

Guía de diagnóstico clínico en enfermedades labiales



David Edoardo Torres Guerrero



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

GUÍA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN ENFERMEDADES LABIALES

DR. DAVID EDOARDO TORRES GUERRERO



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Catalogación en la publicación UNAM. Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información

Nombres: Torres Guerrero, David Edoardo, autor.

Título: Guía de diagnóstico clínico en enfermedades labiales / David Edoardo Torres Guerrero.

Descripción: Primera edición. | Ciudad de México : Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, 2024.

Identificadores: LIBRUNAM 2252076 (libro electrónico) | ISBN 9786073098298 (libro electrónico).

Temas: Labios -- Enfermedades. | Labios -- Tumores. | Diagnóstico. | Medicina -- Estudio y enseñanza.

Clasificación: LCC RC280.L46 (libro electrónico) | DDC 616.992317--dc23

Guía de diagnóstico clínico en enfermedades labiales

David Edoardo Torres Guerrero

Primera edición: 5 de noviembre de 2024

D.R. © 2024 Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México

ISBN: 978-607-30-9829-8 (electrónico)

Cuidado de la edición: Manuel Bernal P.

Maquetado: Esteban Gutiérrez Hernández

Portada: representación de la enfermedad dermatológica conocida como pénfigo vulgar; cera policromada del siglo XIX de la colección del taller del artista francés Vasseur Tramond.

Fotografía: Francisco Guevara, tomada del Museo de la Medicina Mexicana del Palacio de la Antigua Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNAM.



Medicina | Ciencias de la Salud

Esta obra fue sometida a evaluación doble ciego por expertos en el tema, avalados por el Comité Editorial (CEDIT) de la Facultad de Medicina de la UNAM, por lo que cumple con la calidad y pertinencia académica y científica.

Supervisión editorial CEDIT: María de la Paz Romero Ramírez

<https://libros.facmed.unam.mx>

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México. Queda prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Guía de diagnóstico clínico en enfermedades labiales, se terminó de editar el 5 de diciembre de 2024 por la Facultad de Medicina de la UNAM. En su composición se utilizó la familia tipográfica Roboto.

Hecho y editado en México

Contenido

Prefacio	v
Prólogo	vii
Dedicatorias	ix
Agradecimientos.....	x
Sobre el autor	xi

Sección I. Aspectos anatómicos

Capítulo 1. Aspectos anatómicos.....	1
--------------------------------------	---

Sección II. Queilitis principalmente reversibles

Capítulo 2. Queilitis simple.....	4
Capítulo 3. Queilitis facticia	8
Capítulo 4. Queilitis de contacto	11

Sección III. Queilitis asociadas a consumo de fármacos

Capítulo 5. Queilitis por isotretinoína	19
Capítulo 6. Eritema pigmentado fijo	22
Capítulo 7. Eritema multiforme.....	27
Capítulo 8. Síndrome de Stevens-Johnson	30

Sección IV. Queilitis por agentes infecciosos

Capítulo 9. Candidosis (candidiasis) oral.....	35
Capítulo 10. Herpes simple labial	43
Capítulo 11. Herpes zóster oral	47

Capítulo 12. Hiperplasia epitelial multifocal	52
Capítulo 13. Papiloma oral	56

Sección V. Queilitis como parte de enfermedades inflamatorias y autoinmunes

Capítulo 14. Liquen plano oral	62
Capítulo 15. Pénfigo	67
Capítulo 16. Penfigoide ampolloso.....	73
Capítulo 17. Lesiones orales del lupus discoide.....	77

Sección VI. Queilitis asociadas a radiación ultravioleta

Capítulo 18. Efectos de la radiación ultravioleta	79
Capítulo 19. Queilitis actínica	80
Capítulo 20. Queilitis del prurigo actínico	83

Sección VII. Pigmentaciones labiales

Capítulo 21. Pigmentación racial.....	87
Capítulo 22. Nevo oral	90
Capítulo 23. Mácula melanótica	92
Capítulo 24. Síndrome de Laugier Hunziker.....	94

Sección VIII. Tumorações en labios

Capítulo 25. Lago venoso.....	98
Capítulo 26. Granuloma piógeno	101
Capítulo 27. Mucocele.....	104
Capítulo 28. Carcinoma espinocelular	107
Capítulo 29. Melanoma maligno.....	113

