunológicos.

Actualmente existe una evidencia considerable de que los procesos subyacentes involucrados en la patogénesis del liquen plano están mediados inmunológicamente.

Aun cuando varios estudios han reportado alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM en pacientes con liquen plano, éstos son contradictorios⁴

Se ha observado un aumento en la cantidad de células de Langerhans en lesiones tempranas de liquen plano, por lo que se piensa que éstas pueden procesar antígenos y presentarlos a los linfocitos T activándolos.⁹

Una alteración aún no conocida en el reconocimiento de antígenos propios modificados puede iniciar la reacción inmune. Los linfocitos T activados liberan citocinas que llevan a la destrucción de queratinocitos.⁶

Los queratinocitos epidérmicos a su vez, producen citocinas que atraen a los linfocitos hacia la epidermis.⁹ El interferón gamma induce a los queratinocitos para que expresen el antígeno HLA-DR, incrementando a su vez las interacciones con las células T ayudadoras; los queratinocitos basales son estimulados para expresar la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 (CD54).

Las células de Langerhans y otros macrófagos dendríticos expresan ICAM-1 y VCAM1 (molécula de adhesión de las células vasculares).

Abdulwabah y cols. en un estudio de 100 pacientes de liquen plano (en comparación con 10 controles sanos) mediante técnicas de inmunohistoquímica observaron en el infiltrado epidérmico la presencia de linfocitos CD4+ (ayudadores-inductores) y de CD8+ (citotóxicos-supresores) con predominio de los primeros en 59% de los casos y de los segundos en 5%. A nivel de la dermis el infiltrado que predominó en pacientes con lesiones antiguas fue de células CD4+, mientras que en pacientes con lesiones de entre 2 a 6 meses de evolución predominaron los linfocitos CD8+. Los mismos autores observaron una disminución significativa en el porcentaje del total de linfocitos T y células CD4+ en sangre periférica en los pacientes estudiados en comparación con los controles. Se considera que los linfocitos CD8+ sean los iniciadores de la licuefacción de la basal y que los CD4+ continúen y aumenten este proceso.¹⁴

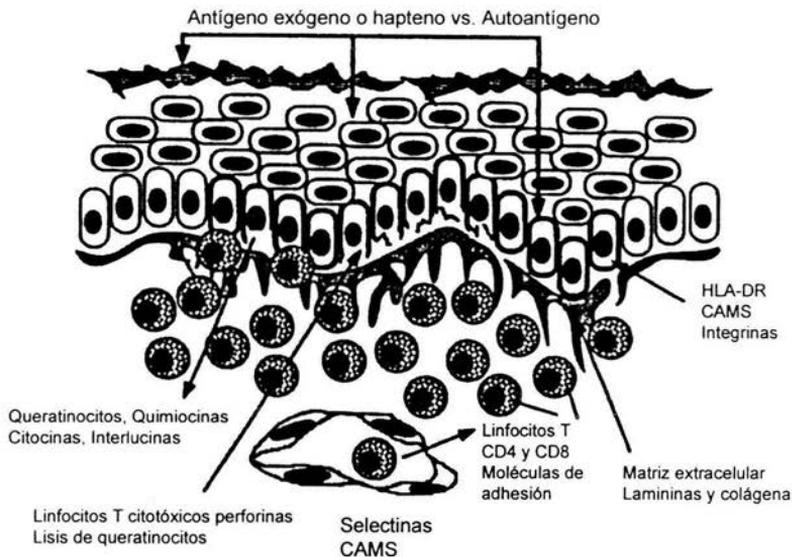
Spandau y cols. han investigado las citocinas responsables del reclutamiento de las células del infiltrado mononuclear en el liquen plano, las alfa-quimiocinas y las beta-quimiocinas parecen estar involucradas. Las alfa-quimiocinas incluyen monocinas inducidas por el interferón gamma (MIG), la proteína inducible por el interferón gamma (IP)-10, GRO-alfa e IL-8 que *in vitro* atraen a los linfocitos T, así como el derivado epitelial atrayente de neutrófilos (ENA)-78 específico para éstos. La familia de las beta-quimiocinas tienen propiedades quimiotácticas para macrófagos y células T, dentro de las cuales se incluyen: la proteína

quimioatrayente de los macrófagos (MCP)-1 que regula la activación y la expresión normal de las células T y secreción de RANTES y las proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP)-1alfa y MIP-1beta.

Estos autores emplearon técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación *in situ* en 17 biopsias de liquen plano empleando biopsias de piel normal como controles y encontraron que las células predominantes en el infiltrado en banda fueron linfocitos T con predominio al doble de linfocitos CD4+ sobre CD8+. Asimismo, observaron la presencia de células CD1+ en la epidermis en las lesiones de liquen plano en mayor cantidad que en los controles.

Predominó de manera importante el RNAm de MIG en los queratinocitos de las lesiones de liquen plano. A nivel de los queratinocitos basales lesionados y las células mononucleares de la dermis se expresó RNAm para MCP-1 y en la zona de interfase se expresó RNA-m para IP-10; el RNAm para RANTES y MIP-1alfa se encontró en cantidad moderada y el resto de las quimiocinas en cantidad menor o ausente.¹⁵

Sugerman y cols. observaron que la línea de células T y clones cultivadas a partir de lesiones de liquen plano son citotóxicas para los queratinocitos lesionados autólogos, especialmente las células T CD8+, las cuales aparentemente reconocen un antígeno asociado con el complejo mayor de histocompatibilidad MHC clase I, ya que anticuerpos monoclonales anti MHC clase I bloquean parcialmente esta acción citotóxica.¹⁶



Esquema 1. Inmunopatogenia del liquen plano
(Fuente: *Sem Cut Med Surg* 1997; 16:284-294)¹⁷

c) Psicológicos.

El estrés psicológico es un antecedente que se ha relacionado con el inicio de la enfermedad y la presentación de nuevos brotes. La mejoría o remisión de la enfermedad se atribuye en algunos casos al hecho de que los factores de estrés se han eliminado.⁶

La fatiga es otro factor desencadenante que se ha referido en la literatura.⁸

Algunos autores no han encontrado diferencia en cuanto a la ansiedad que presentan los pacientes de liquen plano respecto a controles sanos.⁶

Otros han relacionado la presencia de liquen plano erosivo y estrés emocional o el liquen plano oral con enfermedad mental.⁸

En el Centro Dermatológico Pascua en el año de 1982 se llevó a cabo un estudio en el que se encontró que 43.3% de los pacientes afectados con predominio del sexo femenino presentaron depresión, tendencia a la autoagresión, sentimientos de culpa, intolerancia a la frustración y personalidad neurótica.¹⁸

Factores Exógenos.

a) Infecciosos.

Se ha considerado que la infección por diferentes agentes bacterianos, virales, parasitarios y micóticos pudieran intervenir en la patogénesis del liquen plano.

En la literatura se menciona la asociación de liquen plano con sífilis, virus del herpes simple tipo 2, VIH, virus de la hepatitis B y C, amibiasis, *Helicobacter pylori*, infección de vías urinarias por anaerobios, y candidiasis (ésta última en asociación con liquen plano oral), sin embargo, no está del todo comprobado.^{1, 19, 20} Lo anterior se ha especulado en base a que las lesiones del liquen plano han mejorado con el uso de algunos antimicrobianos como son la griseofulvina y el metronidazol.

b) Tabaquismo.

La incidencia de tabaquismo en pacientes con liquen plano va del 15 al 93%. Murti y cols. han comunicado una asociación importante entre el tabaquismo y la enfermedad pero otros autores no coinciden con ellos.^{1, 8}

CUADRO CLÍNICO.

La dermatosis inicia en forma brusca o insidiosa, en esta última el brote de nuevas lesiones se presenta durante los siguientes 9 a 12 meses. El prurito es un síntoma muy importante en la mayoría de los casos, sin embargo, 20% de los pacientes no presentan síntomas.^{6, 21}

El liquen plano afecta prácticamente cualquier zona de la piel con predominio en muñecas, manos, antebrazos, tobillos, región pretibial, región lumbosacra y genitales y tiende a ser simétrico.²¹(Fotos 1, 2 y 3).



Foto 1. Topografía característica del liquen plano en cara anterior de las muñecas.



Foto 2. Topografía del liquen plano en cara anterior de piernas



Foto 3. Lesiones de liquen plano en región lumbosacra.

Las lesiones clásicas se han descrito como pápulas planas, eritemato-violáceas, brillantes, poligonales de tamaño variable (desde algunos milímetros a un centímetro o poco más), que a menudo presentan líneas blancas en su superficie conocidas como estrías de Wickham; en ocasiones pueden presentar una umbilicación central, pueden ser aisladas o confluentes. (Fotos 4 y 5)

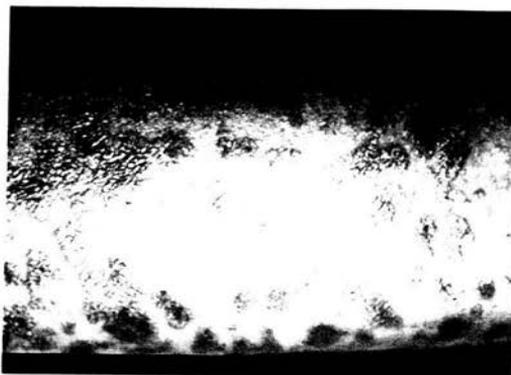


Foto 4. Morfología típica del liquen plano. Se observan las pápulas eritematovioláceas, brillantes, poligonales, con estrías de Wickham en su superficie.



Foto 5. En esta imagen se puede ver, a mayor detalle, las estrías de Wickham y la umbilicación en algunas pápulas.

El fenómeno de Koebner se presenta en sitios donde se han sufrido traumatismos.
(Foto 6)

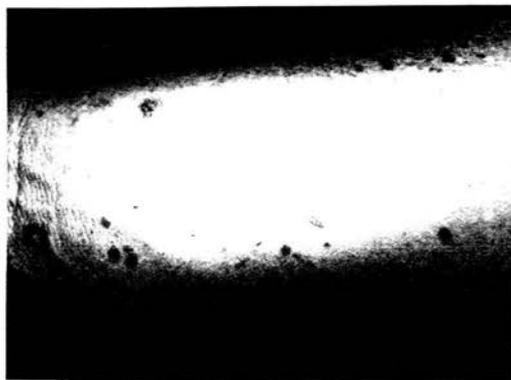


Foto 6. Fenómeno de Koebner en liquen plano.

Las lesiones al curar dejan hiperpigmentación postinflamatoria que dura meses o años. Los pacientes con afectación intensa pueden presentar recurrencias.^{1, 9, 21}

Existen **variaciones clínicas** en cuanto a la configuración de las lesiones, su morfología y su distribución anatómica por lo que el liquen plano puede clasificarse de la siguiente forma:^{1, 9}

Tabla 1.

Por su Configuración:	Por su Morfología:	Por su Topografía:
a) Anular b) Linear	a) Hipertrófico o verrugoso b) Atrófico c) Vesiculoampolloso d) Erosivo y ulcerativo e) Folicular f) Actínico g) Pigmentado h) Rojo i) Eruptivo j) Otras variantes: perforante, guttata, invisible.	a) Inverso b) De palmas y plantas c) De piel cabelluda d) De mucosas e) Ungueal.

Fuente: Fitzpatrick. Dermatology in general medicine. Álvarez V. Tratamiento del liquen plano con talidomida. Tesis.^{1,3}

Por su Configuración.

- a) Anular.** Aun cuando es común encontrar pequeñas lesiones anulares durante la evolución del liquen plano, en raros casos se llegan a presentar grandes lesiones con esta morfología de forma única o múltiple con un borde anular activo en ocasiones angosto y otras veces ancho, con centro atrófico. Estas lesiones se observan con mayor frecuencia en el pene y escroto. Pueden observarse lesiones de estas características con un borde hiperpigmentado en tronco y extremidades.^{1, 9, 21} (Foto 7)



Foto 7. Liquen plano anular. Las lesiones presenta un borde anular activo y centro atrófico.

b) **Linear.** También se ha descrito como **zosteriforme o zonal**. El fenómeno de Koebner con el desarrollo de lesiones en sitios de traumatismos es un ejemplo. De esta forma raramente de manera espontánea las lesiones adoptan una distribución en forma de líneas angostas y largas que no miden más de 1-2 cm de ancho, éstas pueden afectar toda la longitud de una extremidad, el tronco y menos frecuentemente la cara, en algunas ocasiones siguiendo las líneas de Blaschko.

Se observa más frecuentemente en niños. Puede ser seguido de brote de lesiones en otros sitios. Se han comunicado casos de este tipo de liquen, en sitios con herpes zoster previo ya curado lo que se trata de explicar como una respuesta isotópica de Wolf. ^{1, 9, 21, 22, 23, 24, 25, 26} (Foto 8)

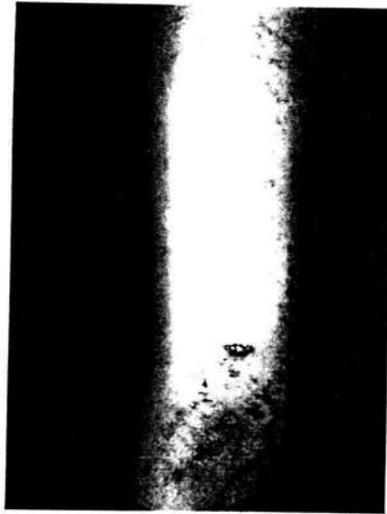


Foto 8. Liquen plano lineal o zosteriforme, variedad rara.

Por su Morfología.

- a) **Hipertrófico o verrugoso.** Se presenta con una incidencia del 6 al 19%. Afecta principalmente extremidades inferiores alrededor de los tobillos, la cara anterior de las piernas y las articulaciones interfalángicas. Las lesiones son elevadas, de color púrpura, café rojizo, o bien con tonos grisáceos o incluso de color negro, queratósicas o de aspecto verrugoso, con escama blanca en su superficie y pueden presentar hiperqueratosis folicular. Son muy pruriginosas y al resolverse dejan áreas de atrofia, hiper e hipopigmentación; sin embargo, pueden persistir indefinidamente aún cuando persistan otras lesiones de liquen plano. Se acompañan de insuficiencia venosa periférica.^{1, 4, 9, 21} (Foto 9)



Foto 9. Liquen plano hipertrófico. Las lesiones son eritematovioláceas e hiperqueratósicas con escama en su superficie.

- b) **Atrófico.** Es una variante rara. Afecta principalmente extremidades inferiores y tronco. Puede presentarse como resultado de lesiones anulares previas o de lesiones hipertróficas que se han resuelto. Las lesiones son papulas o placas bien circunscritas, blanco – azuladas con centro atrófico.^{1, 9, 21}
- c) **Vesiculoampollosos.** Es otra forma poco común que se caracteriza por la presencia de vesículas y ampollas que asientan en las lesiones de liquen plano, se puede presentar súbitamente y acompañarse de síntomas constitucionales. Las ampollas son tensas rodeadas de mínima reacción inflamatoria con signos de Nikolsky y Asboe-Hansen positivos. Cuando las ampollas asientan sobre piel sin lesiones se le considera liquen plano penfigoide el cual representa una asociación entre liquen plano y penfigoide ampollosos. Ambas entidades se distinguen por medio de inmunofluorescencia directa la cual es positiva en liquen plano penfigoide con depósito de IgG y C3 en la base de la ampolla, mientras que en el liquen plano ampollosos es negativa^{1, 4, 27}

- d) **Erosivo y ulcerativo.** Puede afectar las plantas y en los casos severos afecta la mucosa de la cavidad oral, el epitelio alveolar, faringe, laringe y esófago. Se caracteriza por la presencia de exulceraciones extensas, simétricas, muy dolorosas e incapacitantes, con frecuencia se asocia a otras lesiones más típicas de liquen plano y como secuela deja cicatrices, alopecia cicatrizal, pérdida permanente de las uñas o en la afectación esofágica, disfagia y estenosis. ^{1, 28}
- e) **Folicular (*liquen planopilaris*, *peripilaris* o *acuminatus*).** Las lesiones foliculares pueden presentarse en la evolución del liquen plano o ser las lesiones predominantes. Se presentan en la piel cabelluda, tronco y cara medial de las extremidades como placas en forma de botón de camisa, con escama y pápulas foliculares queratósicas que dejan áreas de alopecia cicatrizal al resolverse. (Foto 10)



Fig 10. Liquen plano folicular. Se observan pápulas eritematovioláceas con escama en su superficie y áreas de alopecia cicatrizal.

