



EFFECTIVIDAD DEL USO DE LA AZATIOPRINA EN EL TRATAMIENTO DEL LIQUEN PLANO GENERALIZADO

Autores: Yanara García Leyva¹, Cecilio Yamberla Maigua², Kenia González González³

¹ Especialista de 1er grado en MGI, Especialista de 2do grado en Dermatología, Profesora Auxiliar. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero"

² Especialista de 1er grado en Dermatología.

³ Especialista de 1er grado en Anatomía Patológica. Hospital Psiquiátrico de La Habana "Cmdte Bernabé Ordaz"

Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera"

e-mail primer autor: yanara.garcia2009@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el liquen plano representa una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida que afecta a piel, mucosas y anejos. Ocasiona daño emocional al paciente y provoca alteraciones en su calidad de vida. La forma clínica generalizada del liquen plano es de difícil terapéutica. **Objetivo:** evaluar la efectividad del uso de la azatioprina en el tratamiento de los pacientes con liquen plano generalizado. **Método:** se realizó un estudio observacional descriptivo, ambispectivo en el Hospital Especializado Dermatológico, durante el periodo entre enero de 2022 y enero de 2023. La población objeto de estudio estuvo representada por 36 pacientes con liquen plano generalizado tratados con azatioprina. **Resultados:** predominaron los pacientes entre 50 y 59 años en el 38,9%, el sexo femenino en un 83,3% y los pacientes con fototipo cutáneo III en el 64%. En el 100% de los casos fueron comunes las lesiones cutáneas a nivel del tronco y las extremidades. El factor psicógeno estuvo presente en 11 pacientes para un 30,5%, seguido por los factores irritativo e idiopático. En el 69,4% de los casos se obtuvo una buena respuesta al tratamiento entre las 12 y 16 semanas, lo cual fue significativo en el presente estudio ($p=0,001$). Las reacciones adversas atribuibles a la azatioprina fueron escasas y leves, lo que representó el 2,7%. **Conclusiones:** el uso de la azatioprina en el tratamiento de los pacientes con liquen plano generalizado demostró buenos resultados, por lo que se considera efectivo en dicha enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Según la literatura, Erasmus Wilson realiza la primera descripción de las estrías características que definen la lesión en el año 1869. En 1895 Wickham, describe la disposición reticulada de las lesiones del liquen plano y en 1900 Darier, sistematiza la histopatología.^{1,2} Mientras que, Gram; Little, en 1919, describe la



afectación folicular y del cuero cabelludo y Pinkus define la reacción tisular liquenoide, en 1973, como una reacción con daño de las células basales epidérmicas.²

En la actualidad, se describe como una enfermedad inflamatoria de etiología no bien conocida que afecta la piel, mucosas y anejos, que cursa de forma autolimitada cuando las lesiones duran desde 2 meses hasta 7 años en brotes con período variable, e incluso se puede cronificar sin tendencia a la remisión. Se plantea que, cuanto más agudo es el debut, mayor suele ser el número de lesiones y menor la tendencia a la cronificación.^{3,4}

El liquen plano se caracteriza por lesiones cutáneas elementales como pápulas planas poligonales, eritematovioláceas, pruriginosas, simétricas y bilaterales, que se distribuyen en las áreas flexoras de las muñecas, los brazos y las piernas, pero si bien es cierto, un tercio de los pacientes presentan lesiones generalizadas. Además de las lesiones en piel pueden aparecer lesiones simultáneas o independientes en mucosas (oral, genital, esofágica anal, laríngea conjuntival) y/o anejos (pelo, uñas). Sin embargo, en algunas ocasiones debuta solo con retículo blanco en la mucosa oral.^{4,5}

Existen múltiples variantes de liquen plano, descritas según la localización de las lesiones, su morfología y disposición de las mismas. Entre ellas, se incluyen la forma papular (clásico), hipertrófica, vesiculobullosa, actínica, anular, atrófica, lineal, folicular, pigmentosa, eruptivo, pigmentosa-inversa y la eritrodérmica. Las variantes eruptivo y eritrodérmica, que se mencionan, cobran importancia por dos motivos, por un lado, la frecuencia de aparición, en especial en sujetos de edad media, con mayor incidencia en el sexo femenino, por la repercusión estética y emocional al paciente.^{5,6}