Sección IX. Queilitis granulomatosas

Capítulo 30. Síndrome de Melkersson Rosenthal.....	117
Referencias.....	120

Prefacio

Los labios forman una de las unidades cosméticas de la cara y, al mismo tiempo, constituyen una de las estructuras más importantes en lo que respecta a la armonización de la anatomía facial. Cumplen diversas funciones importantes que implican actividades básicas y cotidianas de las cuales, muchas veces el paciente no se percata, como el cierre y sellado de la cavidad oral con la consiguiente protección de las estructuras que en ella están contenidas, la alimentación, la correcta pronunciación de algunas letras, el aspecto sensorial y, además, los bordes bermellones tienen una implicación social, dadas sus cualidades de atractivo y estímulo erótico, sin dejar de mencionar que denotan particularidad de especie.

Desde el punto de vista anatómico, los labios están constituidos por tres componentes, a saber, de afuera hacia adentro: la piel, el borde bermellón y la mucosa, siendo el borde bermellón la estructura más notable y a la vez, la más vulnerable.

Lo anterior, debido a que el bermellón, al no ser piel ni mucosa, presenta particularidades que merman su resistencia a agresiones externas (su estrato córneo es más delgado que el del resto de la piel, no cuenta con glándulas sudoríparas y sus glándulas sebáceas son pequeñas y escasas, de modo que no hay un manto ácido suficiente que mantenga una

lubricación óptima), amén de su condición de “estructura fronteriza” entre el exterior y el interior de la boca, con la constante exposición tanto a cambios ambientales, como a productos químicos diversos de uso corriente, tanto para cuidado bucal, como dermatológico u otros propósitos, e incluso los alimentos.

Los problemas y enfermedades de la cavidad bucal son extensos y en concreto, la queilitis, cuyo significado deriva de las raíces griegas *χειλοϋς* (labio), e “itis” (inflamación), define a un grupo de padecimientos que se caracteriza precisamente por este tipo de cambios clínicos y que constituye uno de los motivos de consulta más comunes en la práctica diaria.

A menudo este grupo de enfermedades es valorado de forma incompleta o errónea por diferentes especialistas, lo cual retrasa el diagnóstico oportuno y el manejo adecuado, lo que hace surgir el riesgo de acarrear importantes complicaciones, sobre todo cuando se trata de procesos neoplásicos o cuando la inflamación labial es parte de un espectro de manifestaciones clínicas sistémicas que requieren tratamiento conjunto multidisciplinario, el cual debe estar fundamentado en la estomatología y la dermatología. Así, el propósito de esta breve guía es brindar un apoyo visual, a partir de la experiencia personal del

autor en su práctica clínica, con énfasis en las alteraciones fisiopatogénicas y los cambios macroscópicos de cada una de las entidades que la obra abarca.

Se trató de incluir a las enfermedades labiales más comunes, abordando cada tema de un modo sistematizado y conciso pero, a la vez, lo más completo posible, con información ordenada y actualizada en general. El presente manual, no tiene la intención de competir con otros textos versados en la materia, que son más extensos y que se encuentran

más arraigados en la literatura médica de la especialidad, sino que tiene como propósito complementar a aquellos, a partir de un punto de vista práctico, esperando que sea de utilidad para mejorar la comprensión de los fenómenos que desencadenan las alteraciones clínicas, incentivar la capacidad de observación y reconocimiento de las diferentes formas de queilitis a fin de tomar la mejor decisión en cada caso, evitar medicaciones empíricas y poder brindar una atención más integral al paciente, que redunde en un mejor pronóstico.

Prólogo

Ante la revisión de la *Guía de Diagnóstico clínico en enfermedades labiales*, elaborada por el Dr. Edoardo Torres Guerrero, joven dermatólogo, estudioso de las enfermedades de la cavidad bucal, me encontré con un escrito muy amplio y puntual de las enfermedades de los labios.

Los labios, además de cumplir con su función de proteger la cavidad oral, tienen un atractivo estético y sensual muy importante, que le confieren un lugar muy especial en el aspecto facial. Son un sitio anatómico expuesto al contacto con microorganismos, a las inclemencias del clima y de los agentes químicos y físicos que se aplican en su superficie.