Una forma especial es el síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur o Graham-Little-Feldman consiste en la siguiente tríada: liquen plano folicular cutáneo y/o de piel cabelluda, alopecia cicatrizal multifocal de piel cabelluda y alopecia no cicatrizal de axilas y pubis. Otras variantes son la pseudopelada de Brocq, el liquen plano folicular tumidus con placas pseudotumorales ovals del área mastoidea, la alopecia fibrosante frontal postmenopáusica y el liquen planoportitis que afecta el acrosiringio. ^{1, 9, 21, 29}

f) Actínico (liquen plano trópico, liquen plano subtropical, liquen plano atrófico anular, melanodermatosis liquenoide, erupción liquenoide actínica del verano)

Es más frecuente en primavera y verano en mujeres, individuos jóvenes y personas que trabajan en exteriores y mejora en el otoño e invierno. La luz solar parece favorecer su aparición.

Afecta áreas expuestas como la cara, cara posterior de brazos, dorso de manos y cuello; la piel cabelluda y uñas pueden estar involucradas.

Las lesiones son placas redondeadas con centro de color violáceo de bordes bien definidos rodeadas de un área hipopigmentada, con mínima escama en su superficie, poco pruriginosas o asintomáticas. Algunas de estas lesiones semejan melasma.

La forma discrómica se caracteriza por pápulas blanquecinas del tamaño de la cabeza de un alfiler que confluyen para formar placas. ^{1, 4, 9, 30}

g) Pigmentado. Se presenta predominantemente en pacientes latinoamericanos e hindúes. Su localización es en pliegues y áreas expuestas al sol con manchas café oscuro que al resolverse pueden dejar como secuela hiperpigmentación y discreta atrofia. Las mucosas, palmas y plantas no se afectan. ^{1,9} (Foto 11)



Foto 11. Liquen plano pigmentado

- h) **Rojo.** Afecta tronco predominantemente a nivel de región lumbar, cara anterior de antebrazos y muñecas, piernas, dorso de pies y área genital. Morfológicamente consiste en pápulas poligonales, rojo violáceas aisladas o confluentes que al involucionar dejan hiperpigmentación residual.^{2,3} (Foto 12)



Foto 12 Liquen plano rojo con las características pápulas eritematovioláceas poligonales.

- i) **Eruptivo.** Este tipo de liquen es de aparición súbita y presenta incontables pápulas eritematoescamosas. Pese a su aspecto más aparatoso, involuciona en un periodo más breve que las otras variedades.^{2,3}
- j) **Perforante.** En esta variedad, hay eliminación transepidérmica de tejido inflamatorio liquen-plano like. Se ha observado en glúteos y muñecas.^{1,3,4}
- k) **Guttata.** Las lesiones son muy diseminadas, pueden ser discretas, miden de 1-2 mm o hasta un centímetro de diámetro y se pueden confundir con psoriasis en gotas, pero el estudio histopatológico revela el diagnóstico.⁹
- l) **Invisible.** Cram y Muller han mencionado esta rara variante de liquen en donde las lesiones no son evidentes a simple vista, sólo se observan con luz de Wood. La presencia de prurito y el estudio histológico con un patrón liquenoide confirman el diagnóstico.^{1,4}

Por su Topografía:

- a) **Inverso.** Se presenta a nivel de axilas, ingles, pliegues submamaros, poplíteos y antecubitales. La morfología de las lesiones es variable ya que pueden presentarse pápulas eritematovioláceas, manchas café oscuro típicas de la variedad pigmentada, lesiones anulares, atróficas, etc. (Foto 13)



Foto 13. Liquen plano invertido. Las lesiones se localizan en pliegues como se muestra en la fotografía.

b) Palmoplantar. Esta variante acral es rara, sin embargo, Sánchez Pérez y cols. encontraron esta afección en 26% de 139 pacientes estudiados, de liquen plano, de los cuales en el 72% las lesiones se presentaron inicialmente en esta topografía y posteriormente en otros sitios.

Las lesiones se localizan en los bordes laterales de los dedos y en palmas y plantas; consisten en pápulas amarillentas con una zona eritematosa; pueden confundirse con tilosis, psoriasis, verrugas, poroqueratosis, tiña, eccema hiperqueratósico y sífilis secundaria.^{1, 21, 31}

c) De piel cabelluda. Se observa con mayor frecuencia en mujeres como una placa alopécica única, multifocal o total. Presenta pápulas foliculares queratósicas con eritema perifolicular, aisladas o confluentes, que dejan como secuela alopecia cicatrizal.

Ha recibido otros nombres como liquen planopilaris, foliculitis decalvante y atrófica, liquen espinuloso, foliculitis decalvante y el síndrome de Graham-Little ya descrito previamente.¹

d) De mucosas. La dermatosis afecta la boca, conjuntivas, nariz, laringe, esófago, vagina, uretra y ano.

El **liquen plano oral** se observa en 60 a 70% de los pacientes con liquen plano cutáneo y se presenta como única manifestación en 15 a 25% de los mismos. Afecta predominantemente a adultos de edad media entre los 50 a 55 años y es raro en niños. Las lesiones se localizan en la mucosa de la boca, encías y lengua con mayor frecuencia, pero puede involucrar el paladar, el piso de la boca, cojinetes retromolares y labios. La morfología de las lesiones puede ser reticular, en placas, atrófica, erosiva y ampollosa; la forma reticular es la más frecuente. Tanto las formas erosivas como no erosivas la mayoría de las veces son dolorosas con sensación de quemadura en forma espontánea, lo que las distingue de las reacciones liquenoides a nivel oral, ya que estas últimas aun cuando sean erosivas no son dolorosas.^{1, 6, 32, 33} (Fotos 14 y 15)



Foto 14. Liquen plano oral, variedad reticulada.
(Fotografía cortesía de la Dra. Mireya Dessavre Martínez).

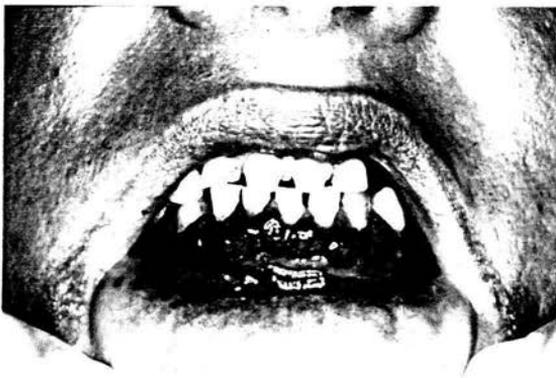


Foto 15. Liquen plano oral, variedad erosiva.
(Fotografía cortesía de la Dra. Mireya Dessavre Martínez).

El **liquen plano conjuntival** se manifiesta como una conjuntivitis cicatrizal que se distingue del penfigoide cicatrizal por inmunofluorescencia directa.

El **liquen plano genital** se presenta en 25% de los casos, en el hombre afecta el glande adoptando las lesiones una morfología anular y en la mujer se observa como leucoplaquia, eritroplaquia, vaginitis descamativa o exulceraciones que pueden dar lugar a la formación de sinequias y estenosis vaginal.

En el **liquen plano anal** se observa leucoqueratosis, hiperqueratosis, fisuras y erosiones.^{1,6}

Se ha descrito el involucro del **esófago** en liquen plano en mujeres de edad entre los 30 y 70 años. Se caracteriza por disfagia, odinofagia, pérdida de peso, acompañados o no de síntomas de reflujo gastroesofágico; hay afección a nivel de la mucosa oral, puede afectar otras mucosas (vagina, faringe), así como la piel. Por endoscopia se observa desepitelización de la mucosa esofágica con formación de membranas con aspecto de papel. La mucosa subyacente se observa inflamada, friable y fácilmente sangrante. La histología es diagnóstica en el 50% de los casos. La inmunofluorescencia directa puede ser útil al mostrar depósitos subepidérmicos de Ig M.³⁴

- e) **Ungueal.** Tiene una incidencia del 10 al 15%. Rara vez se manifiesta en forma aislada sin lesiones a otro nivel; cuando así sucede, en muchos casos se presentan posteriormente lesiones en piel. Las uñas más afectadas son las de las manos.

Las alteraciones que se observan en la lámina ungueal son adelgazamiento, estriaciones y crestas longitudinales (onicorrexis), hendeduras distales (onicosquicia), onicolisis, hiperqueratosis subungueal, anoniquia, pterigionos y puntos rojos o violáceos. El signo de la "tienda de campaña" se observa cuando hay involucro del lecho ungueal con elevación de la uña y estriaciones longitudinales. Puede haber pérdida de la uña cuando se presentan lesiones erosivas con afección a este nivel y como consecuencia de cicatrices atróficas; estas alteraciones sin embargo, pueden observarse

en otros procesos inflamatorios como psoriasis y alopecia areata. La distrofia de las veinte uñas en la infancia se considera una variante de liquen plano.^{1, 6, 35} (Foto 16)



Foto 16. Liquen plano ungueal. Obsérvese las estriaciones longitudinales y los pterigiones.

Variedades Especiales de Liquen Plano y Reacciones Liquenoides.

Existen algunos factores externos y ciertas entidades patológicas que pueden dar lugar a la presentación en la piel de lesiones clínica e histopatológicamente similares al liquen plano. A continuación se describen.

Liquen Plano-Like Producido por Drogas.

La primera droga que se relacionó con este tipo de dermatosis fue la mepacrina (quinacrina) utilizada durante la Segunda Guerra Mundial como profiláctico contra la malaria.

Probablemente el oro sea la causa más común, pero la afección de la mucosa oral es raro.

La demeclociclina y la quinina aunadas a la exposición a la luz producen fotodermatitis liquenoide.

Otras drogas son tiazidas, estreptomicina, isoniacida, levopromazina, metopromacina, amifenazola, metil-dopa, pirimetamina, levamisole, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol, labetalol), clorpropamida, tolazamida, naproxen, captopril, amlodipina, D-penicilamina, metformin y ramipril. La lista de drogas que producen dermatosis similares al liquen plano continúa en aumento.^{4, 9, 36, 37, 38, 39}

En algunos pacientes tratados con interferón alfa 2-a o 2-b por hepatitis C u otras causas puede precipitarse un brote de liquen plano o agravamiento de un liquen plano preexistente, los cuales presentan mejoría al suspender el tratamiento.⁴⁰

La estomatitis liquenoide se asocia al carbonato de litio y el liquen plano penfigoide-like se ha relacionado con la ingestión de cinarizina.⁹

Recientemente se ha comunicado un caso de liquen plano penfigoide inducido por PUVAterapia.⁴¹

Las lesiones cutáneas clínicamente tienen un aspecto psoriasiforme y dejan como secuela hiperpigmentación, pérdida del pelo, atrofia y anhidrosis.⁹

En la **tabla 2** se muestra una lista de las drogas que producen reacciones liquenoides.

Tabla 2. Medicamentos asociados a reacciones liquenoides.

Antibióticos:	Antihipertensivos:	AINES:
Demeclociclina	Captopril	Naproxén
Etambutol	Enalapril	Ibuprofén
Griseofulvina	Metildopa	Indometacina
Ketoconazol	Propanolol	Ácido acetilsalicílico
Levamisol	Labetolol	
Ácido para-amino salicílico	Clorotiazida	
Tetraciclina	Hidroclorotiazida	
Estreptomicina	Espironolactona	
	Furosemide	

Antimaláricos:	Sulfonilureas:	Psicotrópicos:	Misceláneos:
Cloroquina	Cloropropamida	Carbamazepina	Alopurinol
Quinacrina	Tolazamida	Levopromacina	Arsénico
Quinidina	Tolbutamida	Metopromacina	Cinarizina
Quinina		Lorazepam	Sales de Oro
			Penicilamina
			Probenecid
			D-penicilamina
			Yoduros y medios de contraste
			Litio

Fuente: Fitzpatrick. Dermatology in general medicine. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593-619. ^{1,4}

Dermatitis Liquenoide por Contacto.

Ferström fue quien por primera vez consideró una relación entre los compuestos mercuriales de las amalgamas dentales y el liquen plano oral como una reacción alérgica tipo IV, posteriormente otros autores consideraron la existencia de dos entidades diferentes, por un lado el liquen plano oral y por otro las reacciones liquenoides orales por exposición a níquel, colorantes, material de curación dental (oro, mercurio, plata) y materiales de prótesis dentales (níquel, cobalto, paladio) entre muchos otros. ^{1, 2, 4, 42, 43}

Sasaki y cols. han comunicado tres casos de liquen plano cutáneo lineal ocasionados por materiales dentales que contenían oro y mercurio. ⁴⁴

En los reveladores de películas de color los ingredientes activos relacionados son las parafenilendiaminas (CD2, CD3, CD4 y CD6). Se ha visto que éstas pueden provocar la aparición de las lesiones por contacto directo con la piel, sin embargo la ingestión e inhalación de dichas sustancias también deben considerarse. ⁹ Las lesiones al inicio son ecematosas y posteriormente liquenoides y aun cuando pueden ser muy diseminadas, respetan la mucosa oral. ^{6, 45}

Reacción Liquenoide de la Enfermedad Injerto Contra Huésped.

La enfermedad injerto contra huésped se presenta en 20 a 60% de los pacientes con trasplante de médula ósea. Las manifestaciones clínicas que se desarrollan entre una semana y 3 meses después del trasplante se consideran agudas y las que aparecen después de 3 meses son crónicas. Es en la etapa crónica cuando se presenta una dermatitis liquenoide generalizada o localizada que puede afectar cavidad oral, tronco, muslos, palmas, plantas, uñas e incluso puede causar alopecia cicatrizal; además se presentan manifestaciones sistémicas como fibrosis hepática progresiva, anemia hemolítica autoinmune y fibrosis pulmonar con una mortalidad del 10% aproximadamente. Mediante inmunohistoquímica puede diferenciarse del liquen plano por la observación de la disminución de las células de Langerhans y aumento de células CD8, CD16 y CD28.^{2,9}

Enfermedad de Nékam (Queratosis Liquenoide Crónica)

Enfermedad rara que se caracteriza por nódulos y pápulas violáceas con un patrón lineal o reticular que predominan en dorso de manos y pies, palmas, plantas, nalgas, uñas y mucosa genital acompañado de una dermatitis seborreica-like.

Histopatológicamente es muy similar al liquen plano. Esta enfermedad es refractaria a tratamiento; se ha recurrido a la fotoquimioterapia, etretinato y calcipotriol con respuesta favorable.^{1,2,3,9}

Síndrome de Sobreposición de Liquen Plano-Lupus Eritematoso.

Es una variante poco común en la que se observan lesiones que comparten las características de ambas entidades; se presentan con placas atróficas, hipopigmentadas, y pápulas rojo vivo a violáceo con telangiectasias y escama (similares a la lesiones del lupus discoide) que en ocasiones se acompañan de ampollas; predominan en extremidades, cabeza, cuello y tronco. La mayoría de los pacientes presentan lesiones de tipo reticular en mucosa oral.

La evolución es crónica y algunos pacientes evolucionan hacia la forma sistémica del lupus eritematoso.