A nivel mundial la prevalencia del liquen plano se considera desconocida, se sitúa alrededor del 1 % de la población total, aunque el rango varía desde el 0,1 - 4%.^{7,8} Se estima, que se presenta en el 0,44 % de la población norteamericana.⁹ Mientras que, en España afecta alrededor del 0,2 - 2% de los individuos entre 30 - 50 años.¹⁰ Por otra parte, en Cuba en la provincia de Camagüey se encuentra que, del total de 71 lesiones, el 64,8 % corresponden a formas reticulares o en placas y el 28,2 % a formas mixtas. Las formas atróficas y erosivas se identifican solo en el 7 % y el mayor porcentaje se corresponden con el sexo femenino con el 66 %.¹¹

La etiología se desconoce, pero se implican agentes infecciosos en especial el virus de la hepatitis C, bacterias, alérgenos metálicos, factores físicos y antígenos específicos de HLA, fármacos y factores emocionales. Por otra parte, se puede relacionar con numerosas enfermedades dermatológicas y sistémicas, tales como alopecia areata, psoriasis dermatitis atópica, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, dislipidemia, cardiopatías, trastornos linfoproliferativos entre otras.^{12,13}



Existen numerosos tratamientos para el liquen plano generalizado, sin embargo, ninguno de ellos es 100 % efectivo. En su forma generalizada o diseminada el liquen plano requiere tratamiento rápido por el intenso prurito y por la afectación estética. Existe una guía de recomendaciones del tratamiento del liquen plano generalizado en la literatura y en ella considera la fototerapia, tanto Ultravioleta B de banda estrecha como el PUVA, el tratamiento de elección tras el fallo de los tratamientos tópicos. De segunda línea en primer nivel considera los retinoides, lo que recomienda añadir a la fototerapia (Re-UVB, Re-PUVA), metotrexate, corticoides sistémicos, hidroxiclороquina o dapsona. En un segundo nivel propone azatioprina, ciclosporina o micofenolato.¹⁴

Los inmunosupresores han cobrado importancia en las últimas décadas, ya que se han convertido en una herramienta terapéutica de gran valor al conseguir disminuir el uso de esteroides sistémicos. Su acción consiste en ejercer una función inhibitoria en el sistema inmune. Entre ellos, la azatioprina constituye un análogo sintético de las purinas, derivado del 6-mecaptopurina, que fue desarrollado en 1956. Tras su administración, se metaboliza a 6-mercaptapurina por la glutatión-S transferasa.¹⁵

Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de los mismos.

El uso de azatioprina en dermatología se respalda en la literatura. Sin embargo, los niveles de evidencia no son tan sólidos como en otros medicamentos más recientes. Se estima, que es posible que la falta de evidencia se deba a que por muchos años se utiliza de forma tradicional, aunque de manera exitosa, para enfermedades inmunoampollosas, por lo que se reconoce su efecto terapéutico adecuado; pero se requiere de más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que respalden su uso.^{16,17}

Justificación del estudio

La causa del liquen plano generalizado sigue sin conocerse, a pesar de las múltiples investigaciones nacionales e internacionales. Teniendo en cuenta, que representa una dermatosis frecuente en la consulta de dermatología, y que se han probado diversos tratamientos con la finalidad de brindarle mejor calidad de vida al paciente sin lograr encontrar el tratamiento ideal para erradicar las lesiones, constituyó la motivación para la realización de la presente investigación.

Pregunta científica: ¿Cuál será la efectividad del uso de la azatioprina, como único medicamento, en los pacientes con liquen plano generalizado?

Hipótesis: El uso de la azatioprina permite una mejoría clínica con escasas reacciones adversas en los pacientes que requieren dicho tratamiento.



OBJETIVOS

General: Evaluar la efectividad del uso de la azatioprina en el tratamiento de los pacientes con liquen plano generalizado.

Específicos:

- Caracterizar el grupo de estudio según variables sociodemográficas y clínicas.
- Determinar los factores etiopatogénicos de la enfermedad en los pacientes del estudio.
- Identificar las posibles reacciones adversas atribuibles a la azatioprina.
- Describir la respuesta al tratamiento con azatioprina y el tiempo duración del mismo.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio observacional descriptivo, ambispectivo en el Servicio de Dermatología del Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero", con el objetivo de describir la efectividad del uso de la Azatioprina en el tratamiento de los pacientes adultos con liquen plano generalizado, durante el periodo comprendido entre enero del 2022 a enero del 2023.