Las queilitis, como es el tema genérico de las condiciones que los afectan, son padecimientos de los labios que presentan diversas etiologías o clasificaciones para su estudio, ya que en ellos se manifiestan condiciones propias, enfermedades dermatológicas o padecimientos sistémicos.

En este caso el Dr. Torres, después de describir las características anatómicas, las ha agrupado en queilitis propiamente llamadas, como efectos colaterales o secundarias al consumo de fármacos, queilitis por agentes infecciosos, principalmente por

hongos y virus, queilitis como parte de enfermedades inflamatorias y autoinmunes donde se incluyen las entidades que especialmente afectan la mucosa bucal; queilitis asociadas a radiación ultravioleta como ejemplo del contacto que tiene esta zona tan delicada del organismo con el medio ambiente y el cual presenta dos entidades completamente diferentes, una de ellas con un potencial precanceroso como es la queilitis actínica y por el otro extremo una entidad inflamatoria, frecuente en nuestra población, que acompaña lesiones de la piel y otras mucosas como es la queilitis del prurigo actínico. Se incluye la revisión de las pigmentaciones labiales, que por nuestras características étnicas es motivo de consulta y en las que tenemos que reconocer como fisiológicas o normales y otras, en las que es llamado de atención para descartar una neoplasia maligna interna o de la zona afectada. También se incluyen las tumoraciones benignas —que son relativamente muy frecuentes— y las malignas —secundarias a procesos iniciales donde el médico, el odontólogo, patólogo bucal, dermatólogo y personal de salud en general, deben estar preparados para realizar el diagnóstico oportuno y evitar la progresión a la malignidad—. El doctor Torres cierra su aportación con la llamada queilitis granulomatosa, entidad poco frecuente, pero muy característica del Síndrome

de Melkersson-Rosenthal. Me parece que en este apartado serán incluidas próximamente las reacciones a cuerpo extraño por modelantes.

El objetivo de esta Guía es proporcionar los datos clínicos y fisiopatología de cada uno de los dife-

rentes tipos de queilitis para lograr su identificación y proporcionar orientación y tratamiento indicado, así como evitar los factores agravantes.

¡Felicitaciones al Dr. Torres por cumplir su objetivo!

Dra. María Elisa Vega Memije

Profesora titular,
curso de especialización médica en Dermatología,
Hospital "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México
Academia Nacional de Medicina de México
Colegio Iberoamericano de Dermatología
Sociedad Mexicana de Dermatología
Academia Mexicana de Dermatología

Dedicatorias

A mis padres.

A mi abuelo, Francisco Guerrero[†] y a mi tío abuelo, Romeo Rojas Guerrero,[†] quienes me enseñaron el valor de obrar más allá del deber.

A aquellos maestros que, en cada etapa (desde la adolescencia hasta la madurez), me guiaron y contribuyeron en mi formación en todos los aspectos: Prof. Flavio Muñoz Martínez, Prof. Gustavo Ibarra Mercado, QBP. Porfirio Zúñiga Mejía; Dres. Humberto Azar Castellanos, Rafael de la Torre, Guillermo Torres Stoelting, Armando Morales Buscarón, Ana María Andrade Martínez, Juan Antonio Reyes, Carmen Poblite, Jaime Camacho, Antonio González Chávez, Celia

Ríos Romero, Roberto Arenas Guzmán, María Elisa Vega Memije, Adalberto Mosqueda Taylor, Almte. Francisco Díaz, Dra. Verónica Villatoro y Dr. Luciano Domínguez Soto[†].

A la Dra. Llary Navarro Durán y al Dr. Andrés Lerma Santana cuyos consejos me encaminaron hacia el estudio de la patología bucal.

A la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, de la Universidad Nacional Autónoma de México; Hospital General de México, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, al Centro Dermatológico de Yucatán y a la Universidad Autónoma Metropolitana.

A Lú y Pato.[†]

Agradecimientos

“No nos atañe a nosotros dominar todas las mareas del mundo, sino hacer lo que está en nuestras manos por el bien de los días que nos ha tocado vivir”.