Histológicamente se observan datos compatibles con ambas entidades pero mediante inmunofluorescencia directa se observan cuerpos citoides teñidos con IgG, IgM y C3 intraepidérmicos o en la unión dermoepidérmica como en el liquen plano y rara vez, depósito lineal o granular de IgM y C3 como en el lupus eritematoso.^{1, 9, 46}

Liquen Plano Penfigoide y Liquen Plano Ampoloso.

Se trata de dos entidades distintas.

El **liquen plano penfigoide** fue descrito por Kaposi en 1892. Se caracteriza por ser de evolución aguda, con aparición súbita y generalizada de ampollas tanto en la piel afectada con lesiones de liquen plano como en la no afectada; también se han descrito ampollas en la cavidad oral.

Histológicamente en la piel no afectada se observan ampollas subepidérmicas sin datos de liquen plano; en las pápulas y placas se observan las características típicas del mismo. La inmunofluorescencia directa muestra depósito lineal de IgG y C3 en la zona de la membrana basal de la piel perilesional.

Mediante inmunoelectromicroscopia el depósito de IgG y C3 se observa en la base de la ampolla, además se ha encontrado un antígeno de 180kD similar al del penfigoide ampoloso y recientemente se ha descrito por Zillikens y cols. que el suero de los pacientes con liquen plano penfigoide reconoce un epítotope localizado en la porción C-terminal del dominio extracelular NC16A de dicho antígeno. Algunos autores mencionan la presencia del antígeno de 200kD del penfigoide ampoloso, sin embargo otros no lo han encontrado.²⁷

Los fármacos que pueden precipitar esta dermatosis son tolazamida, clorpropamida y mercaptopropionil glicina.⁴

En el **liquen plano ampoloso** las ampollas asientan sobre o cerca de las lesiones de liquen plano, son tensas con mínima reacción inflamatoria circundante; los signos de Nikolsky y Asboe Hansen están presentes.

Histológicamente se observan ampollas subepidérmicas debidas a degeneración de la capa basal. La inmunofluorescencia directa e indirecta es negativa.

La duración de la dermatosis es breve.^{4, 9, 27}

El captopril y la cinarizina han sido causa de este tipo de liquen.⁴

Liquen Plano Asociado a Otras Enfermedades.

El liquen plano se ha asociado a una serie de trastornos no relacionados. Se desconoce hasta el momento si es causa de los mismos o una asociación fortuita.

Lesiones Malignas. Particularmente el liquen plano penfigoide se ha descrito en asociación con cáncer gástrico, linfosarcoma, sarcoma de células reticulares, neuroblastoma, craneofaringioma, adenoma de pituitaria, fibrohistiocitoma maligno, timoma, paraproteinemia monoclonal kappa IgA y malignidad pararrenal.

4

Cirrosis Biliar Primaria. Se ha observado elevación de las enzimas hepáticas en 7 a 52% de los pacientes con liquen plano y se menciona que un 12% de las biopsias de hígado han sido compatibles con enfermedad a este nivel.

Algunos autores han comunicado la presencia de cirrosis biliar primaria en pacientes con liquen plano de manera independiente de aquellos pacientes con enfermedad hepática subyacente que presentan reacciones liquenoides por la administración de D-penicilamina.⁴

Hepatitis Activa Crónica. En 1978 Reborá describió por primera vez la asociación de liquen plano con enfermedades hepáticas y desde entonces varias observaciones la han confirmado.^{47, 48}

La incidencia de hepatitis crónica varía entre 9.5 y 13.5% con una mayor prevalencia en el sur de Europa.⁴

Carrozzo y cols. realizaron un estudio de 44 pacientes italianos con liquen plano oral e infección por virus de la hepatitis C y 60 controles con liquen plano oral pero sin infección por este virus y encontraron una asociación significativa con el alelo HLA-DR6 en el primer grupo; estos autores no encontraron una relación entre liquen plano mucocutáneo, infección por virus de la hepatitis C y marcadores HLA al igual que en otros estudios epidemiológicos por lo que consideran que sólo el liquen plano oral sea el que se relacione con la infección por virus de la hepatitis C.¹⁰

En otro estudio realizado en Nepal en 64 pacientes con liquen plano cutáneo y oral no se encontró correlación con infección por virus de la hepatitis B y C. ⁴⁹

En el Centro Dermatológico Pascua se realizó PCR para virus de la hepatitis C en 41 pacientes con liquen plano, de los cuales sólo 3 de ellos habían padecido hepatitis y se encontró un resultado positivo en el 51.2% de los casos, por lo que se concluye que el liquen plano puede considerarse un marcador de enfermedad hepática subclínica. ⁵⁰

Se han comunicado casos de pacientes (incluyendo niños) que han presentado liquen plano posterior a la aplicación de vacunas para hepatitis B y C; se desconoce a ciencia cierta el mecanismo inmunológico por el cual se desencadena.

Se ha sugerido que la destrucción autoinmune de los queratinocitos mediada por células se dispara por efecto de los antígenos virales; se considera que la proteína viral **S** puede estar implicada en la patogénesis y que los queratinocitos expresen un epítotope similar que inicia el proceso autoinmune.

El periodo de latencia varía desde unos cuantos días hasta 3 meses después de la aplicación de las 3 dosis de la vacuna que habitualmente se aplican. ^{48, 51, 52}

Colitis Ulcerativa. Se han comunicado casos de pacientes que presentan liquen plano los cuales paralelamente presentan síntomas de esta enfermedad.

Diabetes mellitus. Los estudios de pacientes con liquen plano en los cuales se ha realizado prueba de tolerancia a la glucosa, muestran una prevalencia de diabetes mellitus que varía entre 12.8% a 85%, sin embargo, en otros estudios no se demuestra tal asociación. Por otro lado en pacientes diabéticos se ha encontrado una incidencia de 1.6% de liquen plano. ⁴

Misceláneas. El liquen plano se ha asociado con enfermedades autoinmunes como son: alopecia areata, dermatomiositis, dermatitis herpetiforme, morfea, esclerosis sistémica, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, vitiligo, tiroiditis de Hashimoto, Sx. de Sjögren, anemia perniciosa, mastenia gravis, timoma y otras

enfermedades como urolitiasis, deficiencias de folato, disminución de glucosa 6 – fosfato deshidrogenasa, grupo sanguíneo “O”, amiloidosis generalizada, nevo de Becker y eritema discrómico perstans. No todos los investigadores están de acuerdo en que el liquen plano se asocie con otras enfermedades sistémicas y consideran que la coexistencia con estas entidades es algo fortuito.^{1, 4, 53, 54, 55, 56, 57} La enfermedad de Grinspan consiste en una tríada que incluye hipertensión arterial, diabetes mellitus y liquen plano oral.³⁹

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se realiza clínicamente en base a la topografía y morfología de las lesiones considerando la gran variedad de presentación, pero existen casos en los que como se ha descrito previamente, el diagnóstico clínico no es fácil requiriendo de la confirmación del mismo mediante estudio histopatológico y en algunos casos mediante inmunofluorescencia.

Histopatología.

En las pápulas de liquen plano a nivel de la epidermis se observa ortoqueratosis compacta, hipergranulosis en forma de cuña, acantosis irregular con aspecto de dientes de sierra (ya que los procesos interpapilares se elongan y sus extremos inferiores se agudizan) y degeneración vacuolar de la capa basal que da lugar a los “espacios de Max Joseph” que a su vez pueden formar ampollas subepidérmicas. Los queratinocitos necróticos a nivel de la capa basal de la epidermis y dermis papilar dan lugar a los cuerpos coloides, hialinos, citoides o de Civatte, los cuales miden 20 micras de diámetro, son eosinófilos, PAS positivos y diastasa resistentes.

A nivel de la dermis superficial se observa un infiltrado, con disposición en banda, pegado a la epidermis el cual está formado predominantemente por linfocitos, pero pueden encontrarse también polimorfonucleares, algunos eosinófilos y células plasmáticas. La caída del pigmento y la presencia de melanófagos es consecuencia de la degeneración de la capa basal, es más evidente en lesiones antiguas o en pacientes de piel oscura.⁵⁸

En el liquen plano hipertrófico además se encuentra acantosis importante, papilomatosis e hiperqueratosis.

En el liquen plano oral las lesiones reticuladas se caracterizan histológicamente por la presencia de paraqueratosis alternada con áreas de ortoqueratosis, capa granulosa (que normalmente no está presente en la mucosa), atrofia del epitelio, lisis de la capa basal y un infiltrado linfocitario. En lesiones atróficas está ausente la queratosis. Puede haber áreas de ulceración y necrosis.^{17, 58} (Fotos 17 y 18)



Foto 17. Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica. Acanthosis irregular. Dermis superficial con un denso infiltrado linfocitario subepidérmico dispuesto en banda. (H-E 10x)

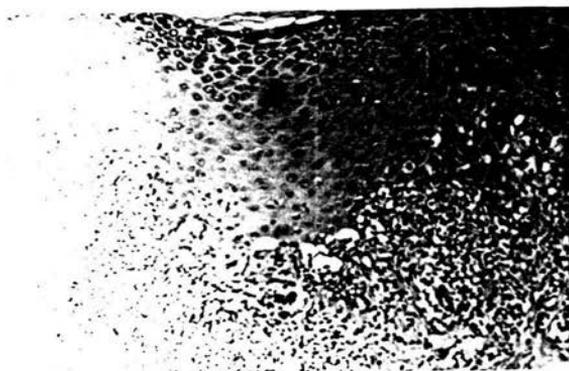


Foto 18. Mayor aumento en donde se observa la degeneración hidrópica de la capa basal y por debajo, el infiltrado en banda (H-E 25x)

Microscopia Electrónica.

Las lesiones que inician muestran los tonofilamentos de las células basales disminuidos y en las lesiones tardías aumentan. El infiltrado dérmico invade la epidermis y fragmenta la lámina densa que puede duplicarse y plegarse. Algunos linfocitos tienen núcleos enrollados muy semejantes a las células de Sézary. Los cuerpos coloides que se forman por degeneración filamentosa de los queratinocitos están constituidos por haces de filamentos de 10 nm de diámetro y pueden contener orgánoides como melanosomas y mitocondrias. Se observan depósitos de fibrina en dermis superior.

En las lesiones vesiculares se observan por este medio las ampollas por debajo de la capa espinosa.⁵⁸

Inmunofluorescencia.

Por inmunofluorescencia directa se observa a nivel de la unión dermoepidérmica depósitos irregulares de fibrinógeno, acúmulos granulares de IgM o lineales de C3 solo o con IgG en la zona basal. Las tinciones para IgM facilitan el reconocimiento de queratinocitos necróticos.⁵⁸

Otros Estudios de Laboratorio.

No se encuentran alteraciones específicas del liquen plano en los exámenes de laboratorio. En la biometría hemática puede encontrarse disminución de los leucocitos y los linfocitos, que probablemente se deba a la actividad de las citocinas y a la migración de linfocitos hacia la piel y otros compartimientos.¹

Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con varias entidades de acuerdo a la topografía y variedades de liquen plano.

El **liquen plano hipertrófico** debe diferenciarse del **liquen simple crónico**, **prúriga nodular**, **amilooidosis cutánea liquenoide** y **sarcoma de Kaposi**.

El **liquen plano atrófico** debe diferenciarse del **liquen escleroso y atrófico**.

El **liquen plano anular** puede semejarse al **granuloma anular**, pero en éste último no hay escama.

El **liquen plano lineal** debe diferenciarse del **liquen estriado**, el **nevo epidérmico lineal** y del **nevus unius lateris**.

El **liquen plano folicular** puede semejarse al **liquen nítido** y al **liquen espinuloso**.

En los casos de alopecia por liquen planopilar debe hacerse diagnóstico diferencial con **lupus eritematoso discoide**, **foliculitis inflamatoria**, **alopecia areata** y **penfigoide cicatrizal**.

Las lesiones en **palmas y plantas** deben diferenciarse del **secundarismo sifilítico**.

Las lesiones a nivel de **genitales** pueden simular **dermatitis seborreica** o **psoriasis**.

En el **liquen plano ungueal** es importante hacer el diagnóstico diferencial con **psoriasis, onicomicosis y alopecia areata**.

En el **liquen plano oral erosivo** debe hacerse diagnóstico diferencial con **pénfigo paraneoplásico erosivo**. Otras lesiones de liquen plano oral deben diferenciarse de **leucoqueratosis, candidiasis, lupus eritematoso, sífilis secundaria** o **traumatismos locales por mordeduras**.

En los **niños** el liquen plano debe diferenciarse de **liquen nítido, liquen estriado, acrodermatitis papular de la infancia y pitiriasis liquenoides**.¹

TRATAMIENTO.

Se han empleado diversos tratamientos para el liquen plano. De acuerdo a los criterios de **Cribier** los tratamientos se clasifican en:

MAYORES:	MENORES:
a) Corticoides	a) Griseofulvina
b) Retinoides	b) Dapsona
c) PUVaterapia	c) Hidroxicloroquina
d) Ciclosporina	d) Metronidazol
	e) Fenitoína
	f) Azatioprina ^{59, 60}

Corticoesteroides. Los corticoesteroides siguen siendo un tratamiento utilizado para el liquen plano, tanto en aplicación tópica como por vía sistémica.

Los esteroides de uso local más utilizados son 17-valerato de betametasona, acetónido de fluocinolona, propionato de clobetasol e hidrocortisona con o sin oclusión.

El acetónido de triamcinolona se utiliza en aplicación intralesional para tratar las lesiones de liquen plano hipertrófico (10-20mg/ml), liquen plano oral y el liquen plano ungueal (5 mg/ml cada 2-4 semanas 3 dosis en total).^{1, 61} Ha sido efectiva y segura en el tratamiento de liquen plano ungueal en niños por vía intramuscular a dosis de 0.5 mg/kg cada 30 días por 3 a 6 meses.³⁵

En lo que se refiere a los esteroides sistémicos la más utilizada es la prednisona, las dosis recomendadas son de 30-60 mg/día y para mantenimiento 15-20 mg/día. El promedio de duración del tratamiento es de 6 semanas.^{1, 61}

En el Centro Dermatológico Pascua un paciente de 73 años con liquen plano erosivo fue tratado con deflazacort en dosis de 24 mg/ día con esquema de reducción y en combinación con azatioprina con buena respuesta. Este esteroide tiene menor efecto mineralocorticoide y produce menos alteraciones osteoporóticas.⁶²

Se han utilizado megadosis de metilprednisolona (1gr por vía intravenosa por 3 días consecutivos) en pacientes con liquen plano severo cutáneo, de genitales y de piel cabelluda resistente a otros tratamientos.⁶¹

Retinoides. Los retinoides sistémicos también se han utilizado en el tratamiento del liquen plano, su actividad antiinflamatoria por interacción con la vía del ácido araquidónico puede alterar la expresión de los antígenos de superficie de los queratinocitos; también interactúa con los linfocitos T citotóxicos.^{2, 3}

La acitretina a dosis de 30 mg/día por 8 semanas ha sido eficaz en cuanto a lograr la mejoría y remisión de la enfermedad comparándola con placebo.

El etretinato se ha utilizado en dosis de 50 a 75mg/día por 2 a 3 semanas seguida de 25 mg/día, pero una dosis baja de 10-20 mg/día durante 4 a 6 semanas ha sido útil para lograr la remisión completa del liquen plano cutáneo, oral y ungueal.^{1, 61} Las dosis elevadas llevan a una mejoría más rápida pero los efectos secundarios también son más intensos.

El uso de la tretinoína oral fue introducido en 1971 tanto en forma tópica como por vía sistémica con varios efectos secundarios. La isotretinoína oral a dosis de 0.5 mg/kg por día ha sido útil en algunos pacientes con lesiones cutáneas y orales. También se han usado dosis de 10-30 mg/día por periodos de 1 a 10 meses con remisión del liquen plano y con pocos efectos secundarios.