Universo: la población objeto de estudio quedó constituida por 36 pacientes con diagnóstico de liquen plano generalizado, que fueron seleccionados de forma consecutiva en la consulta y luego ingresados para tratamiento con Azatioprina, en el periodo antes citado y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes de uno u otro sexo con edad de 19 años y más con liquen plano generalizado, quienes recibieron el tratamiento con azatioprina y estuvieron de acuerdo en participar en la investigación, a través del consentimiento informado. (Anexo 1)

Criterios de exclusión

Pacientes con alguna alteración en los exámenes complementarios.

Pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o con otra inmunodepresión. Aquellos que después del tratamiento presenten reacciones adversas que indiquen la suspensión del mismo.

Pacientes con historias clínicas incompletas.

Criterios de salida.

Voluntad del paciente de abandonar el estudio en el momento que lo deseara.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, fototipo cutáneo, Factores etiopatogénicos, localización anatómica de las lesiones, eventos adversos, Respuesta al tratamiento, entre otras.



Técnicas y procedimientos

Confirmación del diagnóstico

Clínico: se observaron múltiples pápulas, poligonales de color púrpura y pruriginosas (PPPP), brillantes y algo umbilicadas, que confluían en placas eritemato-violáceas, descamativas, con excoriaciones y costras hemáticas por rascado, asimismo se encontraron compromiso del cuero cabelludo, las uñas y la mucosa oral. El aspecto de la pápula típica de liquen plano por lo general es suficiente para realizar un diagnóstico correcto.^{18,19}

Dermatoscópico: La dermatoscopia permitió observar las estrías de Wickham (signo patognomónico), vasos lineales regulares, con áreas difusas y estructuras de color marrón, con puntos o glóbulos azul grisáceo.^{18,19}

Histopatológico: A todos los pacientes se realizó toma de biopsia para corroborar el diagnóstico clínico. Estudio en Hematoxilina y Eosina. A pesar de las diferentes manifestaciones clínicas, la histopatología del liquen plano, es relativamente uniforme. Las características principales son hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis en dientes de sierra y vacuolización de la capa basal, que puede generar hendiduras que se denominan espacios de Max Joseph; se observan queratinocitos disqueratósicos o cuerpos coloides o de Civatte. Hay infiltrado linfocitario en banda, que se adhiere a la epidermis.^{18,19}

Medicamento a utilizar

Azatioprina o Imuran®

Se realizó tratamiento con Azatioprina, un inmunosupresor, es un derivado de la 6-mercaptopurina, inhibe la síntesis de purinas. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B.^{15,16,17,20,21}

Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento.

La azatioprina, se presenta en tabletas de 50 mg. Se indicó por vía oral, de 2-2,5 mg/kg/día, se dividió la dosis total diaria en dos tomas. Por un tiempo estimado de hasta 24 semanas. Conociendo que la eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento.²¹

Recolección de los datos:

La fuente de información fue la historia clínica general, cuya información se incluyó en una planilla de recolección de datos en la cual se archivó toda la información general relacionada con el estudio: Planilla de recolección de datos de los pacientes incluidos (Anexo 2).

Luego dicha información se vertió en una base de datos utilizando el Microsoft Office Excel 2010 y se procesó por medios y métodos computarizados. El investigador principal fue el responsable del llenado de la documentación con el máximo de calidad y fidelidad de la información. Toda la información fue revisada y clasificada para ser sometida después a las distintas etapas de análisis estadísticos.



Procesamiento de los datos y presentación de la información.

El tratamiento estadístico de los resultados se hizo de forma computarizada utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, por sus siglas en inglés) versión 20.0 para Windows. No se efectuaron análisis estadísticos intermedios, solamente el correspondiente al final del tratamiento.

Las variables en estudio se expresaron según sus respectivas medidas de resumen: media y desviación estándar para las cuantitativas; números y porcentajes para las cualitativas. Para identificar la asociación de las variables se utilizó el test Ji cuadrado de independencia según correspondían al tipo de variable, para estimar la intensidad de la posible relación.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 %, prefijándose una zona crítica o de rechazo de 0,05, en relación con el valor de probabilidades p. Es decir, a $p < 0.05$, existió significación estadística. La información luego de ser procesada se expresó en forma gráfica o cuadros estadísticos para su mejor comprensión. Del análisis y contrastación de estos resultados emergieron las conclusiones del estudio.