—Gandalf “El Blanco” en *El retorno del Rey* de JRR Tolkien

A la Dra. María Elisa Vega Memije, por su amabilísima y valiosa contribución iconográfica (Figuras 7-3, 8-2A, 8-2B, 24-1, 24-2 y 24-3B) así como por las correcciones y aportaciones hechas a esta obra, al M. en C. Adalberto Mosqueda Taylor, a la Mtra. María de la Paz Romero Ramírez, del Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacio-

nal Autónoma de México por su revisión al presente material; a la Dra. Brenda A. Hermosillo Cardoza por su aporte iconográfico (Figuras 10-1B y C) y al Dr. Jesús Mendoza Servín, Cirujano General, por su supervisión en el apartado introductorio.

A todos, muchas gracias.

***No hay esfuerzo pequeño
si se mira hacia el bien.***

Dr. Salvador González Herrejón.

Sobre el autor

El Dr. David Edoardo Torres Guerrero es egresado de la carrera de Médico Cirujano por la Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Realizó el primer año de su especialidad de Dermatología en el Hospital General de México O.D. y posteriormente en el Hospital “Dr. Manuel Gea González”.

Se formó como micólogo bajo las tutelas del Dr. Roberto Arenas Guzmán y del Dr. Rubén López Martínez en el laboratorio de micología del Hospital “Dr. Manuel Gea González” y en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM respectivamente, y cursó el diplomado en “Diagnóstico y tratamiento de lesiones de la mucosa bucal”, impartido por el Dr. Adalberto Mosqueda Taylor en la Universidad Autónoma Metro-

politana, campus Xochimilco y Hospital “Dr. Manuel Gea González”.

Actualmente es médico adscrito al Centro Dermatológico de Yucatán, Profesor de posgrado para el Hospital Regional “Dr. Valentín Gómez Farías”, ISSSTE y realiza práctica privada.

Es miembro de las siguientes agrupaciones:

- Sociedad Mexicana de Dermatología (integrante de las Mesas Directivas de los bienios 2017-2018, 2023-2024 y comité de admisión para el bienio 2025-2026)
- Colegio Iberoamericano de Dermatología
- Asociación Mexicana de Micología Médica
- Fundación Mexicana para la Dermatología
- Academia Mexicana de Dermatología
- Asociación Latinoamericana de Micología

SECCIÓN I. ASPECTOS ANATÓMICOS

1

Capítulo

Aspectos anatómicos

Anatomía del labio

La boca es una cavidad situada en la cara, por debajo de las fosas nasales y por encima de la región supra-orbitaria y dividida en dos porciones por las arcadas dentarias. La pared anterior de la boca está constituida por los labios, que están adaptados a la convexidad de las arcadas alveolodentarias y ocluyen dicha cavidad por medio del contacto y sellado entre sus bordes bermellones (mismos que denotan particularidad de especie y que no tienen otros animales, por lo que es exclusivo de los humanos) [Figura 1-1].

La cara anterior en el labio superior posee un surco medial, el *filtrum*, que se extiende desde la columela de la nariz hasta el tubérculo del labio superior, que corresponde al punto de fusión de las yemas incisivas del embrión. El resto de la parte cutánea del labio superior queda separada de la mejilla por el sur-



Figura 1-1. “Patito” mostrando la ausencia de bordes bermellones en los labios, lo cual constituye una diferencia estructural en otras especies de mamíferos, y convierte en exclusiva del humano a esta condición.

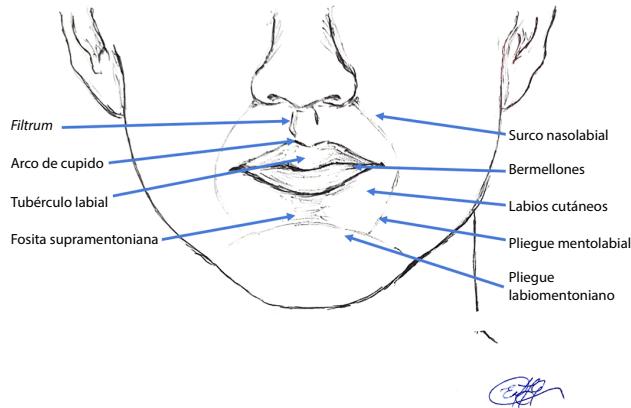


Figura 1-2. Aspectos anatómicos de los labios humanos.

co nasolabial. El labio inferior se extiende hasta la foseta supramentoniana y hacia los lados hasta el surco mentolabial [Figura 1-2].