Los retinoides tópicos como la isotretinoína en gel y el ácido retinoico al 0.1% por 4 meses en el liquen plano oral se ha utilizado pero puede producir irritación.^{59,60}

PUVA terapia. Es uno de los tratamientos de elección cuando existe compromiso de más del 50% de la superficie corporal. El promedio de curación es del 75% en 8 semanas con una dosis total de UVA de 58 a 230 J/cm².^{59, 60, 61} Se ha combinado con la administración de esteroides orales para acelerar la respuesta.¹ En la balneoPUVAterapia se utilizan 50 mg de trimetilpsoraleno diluido en 150 litros de agua o methoxalen a dosis de 1 mg/L. El paciente se baña durante 10 minutos y después se expone a radiaciones UVA en dosis entre 10-50 J/cm². Este tratamiento puede ser más efectivo que la PUVA oral.⁵⁹ Con ambas modalidades existe la posibilidad de recaída o exacerbación del liquen plano al suspender el tratamiento.⁶¹

Ciclosporina. Agente inmunosupresor que interfiere en la activación de linfocitos T y B, especialmente interfiere en la función de las células T ayudadoras mediante inhibición de la transcripción del gen de IL-2, IL-3, IL-4, factor estimulante de la colonia de granulocitos, TNF-alfa e interferón gamma y en la liberación de IL-2 por las células T activadas.⁶³ Por vía oral se ha utilizado con éxito, en dosis de 1-6 mg/kg por día en liquen plano cutáneo severo resistente a retinoides y glucocorticoides con mejoría en la primera o segunda semanas de tratamiento. Es probable que dosis menores de 1 a 2.5 mg/kg sean útiles para curar y controlar la enfermedad.^{60, 61} En forma tópica se ha utilizado en forma de colutorios a dosis de 50, 600 y 1500 mg 3 veces al día por 8 semanas.⁵⁹ En el liquen plano vulvar se ha usado diluyendo la presentación por vía oral en aceite de oliva para aplicación tópica.⁶⁴ También se la ha utilizado en forma oclusiva en el liquen plano

hipertrófico, pero no se ha comprobado su eficacia comparada con la oclusión por sí sola.⁶¹

Su uso por vía sistémica se ve limitado por los efectos adversos en cuanto a la función renal e hipertensión arterial, entre otros, así como la posibilidad de recaída al suspender el tratamiento.^{1, 63}

Griseofulvina. Se ha administrado en dosis de 500 a 1000 mg/día por un periodo de 4 a 6 semanas y en un estudio hasta por 10 meses, con buenos resultados, demostrados por disminución del prurito y de la actividad de las lesiones.^{60, 61, 65, 66, 67}

Es probable que su efecto se deba a la interferencia con el metabolismo de los ácidos nucleicos importantes para el proceso de queratinización.¹

Dapsona. Se ha utilizado en dosis de 200 mg/día por 16 semanas con buenos resultados tanto en liquen plano erosivo oral, como en el cutáneo-mucoso, sin embargo su eficacia no está aún demostrada.^{60, 61}

El mecanismo de acción de la dapsona en esta dermatosis se desconoce, pero es probable que ya que elimina los intermediarios oxigenados que participan desencadenando la muerte selectiva de linfocitos, posiblemente inhiba a la enzima ideolamina dioxigenasa que es responsable de la liberación de linfocinas y prostaglandinas. La dapsona también tiene un efecto antiinflamatorio inhibiendo la liberación de factores inflamatorios o quimiotácticos a partir de las células cebadas.⁶⁸

Hidroxicloroquina. Se ha utilizado en el liquen plano actínico como sulfato de hidroxycloroquina a dosis de 200 a 400 mg/día con frecuencia asociado a esteroides. En el liquen plano bucal se utilizan las mismas dosis por 6 meses y en el ungueal a dosis de 500mg/día por 30 semanas. Su efectividad aún no está comprobada.^{60, 61, 69}

Metronidazol. El metronidazol se ha utilizado en dosis que van desde 500 hasta 1 gr /día durante un periodo de 3 a 6 semanas.

El mecanismo de acción en el liquen plano se desconoce pero puede relacionarse con las propiedades antiinflamatorias del fármaco como es la supresión de la formación de granulomas alrededor de los huevos de los parásitos e inhibición de la inmunidad mediada por células.⁷⁰

Se ha comunicado el caso de una paciente de 51 años con liquen plano refractario al tratamiento con esteroides, a la que se inició tratamiento con metronidazol por cistitis crónica también refractaria a otros antibióticos. La dosis utilizada en este caso fue de 250 mg 3 veces al día con mejoría del prurito y las lesiones de liquen plano a la segunda semana de tratamiento por lo que éste se prolongó por 2 meses.⁷¹

Otro caso aislado que se ha comunicado es el de un hombre de 58 años con liquen plano y amibiasis intestinal que presentó mejoría de la dermatosis con la administración de metronidazol 250 mg tres veces al día a las dos semanas de tratamiento, por lo que se le prescribió el tratamiento por un mes más.⁷²

Este medicamento también se ha administrado por Wahba-Yahav a 7 pacientes con liquen plano idiopático en los cuales se descartó la presencia de factores infecciosos. La dosis utilizada fue de 250 mg 3 veces al día por 2 a 3 semanas con mejoría del prurito y las lesiones, la curación total se presentó a las 4 a 8 semanas después.⁷⁰ Yakut Buyuk y cols. Dieron tratamiento con metronidazol a 19 pacientes con liquen plano generalizado idiopático en dosis de 500 mg dos veces al día por 20 a 60 días con mejoría en 79.9% de ellos.⁷³

Los estudios realizados hasta el momento no han comparado su efectividad contra un placebo.⁵⁹

Azatioprina. Es un análogo de las purinas que inhibe las mitosis de los linfocitos estimulados interfiriendo con la síntesis de nucleótidos, se ha utilizado en el tratamiento del liquen plano oral y cutáneo a dosis de 50-100 mg/día en la primera fase del tratamiento y en la fase de mantenimiento a dosis de 25 a 50 mg cada tercer día. Se puede combinar con esteroides con buenos resultados lo que

requiere menor dosis de estos últimos. Por el riesgo de inmunosupresión es necesario realizar exámenes de control con biometría hemática completa y pruebas de función hepática.^{63, 74}

Talidomida. Se ha empleado con diferentes esquemas como son dosis iniciales de 50 mg/día con incremento cada 2 semanas hasta 200 mg con efectos secundarios que ameritaron la disminución de la dosis a 100 mg. Otro esquema referido en la literatura es con dosis iniciales de 300 mg/día por 2 semanas y posteriormente 200 mg/día por 10 semanas.³

El esquema que parece dar mejor resultado y menos efectos secundarios consiste en administrar 150 mg/día con disminución cada mes de 50 mg durante 3 meses.^{3,}

75

Otros Medicamentos.

Se ha utilizado el **levamisol** en liquen plano oral a dosis de 100 a 150 mg con ciclos de 3 días consecutivos y espacios de 2 semanas entre cada uno de ellos, durante 3 a 13 meses con mejoría clínica y disminución de la relación de linfocitos CD4/CD8.^{3, 76}

Fenitoína. Las dosis recomendadas son de 100-300 mg/día. Se ha administrado durante 8 a 24 semanas a 30 pacientes con liquen plano asociado o no con lesiones orales, con remisión completa en 14 pacientes y mejoría en 11 de ellos.⁶¹

La **ciclofosfamida** se ha usado en pacientes con liquen plano generalizado que no ha respondido a otros tratamientos. La dosis empleada es de 50 a 100 mg/día por 6 semanas. Es necesario realizar exámenes de control ya que puede producir leucopenia y trombocitopenia.⁷⁷

El **tacrolimus** se ha utilizado por vía tópica en el liquen plano erosivo de la cavidad oral en ungüento al 0.1% con aplicación 2 a 3 veces al día por 3 meses con resultados satisfactorios y buena tolerancia, pero se ha visto recurrencia al suspender el tratamiento.^{78, 79}

También se ha usado en colutorios con una solución de 0.1 mg/100 ml de agua destilada 4 veces al día por 6 meses.⁷⁸

La **enoxaparina** (heparina de bajo peso molecular) además de su efecto anticoagulante, inhibe la actividad de la heparanasa de los linfocitos T, enzima que es muy importante para la migración de los linfocitos T hacia los tejidos blanco. Se han utilizado dosis de 20 a 80 mg por vía subcutánea diariamente, sin embargo con dosis de 3 mg / vía subcutánea una vez por semana por máximo 13 semanas, se ha observado mejoría clínica en los pacientes así tratados.^{80, 81}

La **hipnosis** se ha utilizado como terapia complementaria que ha logrado la disminución del prurito y las lesiones en algunos casos de liquen plano.⁸²

PRONÓSTICO.

De acuerdo a lo observado en grandes series de pacientes estudiados con liquen plano cutáneo, la remisión de la enfermedad después de un año ocurre en el 64% al 68% de los casos. En el liquen plano oral esto ocurre entre el 2.8% y el 6.5% de los casos con un seguimiento en promedio de 7.5 años.

Pueden presentarse recurrencias, sin embargo no se dispone de datos estadísticos al respecto.⁶¹

La frecuencia de transformación maligna del liquen plano oral a carcinoma espinocelular varía de 0.4% a más del 5% con predominio en las formas erosiva y eritematosa.⁸³

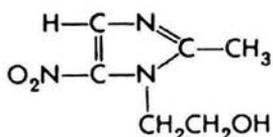
Lozada y cols. consideran que el liquen plano oral tiene un riesgo de transformación maligna al doble del que tienen otros trastornos inflamatorios crónicos de la boca.⁸⁴

La degeneración maligna en el liquen plano cutáneo es más rara, pero es más frecuente en las variedades hipertrófica y erosiva. Se ha comunicado la presencia de queratoacantoma y de cuernos cutáneos en lesiones de liquen plano hipertrófico de larga evolución.^{86, 87}

METRONIDAZOL.

El metronidazol (1-2-hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol) es un antibiótico del grupo de los nitroimidazoles que ha sido utilizado desde hace alrededor de 30 años. Fue descubierto en 1955, cuando los laboratorios Rhone-Poulenc Research en Francia trataban de crear un producto nuevo a partir de cepas de *Streptomyces* llamado azomycina (2-nitroimidazol).

En el año 1961 Cosar fue el primero en señalar que el metronidazol era útil contra *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*. En 1965 Gordeeva observó y publicó sus propiedades amebicidas in vitro y un año después Powell informó los resultados de un estudio clínico donde se demostró su efectividad en el absceso hepático amibiano y en la colitis amibiana.^{88, 89, 90} Esquema 3.



Esquema 3. Estructura química del metronidazol. (Fuente: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 1996)⁸⁸

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

El metronidazol tiene actividad contra **protozoarios** como *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.

Bacterias Gram-negativas:

Shinn, Tally y cols. descubrieron su potencial contra **bacterias anaerobias** y es considerado hasta el momento actual como el "standar de oro" para el tratamiento de infecciones por estos gérmenes. Es efectivo contra *Bacteroides spp.*, especialmente *B. fragilis*, y contra *Fusobacterium spp.*

En años recientes se ha utilizado combinado con otros tratamientos en la infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo ya se ha desarrollado cierta resistencia.

Otras bacterias sensibles son: *Actinobacillus* y *Prevotella spp.*

Bacterias Gram-positivas:

Las bacterias sensibles a metronidazol son *Peptoestreptococcus*, *Clostridium perfringens* y *C. difficile*.

Otros gérmenes:

El metronidazol tiene actividad *in vitro* contra *Campylobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*, *Treponema pallidum* y *Leptotrichia buccalis*.

El metronidazol puede facilitar la extracción de gusanos de Guinea adultos en la dracunculiasis a pesar de no tener efecto directo sobre el parásito.^{88, 89}

MECANISMO DE ACCIÓN.

El metronidazol tiene toxicidad selectiva contra microorganismos anaerobios o microaerófilos, así como por células hipóxicas o anóxicas. Requiere de la activación metabólica por parte de los gérmenes sensibles por lo que se considera un profármaco.

Su mecanismo de acción se puede resumir en cuatro fases:

- a) Entrada a la célula bacteriana
- b) Reducción del grupo nitro.- El grupo nitro acepta electrones que quizá provengan de sustancias reducidas endógenas como el dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADPH) y el sulfuro los cuales son transportados por las flavoproteínas (en mamíferos) y las ferredoxinas (en protozoos y bacterias). La reacción es catalizada en el primer caso por una nitro reductasa y en el segundo caso por complejos de hierro y azufre.
- c) Efecto citotóxico del producto reducido.- Se piensa que los productos intermedios lábiles destruyen a las células, sin embargo, no se conocen bien las etapas moleculares de dicho proceso. En algunos estudios se ha observado que el metronidazol inhibe la síntesis de DNA en *T. vaginalis* y *Clostridium bifermentans*, y en estudios en mamíferos se ha observado que el metronidazol produce pérdida de la estructura helicoidal del DNA y disminución de su función.
- d) Liberación de los productos terminales inactivos.⁸⁸

FARMACOCINÉTICA.

El metronidazol se absorbe excelentemente por vía oral con una biodisponibilidad mayor o igual al 90%. La concentración máxima en plasma con una dosis de 500 mg se alcanza en 0.25 a 4.0 horas y es de aproximadamente 8 a 13 mg/L. Las concentraciones efectivas medias son de 8 microgramos/ml o menores.^{88, 89}

Por vía rectal la misma dosis de metronidazol alcanza concentraciones máximas de 4 a 4.5 mg/L en 0.5 a 1 hora cuando se administra por enema y en 4 a 12 horas cuando se administra en supositorios.

Por vía vaginal, las concentraciones máximas alcanzadas y el tiempo en el que se obtienen depende del vehículo utilizado.

La absorción sistémica de 1 gr de gel de metronidazol al 0.75% aplicado en la piel por ejemplo en el caso de rosácea varía desde concentraciones no detectables hasta 66 microgramos/L en las siguientes 24 horas.

El metronidazol se liga a las proteínas plasmáticas en un porcentaje menor al 20%, se distribuye adecuadamente en tejidos y fluidos (secreciones vaginales, semen, leche materna y saliva) y penetra en las células. Una dosis única de metronidazol por vía oral o por vía intravenosa tiene una distribución de 100 a 159 mg/L/h. Dosis orales e intravenosas de 1000 mg tienen una distribución de 214 a 257 mg/L/h.

La penetración en los polimorfonucleares es equivalente a la concentración encontrada en el líquido extracelular.

Penetra adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo, sistema nervioso central y cruza la barrera placentaria.

La vida media plasmática es de 8 horas y su volumen de distribución similar al del agua corporal total.

Se metaboliza principalmente en hígado en un 50% lo que da lugar a la formación de 5 metabolitos; los más importantes son un ácido metabolito y un hidroximetabolito, este último es importante por tener actividad antimicrobiana.

Su excreción se lleva a cabo por la bilis y por la orina con una vida media de eliminación de 6 a 10 horas cuando la función renal y hepática están preservadas. Por la orina la mayor parte del fármaco se excreta sin modificación, como glucurónido o como productos de oxidación. La excreción del medicamento está en relación con la dosis utilizada.^{89,89}

También se excreta por la leche materna por lo que existe el riesgo de intoxicación en el niño alimentado de esta forma cuando la madre consume dosis elevadas del fármaco.⁹¹

APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

El metronidazol es muy efectivo contra *Tricomonas vaginalis* causante de vaginitis en la mujer y de uretritis y prostatitis en el hombre. La dosis utilizada es de 200 a 250 mg 3 veces al día por 7 días. También se ha utilizado recientemente un régimen corto de 2 gr por vía oral como dosis única con respuesta del 95% pero las recaídas son más frecuentes. En este último caso se recomienda un régimen de 400 a 500 mg 3 veces al día por 7 días.⁸⁹

En la **vaginosis bacteriana** y en infecciones de vías urinarias causadas por *Gardnerella vaginalis*, anaerobios como *Bacteroides*, *Peptoestreptococos* entre otros y micoplasmas, el metronidazol se ha utilizado a dosis de 500 mg dos veces al día por 7 días, 2 gr por vía oral como dosis única, o en forma tópica en gel al 0.75% por 5 a 7 días.