Consideraciones éticas

En el presente estudio fueron considerados los principios expuestos en la declaración de Helsinki.⁴⁵ Basado en estos, el investigador tuvo en cuenta el respeto a las personas, considerando su autonomía y se cuidó la confidencialidad sobre la información aportada. Además del compromiso del autor con la honestidad y respeto a la veracidad de los resultados de la investigación.

Este estudio fue examinado y aprobado por el consejo científico de la institución, el Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero".

La presentación o publicación oral, en prensa escrita pública o científica, y/o en eventos científicos o de otro tipo, de los resultados parciales o completos de este estudio se realizarán luego de mutuo acuerdo por parte de los investigadores principales en el momento que lo consideren necesario y se garantizará la confidencialidad de los datos individuales de los sujetos participantes.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observan las variables sociodemográficas de la población objeto de estudio, el 38,9 % (n=14) se encontraba entre 50 y 59 años. La edad media en el grupo fue de 50,9 años, con una desviación estándar (DE) de 10,5. Según el sexo, predominó el femenino 30 pacientes (83,3 %).



Tabla 1. Caracterización de los pacientes con liquen plano generalizado tratados con azatioprina, según variables sociodemográficas. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Variable	N	%
Edad(años)		
19-29	5	14,0
30-39	6	16,7
40-49	3	8,3
50-59	14	38,9
60-69	7	19,4
≥ 70	1	2,7
Total	36	100
Media(DE)	50,9(10,5)	
Sexo		
Femenino	30	83,3
Masculino	6	16,7
Total	36	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El fototipo cutáneo se muestra en la Tabla 2. En ella se detectó que 23 pacientes presentaron fototipo III, para un 64% de la población objeto de estudio.

Tabla 2. Caracterización de los pacientes con liquen plano generalizado tratados con azatioprina, según fototipo cutáneo como variable clínica. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Fototipo cutáneo	N	%
I	-	-
II	1	2,7
III	23	64,0
IV	11	30,5
V	1	2,7
VI	-	-
Total	36	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

La localización anatómica de las lesiones de Liquen plano, se muestra en la Tabla 3. Se observó que todos los pacientes (36;100%) presentaron lesiones a nivel del tronco y las extremidades, siendo común para todos los casos.



Tabla 3. Distribución de frecuencia de la localización anatómica de las lesiones de liquen plano generalizado en pacientes tratados con azatioprina. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Localización	(n=36 pacientes)	%
Mucosa oral	6	16,6
Genital	2	5,5
Folicular	4	11,11
Ungueal	5	13,8
Pliegues	-	-
Tronco y extremidades	36	100

Fuente: Planilla de recolección de datos

Los factores etiopatogénicos, se muestran en la Tabla 4. Se observa que el factor psicógeno se presentó en 11 pacientes para un 30,5%, seguido del factor irritativo en un 16,6% y el grupo de causas desconocidas en un 13,8%.

Tabla 4. Distribución de los factores etiopatogénicos de liquen plano generalizado en pacientes tratados con azatioprina. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Factores etiopatogénicos	N (n= 36 pacientes)	%
Idiopático	5	13,8
Infecioso	4	11,1
Mecánicos	3	8,3
Ambientales	4	11,1
Irritativos	6	16,6
Medicamentosos	3	8,3
Factor psicógeno	11	30,5

Fuente: Planilla de recolección de datos

En la Tabla 5 se observa la distribución de frecuencias de las reacciones adversas al tratamiento con azatioprina en los pacientes. Un sólo paciente (2,7%) presentó reacción de náuseas, vómitos y malestar general, considerada como leve, por tanto, no fue necesario suspender la terapéutica.



Tabla 5. Distribución de frecuencia de las reacciones adversas atribuibles al tratamiento con azatioprina en pacientes con liquen plano generalizado. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Reacciones adversas	N	%
Si	1	2,7
No	35	97,3
Total	36	100

Fuente: Planilla de recolección de datos

La tabla 6 muestra el tiempo de duración de tratamiento con azatioprina y la respuesta al mismo. Se observó que 25 pacientes (69,4%) presentaron un intervalo de tratamiento entre 12 y 16 semanas. La respuesta clínica al tratamiento fue buena en todos los enfermos, en el 100% ($p=0,001$), lo cual muestra significación estadística.

Tabla 6. Distribución del tiempo de duración del tratamiento para el liquen plano generalizado con azatioprina y la respuesta al mismo, en pacientes del estudio. Hospital Especializado Dermatológico "Dr. Guillermo Fernández Hernández-Baquero". 2022-2023.

Tiempo de tratamiento	Respuesta al tratamiento	
	Buena	
	n	%
12-16 semanas	25	69,4
17- 20 semanas	11	30,6
Total	36	100

($p=0,001$)

Fuente: Planilla de recolección de datos

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El liquen plano generalizado, presenta diversas variantes clínicas, con cierta tendencia al sexo femenino, varios estudios reportaron que afecta a las mujeres jóvenes mayores de 30 años.^{22,23} Se considera una enfermedad frecuente en adultos, pero rara en niños, ya que en los infantes se reporta algo menor que el 1 % de la población general, por lo que la incidencia es de 2-3 / 100 en las series de mayor tamaño.^{24,25,26}

Pereda Rojas M.E y colaboradores, en cuanto a la edad de aparición, refieren que puede presentarse a cualquier edad, la inmensa mayoría de los pacientes se sitúan entre la cuarta y séptima décadas de la vida, con una edad media de 50 a



55 años, aunque puede aparecer en niños y ancianos, es más frecuente en las mujeres pues entre los pacientes con liquen plano oral del 60% al 70% son mujeres, porcentaje que se reduce hasta el 55% en pacientes con liquen exclusivamente cutáneo. Resultados similares a los de esta serie donde el predominio de pacientes con liquen plano se encontró entre los 50 y 59 años de edad, además, se pudo observar que el sexo femenino represento la mayoría de los enfermos, resultados que coinciden con lo reportado por diferentes autores, quienes también encuentran una mayor frecuencia de pacientes con similares características demográficas.^{27,28,29}

Fernández-Guarino y colaboradores llevaron a cabo un estudio prospectivo en pacientes adultos con liquen plano generalizado confirmado por biopsia, afectación mayor del 20 % de la superficie corporal y fallo de tratamiento previo con corticoides orales en pauta adecuada (0,5-1 mg/kg/ peso al menos 3 semanas), donde encontraron que, de 10 pacientes, 9 fueron mujeres y un varón con una edad media de 48,9 años y la mayoría tenía fototipo III, resultados similares a los de este estudio.³⁰

Al analizar la forma clínica, todos los pacientes del presente estudio presentaron la forma generalizada de la enfermedad, se caracterizó por la presencia de placas hiperqueratósicas, pruriginosas, localizadas en tronco y extremidades, además de presentar lesiones en mucosas, pelo y uñas, por lo que se debe realizar siempre la exploración física completa. Otros investigadores como Welsh y colaboradores describieron que las lesiones tienen un parecido con las formas extrusivas de Roca Ígnea como un signo útil para distinguir la presentación hipertrófica de otros diagnósticos diferenciales.³¹

En la presente investigación se pudo observar que el estrés mantenido, como factor psicógeno, se presentó en la mayoría de los pacientes, seguido de los factores irritativos y la causa idiopática. Los resultados aquí encontrados coinciden con lo reportado por la literatura, en cuanto a la etiopatogenia la cual es aún de causa desconocida y multifactorial.^{7,17,18,19}

Cuando evaluamos globalmente nuestro grupo de casos, observamos que los niveles de estrés, ansiedad y depresión presentaron diferencias significativas con el grupo control, especialmente el estrés y la ansiedad. Si bien, en este trabajo no se puede establecer concluyentemente la relación causa-efecto de los aspectos psíquicos del individuo y la patología, si se demuestra que están asociados. Del análisis de los resultados obtenidos, se desprende que existe una asociación entre alteraciones psíquicas del individuo y alteraciones de la piel y la mucosa oral en liquen plano.³²

Existen numerosos tratamientos para el liquen plano, sin embargo, ninguno de ellos es 100% efectivo, por lo que se debe individualizar, siempre recordando la naturaleza de la enfermedad caracterizada por remisiones y exacerbaciones espontáneas con el fin de no desalentar al paciente y al médico. Se debe iniciar con las medidas generales, una explicación concreta acerca de su padecimiento y



su evolución, eliminar en la medida de lo posible el consumo de medicamentos que pudieran exacerbar el cuadro o ser la causa de ésta, erradicar enfermedades concomitantes, consulta con psicología y el control mensual. Por lo que la conducta se encamina a aliviar los síntomas y reducir el riesgo de una posible malignización.³³⁻³⁷

En la presente serie el tiempo de tratamiento con la azatioprina, osciló en la mayoría de los enfermos entre 12 y 16 semanas, en este periodo se logró que se eliminara el prurito, en consecuencia, se obtuvo una buena respuesta. Por otra parte, se observó que el periodo de tratamiento fue corto, y la respuesta clínica favorable, se observó entre cuatro a seis semanas después de iniciar el tratamiento.