El metronidazol continúa siendo un tratamiento efectivo para la **amibiasis** intestinal y hepática. La dosis recomendada para la infección intestinal aguda y el absceso hepático es de 750 mg por vía oral 3 veces al día por 5 a 10 días, en el último caso el drenaje del absceso debe realizarse. La dosis en niños es de 35-50 mg/kg de peso repartida en tres fracciones durante diez días. Sin embargo puede persistir una colonización asintomática por *E. histolytica* en 60% de los pacientes

tratados con metronidazol requiriendo la administración de otros fármacos como diloxanida o paromomicina.

En **giardiasis** se utiliza a dosis de 2 gr una o dos veces al día o 250 mg 3 veces al día por 7 días o en dosis de 5 a 7.5 mg/kg 3 veces al día por 7 días en niños.

El metronidazol es útil en el tratamiento de colitis por ***Clostridium difficile*** germen Gram –positivo que causa la colitis asociada al uso de antibióticos por vía oral. La dosis que se administra es de 250 mg 4 veces al día por 10 días.

También se ha utilizado en la erradicación de ***Helicobacter pylori*** agente infeccioso que se ha considerado causante de enfermedad ulceropéptica, sin embargo, su efectividad es difícil de evaluar ya que en esta entidad el metronidazol por lo general se combina con otros fármacos como bismuto y tetraciclina, bismuto y amoxicilina, ranitidina y amoxicilina, o combinaciones con otros antagonistas de los receptores H2.⁸⁹

En la **Enfermedad de Crohn** se ha utilizado para prevenir las recurrencias después de la resección intestinal, sin embargo, el mecanismo por el cual actúa en esta entidad aún no está definido. También se le utiliza en combinación con ciprofloxacina a dosis de 250 mg 4 veces al día en pacientes en la etapa aguda de la enfermedad como tratamiento alternativo al uso de esteroides, con igual porcentaje de remisión.

Otra de las aplicaciones terapéuticas de este fármaco es en las infecciones bacterianas por anaerobios (***Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Peptoestreptococcus, Eubacterium***) de cavidad abdominal, sistema nervioso central, endocarditis, osteomielitis, quemaduras. Es útil en la profilaxis para cirugía de colon y recto así como de cabeza y cuello. En infecciones por anaerobios la dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso como dosis inicial seguida de una dosis de sostén de 7.5 mg/ kg de peso cada 6 horas durante 7 a 10 días.

En dermatología se le ha utilizado en **rosácea** y en **dermatitis perioral** en aplicación tópica de gel al 0.75% o en crema al 1%; se considera tan efectivo como la oxitetraciclina oral para disminuir las lesiones inflamatorias después de 3 a 4 semanas de tratamiento. También se ha usado en **acné vulgar** al 2% de metronidazol en combinación con peróxido de benzoilo al 5% en crema con buenos resultados.^{89, 92, 93}

Su aplicación en úlceras de decúbito en forma de gel ha logrado eliminar la fetidez, los organismos anaerobios, disminuir el exudado y detener la necrosis después de 36 horas con aplicación dos veces al día.^{89, 94}

Como ya se mencionó con anterioridad el metronidazol también se ha utilizado en el tratamiento del **liquen plano**.^{59, 70, 71, 72, 73}

También se ha comunicado su uso en **queilitis granulomatosa, sífilis y leishmaniasis visceral**.⁸⁹

Al igual que otros nitroimidazoles sensibiliza células tumorales y tóxicas a los efectos de la radiación ionizante pero en humanos no se ha utilizado con este fin.

DOSIS MEDIA.

Como ya se ha mencionado existen diferentes esquemas de tratamiento de acuerdo a la patología que se desee tratar con metronidazol pero la dosis media para un adulto es de 1.5 gr/día por 10 días y la máxima de 2.0-2.5 gr/día por 10 días.

EFFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos pueden dividirse de la siguiente forma:

a) Efectos hematológicos:

Puede presentarse **leucopenia** en 1% de los pacientes durante el tratamiento con metronidazol.

También se puede presentar trombocitopenia la cual es reversible. Se han comunicado casos aislados de agranulocitosis, anemia aplásica y eosinofilia.

b) Efectos neurológicos:

Consisten en la presencia de mareo, vértigo, cefalea; raramente se ha presentado encefalopatía, dismetría, disartria, disdiadococinecia, ataxia, tinnitus, sordera reversible, psicosis reversible, desorientación, depresión y convulsiones.

La neuropatía periférica se ha observado en pacientes que ingieren más de 1.5 gr al día y se presenta como parestesias y entumecimiento en extremidades.

La mayoría de los síntomas anteriores remiten al suspender el medicamento, sin embargo la neuropatía sensitiva grave remite en forma lenta o incompleta.

c) Efectos gastrointestinales:

Incluyen sabor metálico, lengua saburral, glositis, estomatitis, xerostomía, disfagia, náusea, dolor epigástrico, calambres abdominales, vómito, diarrea y constipación.

Se han comunicado casos aislados de colitis pseudomembranosa y pancreatitis.

d) Efectos genitourinarios:

Por vía tópica vaginal el metronidazol puede causar cervicitis o vaginitis por *Candida* así como prurito, sensación de quemadura o irritación de la vagina y la vulva, prurito perineal, leucorrea, edema vulvar y dolor uterino. Las tabletas de liberación prolongada también pueden causar vaginitis y prurito genital.

En pocas ocasiones puede presentarse ardor uretral, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria y sensación de presión pélvica. La orina es oscura en 1 de 100,000 pacientes, lo cual no tiene importancia clínica.

Se han comunicado 6 casos de síndrome hemolítico urémico en niños tratados con 180-1200 mg de metronidazol por 1 a 18 días como profiláctico posterior a cirugía de intestino, que fue reversible en tres de los casos al suspender el tratamiento.

e) Efectos hepáticos:

Se manifiestan por la presencia de náusea, vómito, dolor en cuadrante superior derecho, somnolencia, elevación de las aminotransferasas séricas, que vuelven a la normalidad después de suspender el tratamiento.

f) Efectos dermatológicos:

Puede producir urticaria, enrojecimiento cutáneo, rash y eritema pigmentado fijo por hipersensibilidad al medicamento. El metronidazol en gel al 0.75% puede producir eritema, piel seca, y sensación de quemadura.

g) Otros efectos:

Se ha comunicado un caso de ginecomastia debida a la ingestión de metronidazol; el mecanismo por el cual se presentó se desconoce.

A dosis altas y por tiempo prolongado tiene efectos carcinogénicos y potencial mutagénico lo cual se ha observado en estudios experimentales en animales. No existe evidencia de que las dosis terapéuticas aumenten el riesgo de cáncer en humanos.^{88, 91, 95, 96}

El metronidazol no tiene efectos cardiotóxicos a diferencia de la dehidroemetina, por lo que se puede emplear en el tratamiento de la amibiasis intestinal grave.⁹⁷

CONTRAINDICACIONES.

El metronidazol debe ser utilizado con precaución si es necesario administrarlo en pacientes con enfermedad activa del sistema nervioso central, con hepatopatía obstructiva grave, cirrosis hepática e insuficiencia renal.

A pesar de que algunos estudios han demostrado que el metronidazol no ha causado malformaciones en los productos expuestos *in útero* al medicamento, es preferible no utilizarlo en el primer trimestre del embarazo. En el Reino Unido se le ha utilizado como tratamiento alternativo a la vancomicina en la diarrea asociada al uso de antibióticos en mujeres embarazadas aparentemente sin efectos adversos en los productos.⁹⁸

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

El metronidazol interacciona con el etanol produciendo un efecto similar al disulfiram (Antabuse) por inhibición de la enzima aldehidodeshidrogenasa que interviene en el metabolismo del aldehidoacético de modo que aumenta su concentración en sangre de 2 a 10 veces más de lo que ocurre con la ingestión de alcohol por sí solo. El metronidazol también inhibe la alcoholdehidrogenasa y la xantinaoxidasa.

El efecto Antabús con disulfiram se presenta 15 a 20 minutos después de beber con bochorno, hiperpnea, cefalea pulsátil, ansiedad, taquicardia, dolor precordial, hipertensión arterial, posteriormente hipotensión, disnea, debilidad, vértigo, síncope, náuseas y vómito. Los síntomas pueden durar de 2 a 6 horas y puede haber daño miocárdico e incluso sobrevenir la muerte. Con el uso de metronidazol las reacciones no son tan graves y se caracterizan por dolor abdominal, vómito,

hiperemia facial y cefalea, sin embargo, es importante recalcar al paciente que no debe ingerir alcohol durante el tratamiento y hasta 3 días después de haberlo suspendido.^{88, 91, 95, 99}

El metronidazol no debe administrarse de manera concomitante con disulfiram por el riesgo de producir psicosis aguda o estados confusionales; con warfarina ya que potencia su efecto anticoagulante; los barbitúricos disminuyen la vida media del metronidazol; la cimetidina disminuye su metabolismo hepático y por lo tanto aumenta su toxicidad. Si se administra con difenilhidantoína se inhibe la depuración renal de la misma y aumenta su concentración en sangre.⁸⁸

PROTOCOLO DE ESTUDIO

PROBLEMA.

¿Es el metronidazol por vía oral efectivo en el tratamiento del liquen plano en cualquiera de sus variedades excepto las variedades, erosiva, pigmentada, ungueal y de mucosas?

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia terapéutica del metronidazol vía oral durante 60 días en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de liquen plano en el Centro Dermatológico Pascua de Noviembre del 2002 a mayo del 2003.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir las características clínicas y epidemiológicas.
- Describir las variedades clínicas más frecuentes.
- Describir el tiempo de evolución y tratamiento previo empleado en este grupo de pacientes.
- Evaluación clínica de los pacientes a los 60 días de tratamiento.
- Conocer qué variedad clínica tiene la mejor respuesta.

MATERIAL Y MÉTODO.

TIPO DE ESTUDIO.

Reporte de casos de pacientes con liquen plano tratados con metronidazol.
Estudio de tipo prospectivo y longitudinal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de liquen plano de la consulta de primera vez y subsecuentes del CDP.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con diagnóstico clínico de liquen plano comprobado por histología en cualquier variedad clínica, excepto liquen plano erosivo, pigmentado, exclusivamente ungueal y de mucosas, con o sin tratamiento previo (siempre y cuando no hubieran presentado mejoría en caso de haber recibido tratamiento y que hubieran suspendido el mismo un mes antes de ser incluidos en el estudio).
2. Edad \geq 18 años, ambos sexos. Las mujeres en edad fértil con prueba inmunológica de embarazo negativa.
3. Pacientes con biometría hemática, química sanguínea (glucosa, urea y creatinina), pruebas de funcionamiento hepático dentro de límites normales y coproparasitoscópico (serie de 3), cultivo de heces y orina negativos.
4. Pacientes con examen neurológico normal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes con antecedentes de hepatopatías, enfermedad acidopéptica, alcohólicos, embarazadas y aquellos que presenten alteraciones en los exámenes de laboratorio o en la exploración neurológica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Desarrollo de efectos adversos al fármaco (como cefalea, náusea, dolor abdominal y/o vómito, síntomas compatibles con enfermedad acidopéptica), que persistan por más de 3 días, se incrementen progresivamente de intensidad y sólo se relacionen con la ingesta del medicamento sin otro agravante.
2. Urticaria, parestesias o signos de cerebilitis asociada al fármaco.
3. Aumento o diseminación de las lesiones en cualquier momento del seguimiento.

4. Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático o en la biometría hemática.
5. Pacientes que requieran la ingestión de fenitoína, warfarina, cimetidina y barbitúricos.

VARIABLES.

Variable de intervención: administración de metronidazol por vía oral.

Variable de desenlace: involución o mejoría de las lesiones.

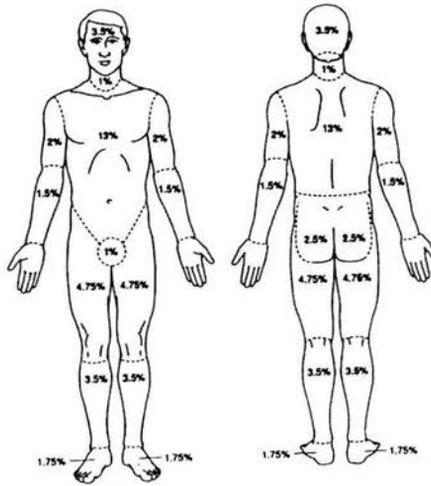
Variables concursantes.: Edad, sexo, topografía, morfología, tiempo de evolución y tratamientos previos.

METODOLOGÍA

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les interrogó sobre los antecedentes de enfermedades o ingestión de medicamentos que contraindicaran el tratamiento, se revisaron los resultados de los exámenes de laboratorio previos al estudio (anexo 1), se les informó del procedimiento y previa autorización de los mismos por escrito (anexo 2), se registraron sus datos personales y antecedentes de importancia para su padecimiento, evolución del mismo, tratamiento previo y la intensidad del prurito. Se realizó la exploración física para conocer la superficie corporal afectada, la topografía y morfología de las lesiones, se registraron los valores del laboratorio tanto de biometría hemática y pruebas de función hepática y se tomó su control iconográfico (Anexo 3).

La intensidad del prurito se evaluó mediante una escala análoga visual del 0 al 10 en donde el 0 significaba ausencia de prurito y el 10 el prurito más intenso.

La evaluación de la superficie corporal afectada se determinó por el método de Lund y Browder que se utiliza para evaluar el porcentaje de superficie corporal afectada en pacientes quemados. Esquema 4.



Esquema 4. Método de Lund y Browder para estimar el porcentaje de superficie corporal quemada (Fuente: Greenfield L. Surgery, 1993)

La actividad de las lesiones fue evaluada por la presencia de pápulas eritematovioláceas con escama.

La disminución de la actividad se consideró por la disminución del eritema y la escama en las lesiones; la inactividad en las mismas se consideró por la presencia de manchas hiperpigmentadas residuales en los sitios donde previamente asentaban las lesiones características.

Se proporcionó tratamiento para 20 días, que consistió en tomar una tableta de metronidazol de 500 mg cada 12 horas y aplicar dos veces por día en la piel afectada crema con urea al 30%.

Los pacientes se citaron a los 20, 40 y 60 días para su evaluación clínica, solicitando pruebas de función hepática y biometría hemática de control durante la semana previa a su evaluación. Se registró el grado de mejoría de las lesiones, intensidad del prurito, alteraciones neurológicas, y cambios en los parámetros de laboratorio (anexo 3), tomando control iconográfico en cada visita.

Si durante las evaluaciones algún paciente presentaba efectos adversos o exacerbación del padecimiento se eliminaba del estudio (anexo 4) y se le ofrecía una opción diferente de tratamiento.

A los pacientes que no presentaron alteraciones en la evaluación clínica y de laboratorio, ni efectos adversos se les proporcionó el medicamento para 20 días más de tratamiento en cada visita.

La evaluación clínica final se realizó comparando los controles iconográficos al inicio del tratamiento y al final del mismo.

Esto se hizo a través de una escala en grado de porcentaje de mejoría de: buena cuando fue mayor de 70%, regular entre 30-60% y mala menor a 30%

EVALUACIÓN CLÍNICA

Para la evaluación clínica se tomó en consideración la disminución del eritema, de la escama y la elevación de las pápulas; la disminución del prurito en aquellos pacientes que lo presentaron y las pruebas de función hepática y biometría hemática.

La evaluación se hizo mediante un porcentaje de actividad de las lesiones a los 60 días de tratamiento de la siguiente manera:

Buena.- Cuando se presentó una mejoría mayor del 70%

Regular.- Cuando se presentó una mejoría del 30 al 69%.