Algunos artículos han demostrado la eficacia de la azatioprina en liquen plano mucoso grave cutáneo generalizado y erosivo que no responde a otras modalidades de tratamiento. Cuando se utiliza en esta situación, la azatioprina probablemente actúa inhibiendo la Linfocitos T. se reporta un paciente con liquen plano generalizado que logró una mejoría dramática en 12 semanas y sin lesiones de piel / mucosas y no hubo efectos secundarios de la terapia.³⁸

Jaime y colaboradores usaron la acitretina y fototerapia, en grupo de pacientes con liquen plano, donde demostraron la efectividad de estos medicamentos en casos severos, también emplearon azatioprina y obtuvieron la desaparición de las lesiones, con el alivio del prurito, resultados similares a los de este estudio.³⁹

Mientras que otros investigadores utilizaron en los pacientes con liquen plano generalizado otros tratamientos donde incluyeron el uso de azatioprina, talidomida, ciclosporina, dapsona, sulfasalazina, metronidazol, hidroxicloroquina, mofetil micofenolato con resultados variables, resultados que difieren a los de este estudio.^{40,41}

A pesar que la azatioprina fue aprobada por la FDA para usarla en enfermedades no dermatológicas, los dermatólogos han utilizado durante más de 35 años este medicamento para tratar enfermedades severas. El uso de azatioprina en dermatología está respaldado por numerosos estudios, informes y expertos de opinión, antes citados. A pesar de esto, los niveles de evidencia del uso de azatioprina no son tan sólidos como en otros medicamentos más recientes. Es posible que la falta de evidencia se deba a que por muchos años se ha utilizado de forma tradicional, aunque de manera exitosa, para enfermedades inmunoampollosas, por lo que se ha reconocido su efecto terapéutico adecuado.³⁸ El autor plantea que aún se requiere de más estudios que respalden su uso.

La azatioprina proporciona una buena alternativa terapéutica que puede instituirse temprano en el algoritmo terapéutico para el tratamiento del liquen plano generalizado, considerando resultados eficaces que logran remisiones significativas, evitando los efectos adversos potenciales de los agentes inmunosupresores convencionales, aunque se justifican estudios a gran escala.



Este es el primer estudio en Cuba que demuestra la efectividad de la azatioprina como monoterapia en pacientes con liquen plano generalizado, atendidos en el Hospital Especializado Dermatológico.

CONCLUSIONES

El liquen plano generalizado afecta, en mayor proporción a mujeres entre 50 y 59 años de edad, con fototipo cutáneo III. El factor psicógeno, el irritativo y el idiopático guardan una estrecha relación con el desarrollo de la enfermedad.

Las reacciones adversas atribuibles a la azatioprina fueron mínimas y leves, a su vez no conllevaron a la suspensión del tratamiento, por lo que el fármaco es bien tolerable.

El tratamiento con azatioprina en pacientes con liquen plano generalizado demostró buenos resultados en el alivio del prurito y la desaparición de las lesiones; en un período adecuado de tiempo, antes de las 16 semanas de tratamiento, en más de la mitad de los pacientes.

El tratamiento con azatioprina para el liquen plano generalizado constituye una alternativa efectiva.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto. Declaran que no existen conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzmony L. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2018 [citado 24 marzo 2020]; 1(7): 11-22. Disponible en: DOI: 10.1007/s40257-015-0160-6
2. Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *Intl J Oral Sci*. [Internet]. 2019 [citado 24 marzo 2020]; 11(13):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0045-2>
3. Cassol J, Rodríguez C, Rey M, Devesa A, Salas E, López J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent*. [Internet]. 2018. [citado 24 marzo 2020];10(9) :938-944. Disponible en: DOI: 10.4317/jced.55145
4. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. [Internet]. 2017 [citado 24 marzo 2020]; 30(1):54-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.121>
5. Cheng L, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Müller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. [Internet].



- 2019 [citado 24 marzo 2020]; 122(3):332-354. Disponible en: DOI:10.1016/j.oooo.2016.05.004
6. Chiang P, Chang J, Wang P, Wu H, Lu Y, Sun A. Oral lichen planus-differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* [Internet]. 2018 [citado 24 marzo 2020]; 117(8):756-765. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.021
 7. Georgher R, Ene D, Nicolae E, Mitran M, Musetescu A, Matei C, et al. Reflectometric analysis for identification of various pathological conditions associated with lichen planus. *Rev Chim.* [Internet]. 2017 [citado 24 marzo 2020]; 68(5):1103-1108. Disponible en: https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/268/1/170478_TF.pdf
 8. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* [Internet]. 2017 [citado 24 marzo 2020]; 68: 92-102. Disponible en: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012.
 9. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu C, et al. Markers of oral lichen planus malignant transformation. *Dis markers.* [Internet]. 2018 [citado 24 marzo 2020]; 2(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1959506>
 10. Wang K, Lu W, Tu Q, Ge Y, He J, Zhou Y, et al. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. *Sci Rep.* [Internet]. 2016 [citado 24 marzo 2020]; 6(2):1-10. Disponible en: DOI: 10.1038/srep22943
 11. López del Castillo CA, Zequeira Peña JL. Caracterización clínico-histopatológica del liquen plano bucal en las consultas de diagnóstico precoz del cáncer bucal. [Internet]. 2012. [citado 24 marzo 2020]; 16(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102502552012000400>
 12. *Der Hautarzt. Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete,* [Internet]. 1992 [citado 24 marzo 2020]; 43(11):707-710. Disponible en: PMID: 1468932.
 13. Sharma VK, Achar A, Raman M, Singh MK. Multiple cutaneous horns overlying lichen planus hypertrophicus. *Br J Dermatol.* [Internet]. 2017 [citado 24 marzo 2020]; 144(2):424-5. Disponible en: DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04045.x
 14. Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Scheinder SW. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach. *J Dtsch Dermatol Ges.* [Internet]. 2013 [citado 24 marzo 2020]; 1(10):981-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ddg.12141>



15. Eisen D. Liquen plano oral, En Lebwohl M: G, Berth-Jones J, Heymann W. R, Coulson I. Tratamiento de Enfermedades de la Piel. 5° Ed. Medellín, Amolca; 2019. pp: 574-576.
16. Weitzel KW, Smith DM, Elsey AR, Duong BQ, Burkley B, Clare-Salzler M, et al. Implementation of Standardized Clinical Processes for TPMT Testing in a Diverse Multidisciplinary Population: Challenges and Lessons Learned: Implementation of Standardized Clinical Processes. *Clinical and Translational Science*. [Internet]. 2018 [citado 24 marzo 2020]; 1(1):175–81. Disponible en: DOI: 10.1111/cts.12533
17. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT 15 Genotypes: 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. [Internet]. 2019 [citado 24 marzo 2020]; 10(5):1095–1105. Disponible en: DOI: 10.1002/cpt.1304
18. Shiohara T, Mizukawa Y. Liquen plano y dermatosis liquenoides. En: Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer y Lorenzo Cerroni. *Dermatología*. 4ta. Ed. España. Editorial Elsevier España, S.L.U. 2019; p 188-201
19. Arenas R. Liquen plano. En: Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 6ta. Ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana; 2015. p.252-61.
20. V.M. Leis-Dosil, I. Prats-Caelles, Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, [Internet]. 2018 [citado 24 marzo 2020]; 109(1) 24-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.00>
21. PEDIAMECUM. AEP. Azatioprina. Comité de medicamentos español [Internet]. 2015 [citado 5 junio 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83757>
22. Ratha KK, Barik L, Panda AK, Hazra J. A single case study of treating hypertrophic lichen planus with Ayurvedic medicine. *Ayu*. [Internet]. 2016 [citado 5 de junio 2021]; 37(1):56-61. Disponible en: DOI: 10.4103/ayu.AYU_1_16.
23. Jaime TJ, Guaraldi BM, Melo DF, Jeunon T, Lerer C. Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018 [citado 5 de junio 2021]; 86(4):2206-8783. Disponible en: DOI: 10.1590/s0365-05962011000700025.
24. Ameri AH, Foreman RK, Vedak P, Chen S, Miller DM, Demehri S. Hypertrophic Lichen Planus with Histological Features of Squamous Cell Carcinoma Associated with Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Oncologist*. [Internet]. 2020 [citado 5 de junio 2021]; 25(5):366-368. Disponible en: DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0796.
25. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, Stefanato CM, Fenton DA, McGrath JA. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical



- overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2018 [citado 5 de junio 2021]; 79(5):789-804. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.010.
26. Ramos, L., Di Martino, B., Lezcano, L., Sosa, R., Rodríguez, M., Knopfmacher, O., & Bolla, L. Presentación de un caso de liquen plano infantil generalizado. *Pediatría (Asunción)* [Internet]. 2017 [citado 5 de junio 2021]; 35(1), 29-32. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatrica/article/view/240>
27. Pereda Rojas María Elena, González Cardona Yamily, Torres Herrera Luis Wilfrido. Actualización sobre liquen plano bucal. *ccm* [Internet]. 2016 [citado 5 de junio 2021]; 20(3): 539-555. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000
28. Knackstedt TJ, Collins LK, Li Z, Yan S, Samie FH. Squamous Cell Carcinoma Arising in Hypertrophic Lichen Planus: A Review and Analysis of 38 Cases. *Dermatol Surg.* [Internet]. 2015 [citado 5 de junio 2021]; 41(12):1411-8. Disponible en: DOI: 10.1097/DSS.0000000000000565
29. Ravikumar B, Kumudhini S, Krishnan S. Malignant Transformation of Hypertrophic Lichen Planus in a Young Pregnant Woman: A Case Report. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* [Internet]. 2020 [citado 5 de junio 2021]; 19(4):388-390. Disponible en: DOI:10.1177/1534734619881584
30. Fernández-Guarino M, Aboín L S, Barchino C, Arsuaga P, Ochaita L. Liquen plano generalizado tratado con ultravioleta B de banda estrecha: resultados en 10 pacientes y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* [Internet]. 2019 [citado 5 de junio 2021]; 110(6):490-493 Disponible en: DOI: 10.1016/j.ad.2018.01.015
31. Welsh JP, Skvarka CB, Allen HB. A Novel Visual Clue for the Diagnosis of Hypertrophic Lichen Planus. *Arch Dermatol.* [Internet]. 2006 [citado 5 de junio 2021]; 142(7):954. Disponible en: DOI: 10.1001/archderm.142.7.954
32. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de Liquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. *Med. oral patol. oral cir. bucal (Ed.impr.)* [Internet]. 2004 [citado 5 de junio 2021]; 9(1): 01-07. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000
33. Allen CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* [Internet]. 1986 [citado 11 junio 2021]; 61(1):44-46. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003042208690201X>
34. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies



- are present. *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2005 [citado 11 junio 2021]; 30(5):551-556. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1335.65-2230.2005.01866.x/abstract>.
36. Sánchez F, Mecías L, Galván G, González J, García I. Liquen plano bucal. Reporte de un caso y revisión de literatura. *Rev. Alerg Mex.* [Internet]. 2018 [citado 11 junio 2021]; 65(4):424-430. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i4.342>
37. Kurago, Z. B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* [Internet]. 2016 [citado 11 Jun 2021]; 122(1):72-80. Disponible en: DOI: [10.1016/j.oooo.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.011)
38. Mazen S, Daoud Y, Pitt elkow M.R. Liquen Plano. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 8va Ed. España. Editorial Panamericana. 2013; 296-312.
39. Saldaña M, Torres-Camacho P, Arellano Mendoza M.I. Uso de metotrexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo en dermatología. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica.* [Internet]. 2017 [citado 11 junio 2021]; 15 (1):45-54. Disponible en: https://dcmq.com.mx/images/ediciones/DCMQ_2017_V15-N1.pdf
40. Jaime TJ, Jaime TJ, Guaraldi BDM, Melo DF, Jeunon T, Lerer C. Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin. *An Bras Dermatol.* [Internet]. 2011 [citado 11 junio 2021]; 86(4):96-99. Disponible en: <https://docplayer.es/25443634-Tema-84-liquen-plano.html>
41. Alarcón CR, Partarrieu MF, Pérez VF. Liquen plano hipertrófico en paciente pediátrico: reporte de un caso. *Piel.* [Internet]. 2016 [citado 11 junio 2021]; 31(5):378-380. Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v10/n1/liquen.pdf>