Mala.- Cuando la mejoría fue menor al 30%

Se consideró deterioro cuando se presentara aumento en el número de lesiones activas o en el porcentaje de superficie corporal afectada después de la primera evaluación.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Se estimaron frecuencias, promedios en las variables epidemiológicas y se realizaron gráficas de barras y pastel para su descripción.

ASPECTOS ÉTICOS.

El uso del metronidazol a la dosis y durante el periodo propuesto se basó en el estudio de Yakut Büyük en el que no se encontraron efectos adversos significativos.⁷³ El protocolo de estudio se puso a consideración del comité de ética del Centro Dermatológico Pascua y una vez aceptado se informó a los pacientes del procedimiento, se solicitó su consentimiento por escrito para participar en el estudio y se les indicó dar aviso inmediatamente en caso de presentar cualquier efecto adverso. Se les solicitaron exámenes de laboratorio de control durante su seguimiento y si presentaban neutropenia o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático se suspendía el tratamiento.

FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO.

Cada paciente costó sus propios exámenes de laboratorio y el estudio histopatológico. El metronidazol empleado en el estudio fue el proporcionado por el Sector Salud para los pacientes del Centro Dermatológico Pascua.

La crema con urea al 30% fue proporcionada por el Laboratorio REMEXA, S.A. Los gastos de papelería, envases para el medicamento, rollos y revelado fotográfico correspondieron a la autora del estudio.

RESULTADOS

Características clínicas y epidemiológicas.

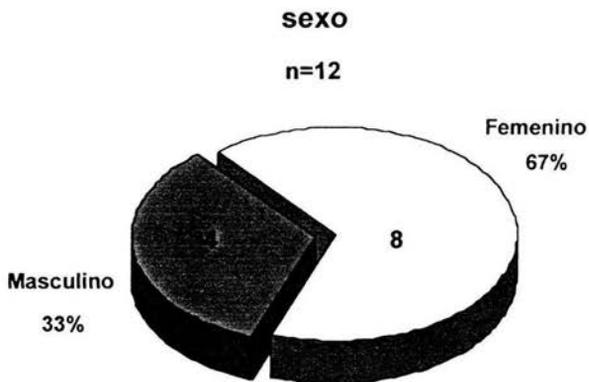
Sexo

De los 12 pacientes que participaron en el estudio, 8 fueron del sexo femenino y 4 del sexo masculino.

Tabla 1

Sexo	Metronidazol	% (n=12)
Femenino	8	67%
Masculino	4	33%
Total	12	100%

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica 1

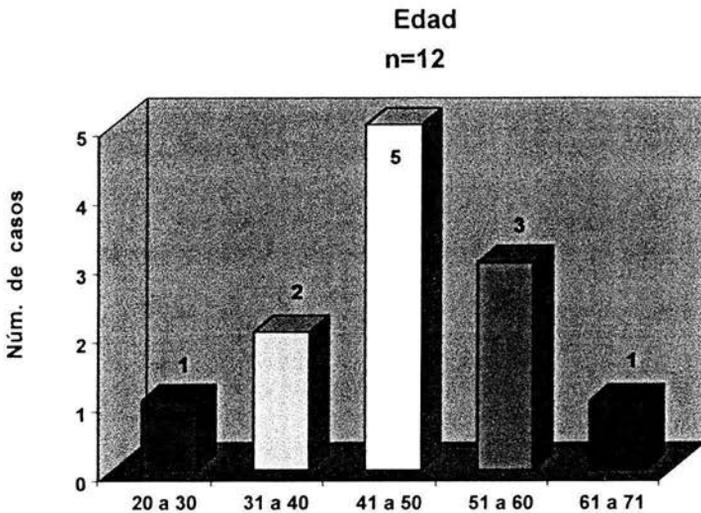
Edad

El promedio de edad fue de 46.7años, con un rango de 22 a 70; con predominio entre los 41 y 50 años de edad.

Tabla 2

Edad	Metronidazol	% (n=12)
20 a 30	1	8.33%
31 a 40	2	16.67%
41 a 50	5	41.67%
51 a 60	3	25.00%
61 a 70	1	8.33%
Total	12	100.0%

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica 2

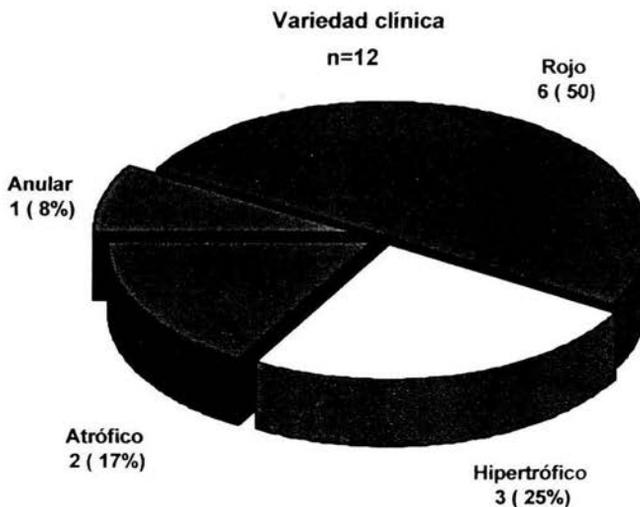
Variedad clínica

La variedad clínica más frecuente fue la de liquen plano rojo con un 43.5%, y la menos frecuente fue la variedad anular.

Tabla 3

Variedad clínica	Metronidazol	% (n=12)
Liquen plano rojo	6	50%
Hipertrófico	3	25%
Atrófico	2	16.67%
Anular	1	8.33%
Total	12	100.0%

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica 3

Tiempo de evolución previa al estudio

6 pacientes refirieron una evolución entre 1 a 6 meses, 3 entre 7 a 12 meses y 1 mayor a un año.

Evolución meses	Metronidazol	% (n=12)
1 a 6	6	50%
7 a 12	3	25%
> 1 año	3	25%
Total	12	100%

Fuente: Consulta general del CDP

Tratamientos previos

La mayoría de los pacientes no recibió tratamiento previo, en aquellos pacientes que si lo hicieron, se suspendió 30 días antes de ser incluidos en el estudio.

Tx previos	Metronidazol	% n=14
Ninguno	5	35.7%
Esteroides vía oral	1	7.14%
Esteroides tópicos	3	21.43%
Griseofulvina	2	14.29%
Otro	3	21.43%
	14	100%

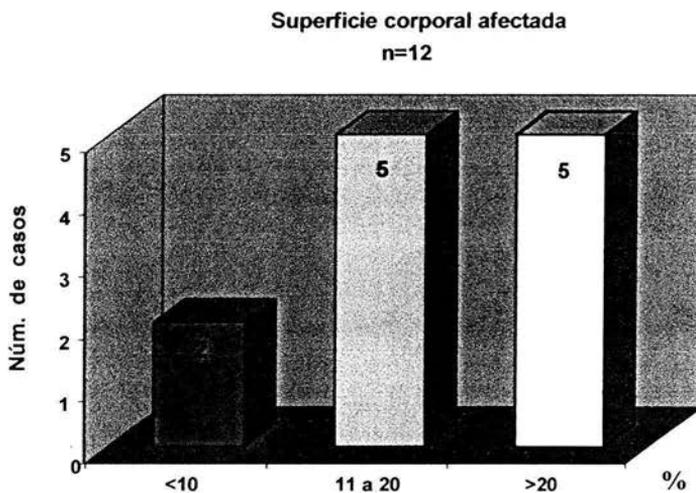
Fuente: Consulta general del CDP

Superficie corporal afectada.

5 pacientes tenían una afección corporal mayor al 20%, 5 entre 10 a 20 % y solo 2 menor al 10%.

Superficie afectada	Metronidazol	% (n=12)
<10	2	16.67%
10 a 20	5	41.67%
>20	5	41.67%
Total	12	100.0%

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica 4

Evaluación clínica

De los 12 pacientes que recibieron metronidazol, 7 terminaron el tratamiento, de éstos 5 presentaron buena respuesta y 2 regular, 3 abandonaron el tratamiento, 2 de ellos por imposibilidad de acudir a sus citas y en una paciente se desconoce la causa. Dos pacientes se eliminaron del estudio a los 40 días de tratamiento una por presentar mareo constante con duración de 15 días, no atribuible a otras causas; la otra paciente por presentar náusea, mareo y discreta elevación de las transaminasas.

edad	sexo	Variedad clínica	↓ % actividad	Prurito Pri/seg	BH	PFH	Efectos adversos	Evaluación
56	F	Rojo	95	2/0	S/A	S/A	N/P	Buena
49	M	Atrófico	90	0/0	S/A	S/A	N/P	Buena
35	F	Rojo	85	5/0	S/A	S/A	N/P	Buena
49	F	Rojo	70	8/4	S/A	S/A	N/P	Buena
51	F	Rojo	90	4/0	S/A	S/A	N/P	Buena
48	M	Hipertrófico	40	9/4	S/A	S/A	N/P	Regular
45	M	Rojo	40	0/0	S/A	S/A	N/P	Regular
* 39	F	Rojo	30	8/0	S/A	S/A	S/P	Se eliminó
** 54	F	Hipertrófico	0	8/0	S/A	S/A	S/P	Se eliminó
*** 70	F	Hipertrófico	?	8/?	S/A	S/A	N/P	Abandono
**** 22	F	Anular	95	5/?	S/A	S/A	N/P	Abandono
*****43	M	Atrófico	?	6/?	S/A	S/A	N/P	Abandono

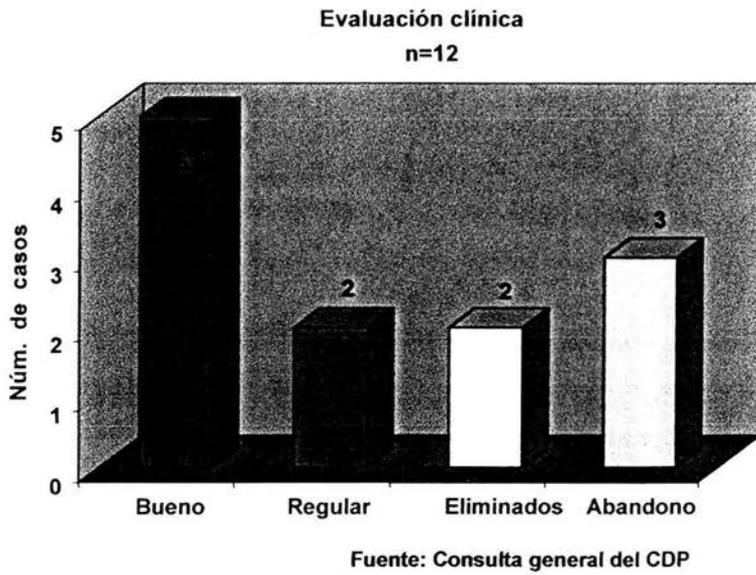
* Se eliminó del estudio a los 40 días de tratamiento por presentar mareo, náusea así como discreta elevación de las transaminasas. Los datos que se presentan corresponden a la segunda evaluación.

** Se eliminó del estudio a los 40 días por presentar mareo constante, el prurito se eliminó con el tratamiento, sin embargo, las lesiones clínicamente no mostraron mejoría, pese a que ella deseaba continuar el tratamiento.

*** Abandono el estudio por imposibilidad de acudir a sus citas.

**** No acudió a la segunda evaluación, pero mejoró notablemente. Los datos que se presentan corresponden a la primera evaluación. No fue posible localizarla para conocer el motivo de abandono.

***** Abandono el estudio por imposibilidad de acudir a sus citas.

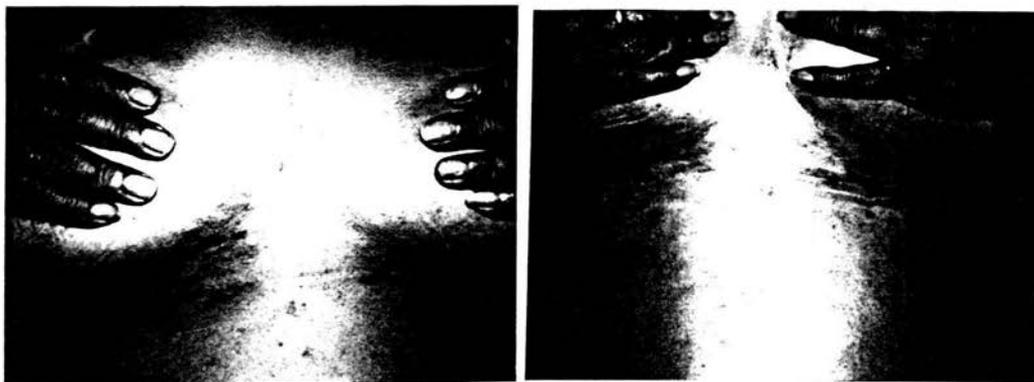


Gráfica 5

Descripción de Casos Clínicos.

Caso 1.

Paciente de sexo femenino de 56 años de edad, originaria y residente del Distrito Federal, casada, ama de casa, diabética de reciente diagnóstico controlada con glibenclamida, con dermatosis diseminada a tronco, miembros torácicos y pélvicos de los que afecta pliegue submamario, abdomen, región lumbar, axilas, cara anterior de brazos y antebrazos, cara anterior de piernas y dorso de pies, (43.5% de la superficie corporal afectada) constituida por numerosas pápulas poligonales eritematovioláceas con escama en su superficie, algunas de ellas discretamente elevadas. La paciente refirió una evolución de 7 meses con prurito ocasional. Había recibido tratamiento con emolientes. Se estableció el diagnóstico de liquen plano rojo que se confirmó mediante estudio histopatológico. Ya que la paciente cumplió con los criterios de inclusión se le inició tratamiento con metronidazol con buena respuesta con disminución en la actividad de las lesiones de un 95% y disminución del prurito (de 2 a 0), sin presencia de efectos adversos. (Fotos 19 y 20)



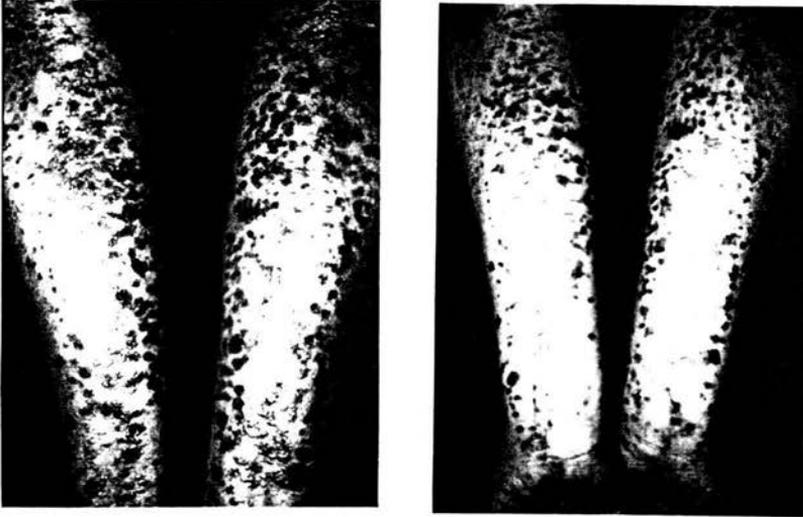
Fotos 19 y 20. Obsérvese las lesiones al inicio y a los 60 días de tratamiento.

Caso 2.

Paciente de sexo masculino de 49 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, casado, taxista, sin antecedentes personales no patológicos y patológicos de importancia. Presenta dermatosis diseminada a miembros torácicos de los que afecta cara anterior de antebrazos (3% de la superficie corporal afectada) constituida por pápulas poligonales eritematovioláceas con escama fina en su superficie y áreas de atrofia, asintomáticas. Refirió evolución de 10 meses y no había recibido tratamiento previo. Ante el diagnóstico presuntivo de liquen plano atrófico se realizó toma de biopsia y el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico. Una vez que el paciente cumplió con los criterios de inclusión se le inició el tratamiento con metronidazol y presentó disminución en la actividad de las lesiones del 90% con buena tolerancia al medicamento.

Caso 3.

Paciente de sexo femenino de 35 años de edad, originaria y residente de Celaya, Guanajuato, casada, ama de casa, sin antecedentes personales no patológicos y patológicos de importancia. Presenta dermatosis diseminada a tronco, miembros torácicos y pélvicos de los que afecta caras anterior y laterales de tórax, pliegues submamaros, abdomen, región lumbar, cara anterior de brazos y antebrazos, dorso de manos, cara anterior de piernas, dorso de pies y pliegues poplíteos (53.5% de la superficie corporal afectada) constituida por incontables pápulas poligonales eritematovioláceas, brillantes, con escama en su superficie, algunas de ellas confluentes, con evolución de 13 meses y pruriginosas. Atribuía el inicio de su padecimiento a tensión nerviosa ocasionada por divorcio. Había recibido tratamiento previo con emolientes. Se estableció el diagnóstico clínico de liquen plano rojo, el cual se confirmó con biopsia. La paciente que cumplió los criterios de inclusión. Recibió metronidazol con buena respuesta con disminución en la actividad de las lesiones en un 85% y remisión del prurito (de 5 a 0), con buena tolerancia al mismo. Se muestran las fotografías al inicio y a los 60 días del tratamiento



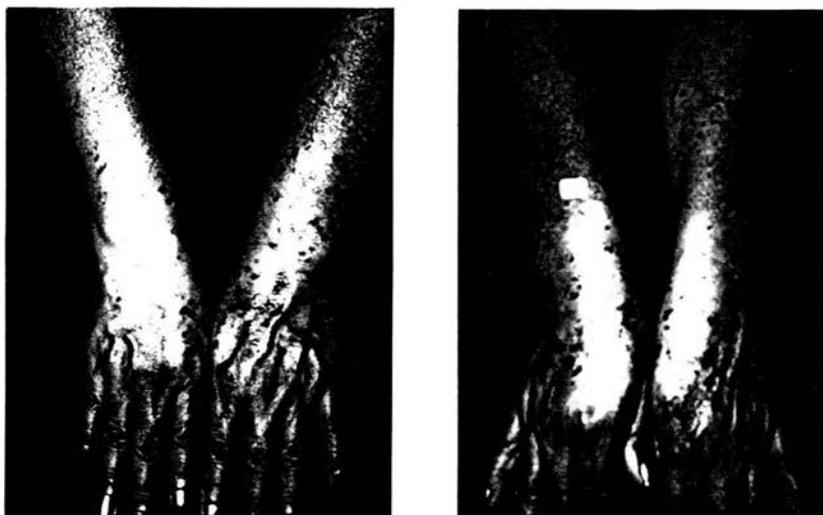
Fotos 21 y 22. Obsérvese la disminución en la actividad de las lesiones.

Caso 4.

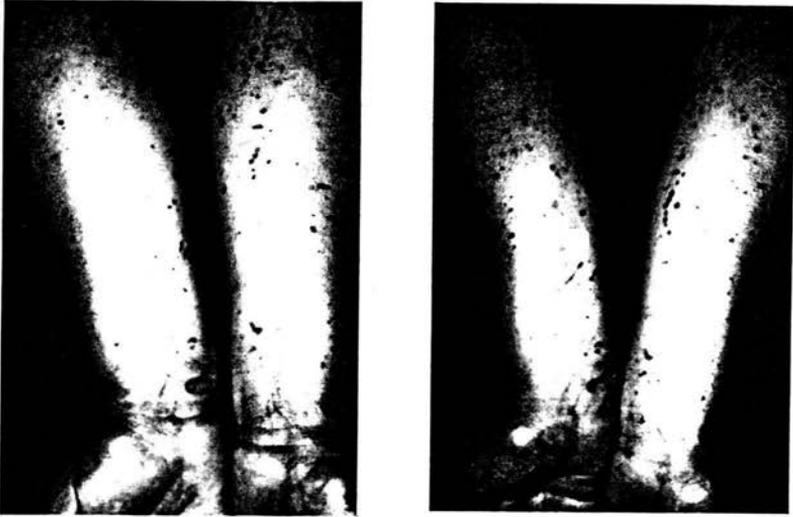
Paciente de sexo femenino de 49 años de edad, originaria y residente de Ecatepec, Estado de México, casada, comerciante, sin antecedentes personales no patológicos y patológicos de importancia, con dermatosis diseminada a miembros pélvicos de los que afecta cara interna de muslos (9.5% de la superficie corporal afectada) constituida por pápulas eritematovioláceas, poligonales, brillantes con escama en su superficie, con evolución de 3 meses, muy pruriginosas sin tratamiento previo. Se realizó el diagnóstico de liquen plano rojo que fue confirmado por biopsia. Una vez que la paciente cumplió con los criterios de inclusión se le inició tratamiento con metronidazol y presentó mejoría con disminución en la actividad de las lesiones del 70% y disminución del prurito (de 8 a 4), sin efectos secundarios.

Caso 5.

Paciente del sexo femenino de 51 años de edad, soltera, originaria y residente de Abasolo, Guanajuato, dedicada al hogar, diabética controlada con glibenclamida. La paciente presenta dermatosis diseminada a tronco, miembros torácicos y pélvicos de los que afecta pliegues submamarios, región lumbosacra, cara anterior de muslos y cara anterior y posterior de piernas (47.5% de superficie corporal afectada) constituida por pápulas poligonales eritematovioláceas, con escama en su superficie, algunas de ellas confluentes, con evolución de 13 meses, pruriginosas. Había recibido tratamiento con esteroides sistémicos durante 4 meses sin respuesta por lo que fueron suspendidos 8 meses antes de ingresar al estudio. La paciente relacionaba el inicio de su padecimiento con estrés emocional por el fallecimiento de su madre. Se integró el diagnóstico presuntivo de liquen plano rojo que se confirmó por biopsia. Presentó disminución en la actividad de las lesiones en un 90% y remisión del prurito (de 4 a 0), sin presentar efectos secundarios ni alteraciones en los parámetros de laboratorio.



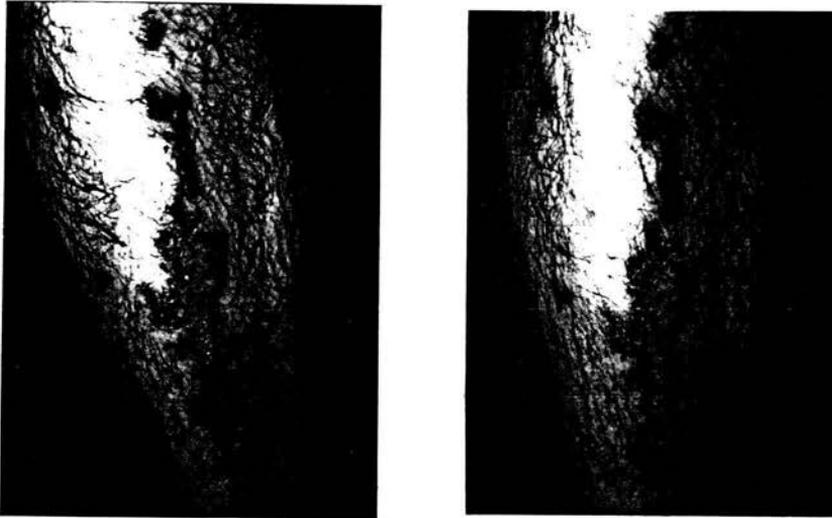
Fotos 23 y 24. Estado de las lesiones al inicio y a los 60 días de tratamiento.



Fotos 25 y 26. Se muestran las fotografías al inicio y a los 60 días de tratamiento.

Caso 6.

Paciente masculino de 48 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, casado, comerciante, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual, el cual presenta dermatosis diseminada a miembros pélvicos de los que afecta cara anterior de piernas y dorso de pies (superficie corporal afectada 17.5%) constituida por pápulas eritemato-violáceas, queratósicas, que en algunas áreas confluyen formando placas de bordes bien definidos. Refirió una evolución de 10 meses con prurito intenso. Había recibido tratamiento con griseofulvina y esteroides sistémicos sin respuesta a los mismos. Se integró el diagnóstico presuntivo de liquen plano hipertrófico que fue confirmado por biopsia. Una vez que el paciente cumplió con los criterios de inclusión ingresó al estudio y recibió metronidazol, con disminución en el prurito (de 9 a 4) y regular mejoría en la actividad de las lesiones (40%). Se muestran las fotografías al inicio y a los 60 días de tratamiento.



Fotos 27 y 28. Obsérvese la evolución de las lesiones al inicio y a los 60 días de tratamiento con metronidazol.

Caso 7.

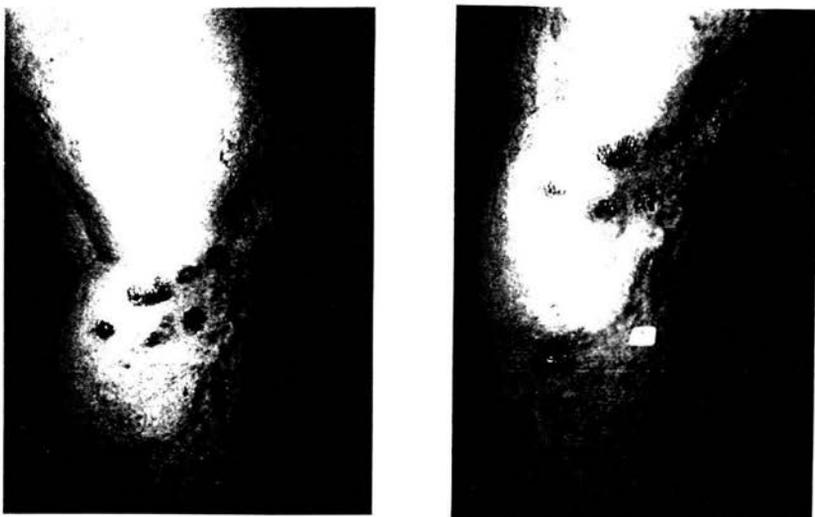
Paciente masculino de 45 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, casado, empleado federal, sin antecedentes no patológicos ni patológicos importantes, con dermatosis diseminada al tronco, miembros torácicos y pélvicos de los cuales afecta flanco lumbar izquierdo, cara anterior de muñecas y dorso de pies (20% de superficie corporal afectada) constituida por pápulas eritematovioláceas poligonales aisladas, con escama en la superficie, asintomáticas. Había aplicado emolientes previamente. Se realizó el diagnóstico presuntivo de liquen plano rojo que se confirmó por biopsia. Al cumplir los criterios de inclusión el paciente inició tratamiento con metronidazol con mejoría del 40% en cuanto a la actividad de las lesiones y adecuada tolerancia al medicamento.

Caso 8.

Paciente de sexo femenino, de 39 años de edad, originaria y residente del Distrito Federal, casada, enfermera, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual, con dermatosis diseminada a tronco, miembros torácicos y pélvicos de los que afecta abdomen, cara posterior de tórax, región lumbar, cara anterior y posterior de antebrazos, constituida por pápulas poligonales eritematovioláceas con escama fina en la superficie, pruriginosas. Refirió una evolución de 6 meses sin recibir tratamiento previo. Se realizó el diagnóstico clínico de liquen plano rojo el cual se confirmó mediante estudio histopatológico. La paciente cumplió con los criterios de inclusión y se le inició tratamiento con metronidazol el cual se suspendió a los 40 días debido a que la paciente presentó mareo, náusea y discreta elevación de las transaminasas que se normalizaron al suspender el tratamiento, sin embargo, presentó disminución en el porcentaje de actividad de las lesiones del 30% y mejoría del prurito (de 8 a 0).

Caso 9.

Paciente femenina de 54 años de edad, originaria y residente del Distrito Federal casada, dedicada al hogar. Obesa, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual. Presenta dermatosis diseminada a miembros pélvicos de los que afecta caras anteriores, laterales y posterior de piernas (superficie corporal afectada de 17.5%) constituida por pápulas eritematovioláceas queratósicas con escama en su superficie que en algunas áreas confluyen formando placas de bordes bien definidos, con evolución de 5 meses, pruriginosas. Recibió tratamiento tópico con esteroides por 2 meses sin mejoría. Se integró el diagnóstico de liquen plano hipertrófico que se confirmó por biopsia. Después de cumplir con los criterios de inclusión la paciente recibió tratamiento con metronidazol con remisión del prurito (de 8 a 0) sin disminución en la actividad de las lesiones a los 40 días de tratamiento. La paciente presentó como efecto secundario mareo a los 30 días de tratamiento, sin embargo, no informó hasta el momento en que acudió a su cita a los 40 días por lo cual se le suspendió



Fotos.29 y 30. Obsérvese la respuesta al inicio y a los 40 días de tratamiento.

Conclusiones

1. La variedad clínica que predominó fue el liquen plano rojo.
2. El metronidazol produjo mejoría clínica en 4 de 12 pacientes con disminución en la actividad de las lesiones >80%; la superficie corporal afectada en estos casos fue >35%, con prurito y con predominio de la variedad liquen plano rojo.
3. En los pacientes con liquen plano hipertrófico no se observó mejoría clínica importante, sin embargo, presentaron disminución del prurito.
4. Los pacientes que tuvieron mejor respuesta fueron aquellos con evolución mayor de un año y que no respondieron a tratamientos previos.
5. Se observó buena tolerancia al metronidazol en 7 de 12 pacientes, en dos casos fue necesario suspender el tratamiento y 3 no se pudieron valorar porque abandonaron el estudio.
6. No hubo alteraciones significativas en los parámetros de laboratorio, a excepción de una paciente que presentó elevación discreta y transitoria de las transaminasas a los 40 días de tratamiento.
7. Para poder valorar de manera más precisa la efectividad del metronidazol en el tratamiento del liquen plano, considero que se debería realizar un estudio con un mayor número de pacientes e incluir sólo los que presenten liquen plano rojo diseminado, variedad es donde se observaron los mejores resultados, ya que en estudios previos así como en el presente los pacientes presentaban grandes diferencias clínicas.

Discusión.

El liquen plano es un padecimiento inflamatorio de la piel, crónico y benigno, en el que se han empleado múltiples tratamientos. El metronidazol es una buena alternativa en pacientes con liquen plano rojo diseminado, como se pudo observar en el presente estudio, y que concuerda con lo publicado anteriormente.

Los pacientes con variedad hipertrófica presentaron mejoría en cuanto a la disminución del prurito pero no así en la actividad de las lesiones.

A pesar de que el metronidazol es un medicamento que por sus efectos secundarios no es bien tolerado por algunos pacientes, incluso por periodos cortos de 10 días como se emplea para el tratamiento de la amibiasis, en este estudio pudimos observar que sí lo fue por la mayor parte de los pacientes.

No se pudo establecer una asociación entre infección por virus de la hepatitis C y liquen plano, ya que sólo 5 pacientes se realizaron el panel viral debido al alto costo del mismo, resultando negativo en estos casos.

Sólo dos pacientes hicieron referencia al antecedente de algún factor emocional que pudo desencadenar su padecimiento, las cuales no presentaron mejoría con tratamientos previos y sí mejoraron con la administración de metronidazol por lo que no se puede considerar ésto como un efecto placebo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Daoud M, Pittelkow M. Lichen planus. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K et al. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, New York, McGraw Hill, 1999, 561-576.
2. Franco A. Correlación clínico serológica del liquen plano y virus de la hepatitis C. Tesis Centro Dermatológico Pascua, 2000.
3. Alvarez V. Tratamiento del liquen plano con talidomida. Tesis Centro Dermatológico Pascua, 2002
4. Boyd A, Nedler K. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593-619.
5. Arnold H. Lichen planus erythematosus. Arch Dermatol 1961; 84: 83-91.
6. Gibson L, Perry A. Papuloscamous eruptions and exfoliative dermatitis. In: Moschella S. Dermatology, U.S.A., 1992: 629-637.
7. Nanda A, Al-Ajmi H, Al-Sabah H. Childhood lichen planus: a report of 23 cases. Pediatric Dermatology 2001; 18: 1-4.
8. Ogando M. Liquen plano. Rev Centro Derm Pascua 1994; 3: 79-91.
9. Black M. Lichen planus and lichenoid disorders. En: Rook W. Textbook of dermatology. Vol.3 5° edition, Oxford, 1992: 1675-1696.
10. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. Br J Dermatol 2001; 144:803-808.
11. Malhotra Y, Kanwar A. Familial lichen planus. Arch Dermatol 1980; 116: 622.
12. Copeman M. Familial lichen planus. Arch Dermatol 1981; 117:189.
13. Caro I. Familial lichen planus. Arch Dermatol 1984; 120: 577-578.
14. Al-Fouzan A, Habib M, Sallam T. Detection of lymphocytes and T lymphocyte subsets in lichen planus: in situ and in peripheral blood. Int J Dermatol 1996; 35:426-429

15. Spandau U, Toksoy A, Goebeler M. MIG is a dominant lymphocyte-attractant chemokine in lichen planus lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1003-1009.
16. Sugerman P, Satterwhite K. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449-456.
17. Eversole L Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Sem Cut Med Surg* 1997;16:284-294.
18. Chang E, Arenas R. Liquen plano: estudio semiológico de la personalidad de los pacientes, estudiados de abril a diciembre de 1982. Tesis Centro Dermatológico Pascua, 1982.
19. Vainio E, Huovinen S, Liutu M. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori* in patients with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 427-429.
20. Dauden E. Association of *Helicobacter pylori* infection with psoriasis and lichen planus: prevalence and effect of eradication therapy. *Arch Dermatol* 2000; 13: 1275-1276.
21. Du Vivier A. Atlas de dermatología clínica. 2º edición, Singapore, Ed. Mosby/Doyma,1995: 6.4-6.12.
22. Braun R, Barua D, Masouyé I. Zosteriform lichen planus after Herpes Zoster. *Dermatology* 1998; 197: 87-88.
23. Fink -Puches R, Hofmann-Wellenhof R, Smolle I. Zosteriform lichen planus. *Dermatology* 1996; 192: 375-377.
24. Türel A, Öztürkcan S, Turhan M. Wolf's isotopic response: a case of zosteriform lichen planus. *J Dermatol* 2002; 29: 339-342.
25. Rodríguez F, López E, Novo R, *et.al.* Liquen plano unilateral. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 455-459.
26. Kabbash C, Laude T, Weinberg J, *et.al.* Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatric Dermatology* 2002; 19:541-545.
27. Zillikens D, Caux F, Mascaro J. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16 A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 117-121.

28. Haro V, Gutiérrez M. Liquen plano erosivo: ausencia de respuesta a múltiples fármacos. *Acta Dermosifilogr* 1995; 86: 227-229.
29. Escalonilla, P, Soriano, M, Grilli R, et al. Alopecia frontal fibrosa postmenopáusica: una variante de liquen plano folicular de localización peculiar. *Actas Dermosifilogr* 1999; 90: 185-195.
30. Vera A, Sanz A, Crespo, A, et al. Liquen plano actínico. A propósito de dos casos. *Actas Dermosifilogr* 1996; 87: 191-194.
31. Sánchez-Pérez J, Rios L, Fraga J, et al. Lichen planus with lesions on the palms and soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142:310-314.
32. Niissalo S, Hampf G, Hietanen J. Thermal sensation and pain in oral lichen planus and lichenoid reaction. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:41-5.
33. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Sem Cut Med Surg* 1997; 16: 273-277.
34. Ukleja A, DeVault K, Stark M., et al. Lichen planus involving the esophagus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2292-2297.
35. Tosti A, Piraccini B, Cambiaghi S, et al. Nail lichen planus in children. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1027-1032.
36. Ozkan S, Izler F, Fetil E. Naproxen-induced lichen planus bullosus. *Acta Derm Venereol* 79: 329-330
37. Azzam H, Bergman R. Lichen planus associated with metformin therapy. *Dermatology* 1997; 194: 376
38. Ogg G, Bhogal B, Hashimoto T. Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 1997; 136: 412-414.
39. Swale V, McGregor J. Amlodipine-associated lichen planus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 901-922
40. Calleja J, Gardeazábal J, Suárez M. Exacerbación del liquen plano por interferón alfa en paciente con hepatitis crónica C. Revisión de la relación entre liquen plano e interferón. *Acta Dermosifilogr* 1998; 89: 184-188.

41. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000; 142: 509-512.
42. Dunsche A, Kästel I, Terheyden H. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J* 2003; 148: 70-76.
43. Vilaplana J, Romaguera C. Dermatitis de contacto en las mucosas. En: Giménez J. *Dermatitis de contacto*. Ed. Aula Médica, Madrid, España, 1999: 139-155.
44. Sasaki G, Yokozeki H, Katayama I. Three cases of linear lichen planus caused by dental metal compounds. *J Dermatol* 1996; 23:890-892
45. Conde-Salazar L. Dermatitis en el mundo laboral. En Giménez J. *Dermatitis de contacto*. Ed. Aula Médica, Madrid España, 1999: 361-383.
46. Davies M, Gorkiewicz A, Knight A. Is there a relationship between lupus erythematosus and lichen planus? *Br J Dermatol* 1977; 96: 145-153.
47. Aubin F. Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Arch Dermatol* 1994; 130:1329-1330.
48. Rébora A. Hepatitis viruses and lichen planus. *Arch Dermatol* 1994; 130:1328-1329.
49. Kumar V, Karki, B. M.S. Sudha A. A study from Nepal showing no correlation between lichen planus and hepatitis B and C viruses. *J Dermatol* 2002; 29: 411-413.
50. Franco A, Jurado F. Correlación clínico-serológica del liquen plano y el virus de la hepatitis C. *Derm Rev Mex* 2001; 45: 19-28.
51. Limas C, Limas CJ. Lichen planus in children: a posible complication of hepatitis B vaccines. *Pediatric Dermatol* 2002; 19: 204-209.
52. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:614-615.
53. Rubisz-Brzezinska J, Büchner S, Itin P. Vitiligo associated with lichen planus. *Dermatology* 1996; 192:176-178.
54. Baran R, Ortonne J, Perrin Ch. Vitiligo associated with a lichen planus border. *Dermatology* 1997; 194:199.

55. Terheyden P, Hornschuh B, Karl S. Lichen planus associated with Becker's nevus. *J Am Acad dermatol* 1998; 38: 770-772.
56. Aongcharu W, Baldassano M, González E. Generalized lichen amyloidosis associated with chronic lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 346-348.
57. Metin A, Calka Ö, Ugras S. Lichen planopilaris coexisting with erythema dyschromicum perstans. *Br J Dermatol* 2001; 145: 505-526.
58. Toussaint S, Kamino H. Enfermedades eritematosas, papulosas y escamosas no infecciosas. En: Lever. *Histopatología de la piel*. Ed. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, 1999. 141-170.
59. Fernández R. Liquen plano rojo. *Act Terap Dermatol* 1998; 21:9-16.
60. Cribier B, Chosidow O. Lichen. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 61-68.
61. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-1530.
62. Ogando M, Jurado F. Liquen plano erosivo tratado con deflazacort. Reporte de un caso. *Rev Cen Derm Pascua* 1994;3: 127-131.
63. Lozada- Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Sem Cut Med Surg* 1997; 16: 295-300.
64. Borrego L, Ruíz-Rodríguez R, Ortiz de Frutos J, *et al.* Vulvar lichen planus treated with topical cyclosporine. *Arch Dermatol* 1998;129:794
65. Sehgal V, Abraham G, Bazas G. Griseofulvin therapy in lichen planus. *Br J Derm* 1972; 87: 383-385.
66. Levy A, Stempler D, Yuzuc S, *et al.* Treatment of lichen planus with griseofulvin. *Int J Dermatol* 1986; 25:6.
67. Massa M, Rogers R. Griseofulvin therapy of lichen planus. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1981; 61: 547-550.
68. Kumar B, Kaur I, Bhattacharya M. Dapsone in lichen planus. *Acta Derm Venérel (Stockh)* 1994; 74: 334.
69. Fernández R. Liquen rojo plano. *Act Terap Dermatol* 1998;21: 9-16.
70. Wahba-Yahav A. Idiopathic lichen planus: treatment with metronidazol. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:301- 302.

71. Shelley W, Shelley D. Urinary tract infection as a cause of lichen planus: metronidazole therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:905-907.
72. Wahba-Yahav A. Intestinal amebiasis, lichen planus, and treatment with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:1128-1129.
73. Büyük A, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:260-262.
74. Verma K, Sirka C, Khaitan B. Generalized severe lichen planus treated with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 493.
75. Dereure O, Basset-Seguín N, Guilhou J. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1392-1393.
76. Chiang A, Chiou P, Wang J. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 172-177.
77. Paslin D. Sustained remission of generalized lichen planus induced by cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 1985; 121: 236-239.
78. Olivier V, Lacour, J, Mousnier A. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1335-1338.
79. Vente C, Reich K, Rupprecht R. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338-342.
80. Hodak E, Yosipovitch G, David M. Low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 564-568.
81. Stefanidou M, Ioannidou D, Panayiotides J. Low molecular weight heparin; a novel alternative therapeutic approach for lichen planus. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1040-1045.
82. Shenefelt P. Hypnosis in Dermatology. *Arch Dermatol* 2000; 136: 393-99.
83. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-214.

84. Lozada –Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Sem Cut Med surg* 1997; 16: 273-277.
85. Badeja A, Marcoval J, Gallego I. Keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 370-393.
86. Chang C, Yang C, Huang S. Lichen planus with xanthomatus change in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2000;142:377-378.
87. Sharma V, Achara, Ramam M. Multiple cutaneous horns overlying lichen planus hypertrophicus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 424-425.
88. Tracy J, Webster L. Fármacos usados en la quimioterapia de infecciones causadas por protozoos. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. McGraw Hill Interamericana, México, 1996: 1046-1071.
89. Freeman C, Klutman N, Lamp K. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54: 679-708.
90. Treviño N. Amibiasis. Tratamiento médico. ¿Hay algo mejor que metronidazol?. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 181-184.
91. Goth A. General aspects of pharmacology. In: *Medical pharmacology*. Ed. C.V. Mosby Company, U.S.A. ,1981: 15-30.
92. Miller S, Shalita A. Topical metronidazole gel (0.75%) for the treatment of perioral dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 1994; 847-848.
93. Gamborg P. Topical metronidazole gel. Use in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1991; 30: 662-666.
94. Witkowski J, Parish L. Topical metronidazole gel. The bacteriology of decubitus ulcers. *Int J Dermatol* 1991; 30: 660-661.
95. Thomson. Metronidazole. *Drugdex evaluations Micromedex® Healthcare series*.1974-2003; 115.
96. Goldfarb J, Blumer J. Antimicrobial agents and antihelmintics. In: Hadded L. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. U.S.A., 1990: 930-970.

97. Bowman W, Rand M. Quimioterapia de las infecciones por protozoarios. En: Farmacología bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Ed. Interamericana, México, D. F. 1985: 36.1-36.23.
98. Pegler S, McElhatton P. Metronidazole is used for antibiotic associated diarrhoea in pregnancy in UK. *BMJ* 2002; 19: 903
99. Bowman W, Rand M. Farmacología social: uso de fármacos con fines no médicos. En: Farmacología bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Ed. Interamericana, México, D.F. 1985: 42.1-42.83.
100. Demling R. Burns. In: Greenfield L. Surgery: Scientific principles and practice. Lippincott Company, Philadelphia, U.S.A., 1993: 368-389.

ANEXO 1

VISITA INICIAL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES PARA EL PROTOCOLO:
"TRATAMIENTO DEL LIQUEN PLANO CON METRONIDAZOL"

Los pacientes que contesten en forma **afirmativa** de la pregunta **1 a la 9** y en forma **negativa** de la pregunta **10 a la 14** serán incluidos.

	SI	NO
1. ¿El paciente presenta pápulas violáceas?	X	
2. ¿Las lesiones muestran estrías de Wickham?	X	
3. ¿El paciente presenta prurito?	X	
4. ¿La biopsia es compatible con el diagnóstico de liquen plano?	X	
5. ¿La biometría hemática es normal?	X	
6. ¿Las pruebas de funcionamiento hepático son normales?	X	
7. ¿Los coproparasitoscópicos (3 muestras) son negativos?	X	
8. ¿El coprocultivo es negativo?	X	
9. ¿El urocultivo es negativo?	X	
10. ¿El paciente presenta liquen plano pigmentado o erosivo o exclusivamente localizado en uñas o mucosas?		X
11. ¿El paciente presenta síntomas de enfermedad acidopéptica?		X
12. ¿Existe antecedente de hepatopatía o alcoholismo?		X
13. ¿Existen alteraciones neurológicas?		X
14. ¿El paciente ingiere fenitoína, saquinavir, warfarina, cimetidina o barbitúricos por alguna causa?		X

ANEXO 2
CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
"TRATAMIENTO DEL LIQUEN PLANO CON METRONIDAZOL".

Núm. de paciente en el estudio	/ / /
INICIALES DEL PACIENTE	/ / /

México, D.F., a _____ de _____ del 2002.

A quien corresponda:

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio " ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DE METRONIDAZOL COMPARADO CON PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL LIQUEN PLANO".

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos, para lograr el objetivo mencionado consistirá en interrogatorio, control fotográfico, aplicación de Dermakeri 30 dos veces al día en las lesiones y tomar un medicamento que es el metronidazol o placebo y que los riesgos a mi persona serán: mínimos .

Entiendo que el presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: evaluar un nuevo tratamiento para el liquen plano.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre del paciente:-----Firma: -----

Testigo:-----Firma: -----

ANEXO 3
CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente número:				
Iniciales del paciente:				
Fecha:				

Nombre _____

Núm. de expediente _____

Edad _____ Sexo _____

Dirección _____

Teléfono _____

NOMBRE DE FAMILIAR: _____ Teléfono: _____

VARIABLE	Pre-tratamiento	1° Evaluación Día 20 (±3)	2° Evaluación Día 40 (±3)	3° Evaluación Día 60 (±3)
Variedad clínica Morfológica 1=Rojo 2=Hipertrofico 3=Ampolloso 4=Folicular 5=Actinico 6=Atrófico 7=Anular 8=Lineal				
Evolución(en meses)				
TRATAMIENTO PREVIO: 0=Ninguno 1= Esteroides tópicos 2=DDS 3=Griseofulvina 4=Esteroides VO 5=Otro				
SCT afectada (en m2)				
Prurito Escala de 0 a 10 (0=no hay 10=despierta por prurito)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Actividad de las lesiones Expresado por SCT A=activas B=inactivas	A B	A B	A B	A B
Neutropenia Leucos totales (LT) %Neutrófilos (%N) Neutrófilos absolutos (NA)	LT %N NA	LT %N NA	LT %N NA	LT %N NA
TGP				
TGO				
Bilirrubina directa				
Bilirrubina indirecta				
Examen neurológico 1=Normal 2=alterado	1 2	1 2	1 2	1 2

EFFECTOS INDESEABLES.

Náusea				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5
Vómito				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5
Dolor abdominal				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5
Cefalea				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5
Parestesias				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5

Tratamiento del liquen plano con metronidazol

Otro Especificar: _____				
0=Ausente	0	0	0	0
1=Disminuyó	1	1	1	1
2=Igual	2	2	2	2
3=Aumentó	3	3	3	3
4=Presente	4	4	4	4
5=No registrado	5	5	5	5
REGISTRO ICONOGRÁFICO	Rollo _____ Núm. _____ foto _____			
REPORTE DE TERMINACIÓN DEL ESTUDIO				FECHA / /
Terminó el estudio: No=0 Si=1				
Ser retiró voluntariamente: No=0 Si=1				
¿Por qué?:				