Los bordes bermellones de los labios se extienden desde la unión con la zona cutánea, hasta la mucosa, que se caracteriza por estar revestida por epitelio plano estratificado. Debajo de éste, existe un estrato de sostén llamado corion. Los bordes bermellones constituyen una estructura anatómica de transición entre piel y mucosa, y presentan la característica de poseer un estrato córneo muy delgado, y una irrigación capilar subepitelial muy profusa, lo que le brinda su coloración rojo – rosada, y que en general, no contienen estructuras anexas. Sin embargo, puede surgir una variación anatómica conocida como condición de Fordyce, la cual es relativamente frecuente entre la población adulta y corresponde a glándulas sebáceas ectópicas, sobre todo en el labio superior (aunque también pueden llegar a extender-



Figura 1-3. Condición de Fordyce. Glándulas sebáceas aumentadas de tamaño en el borde bermellón, que representan una variante anatómica normal.

se hasta la mucosa bucal), y que pueden ser escasas o más comúnmente, numerosas [Figura 1-3].

La cara posterior o interna de los labios se encuentra cubierta de mucosa de revestimiento, lo que significa que es móvil a la exploración, la cual se caracteriza por la presencia de numerosas glándulas salivales.

La aproximación de los bordes bermellones es indispensable para mantener la simetría facial y para una correcta funcionalidad de la boca, que incluye el facilitar la masticación, inicio del proceso de digestión y del proceso de deglución (mismo que resulta de la contracción y elevación del músculo milohioideo, elevación de la lengua y cierre de la cavidad bucal), protección y mantenimiento de la integridad, la fonación y el habla (en particular, los labios contribuyen a la correcta pronunciación de las letras “M”, “P”, “O”, “V” y “F”, gracias al músculo *Orbicularis oris*),

presión, táctil, gratificación sensorial y psíquica, secreción salival (debido a las glándulas salivales menores en su espesor) y respiración.

La cavidad oral y en particular los labios, pueden ser el sitio en el que se manifiesten enfermedades inflamatorias, infecciosas, enfermedades sistémicas o reacciones farmacológicas, entre otras. En ocasiones ocurre superposición de algunas formas clínicas, con dificultades para el diagnóstico y tratamiento.

Entre los principales factores que predisponen a enfermedades en los labios se cuentan los siguientes:

- a) Predisposición genética
- b) Padecimientos sistémicos
- c) Hábitos y estilo de vida
- d) Tratamientos médicos o empíricos
- e) Nutrición y trastornos alimentarios

Mientras que entre las principales causas de enfermedades de los labios pueden reconocerse las siguientes:

- a) Traumáticas
- b) Infecciosas
- c) Secundarias a exposición a radiaciones ultravioleta (UV)
- d) Baja humedad o exceso
- e) Extremos térmicos
- f) Exposición a sustancias químicas

El examen del paciente debe iniciar desde el momento en que entra en el consultorio. La historia del padecimiento es de fundamental importancia, y los antecedentes personales y familiares, así como los antecedentes farmacológicos deben consignarse en la historia clínica. Hay que examinar cuidadosamente la cara, aspecto de la superficie, pliegues y proporcionalidad de todas las unidades cosméticas

que la componen para detectar asimetrías verticales u horizontales.

Del mismo modo, la exploración física del paciente requiere de manera especial de la inspección y la palpación, maniobras que deberán llevarse a cabo en un local adecuado, con buena temperatura e iluminación suficiente, de preferencia proveniente de luz natural o lámparas de luz blanca, sin ángulos que produzcan sombras o efectos de relieve que distorsionen las lesiones.

De manera sistemática, se recomienda realizar el examen bucal siguiendo el orden que se delinea a continuación en la [Tabla 1-1](#).

Respecto a la exploración de los labios en particular, éstos se deben revisar en reposo, con la boca cerrada suavemente e inspeccionarlos, y ya posteriormente se pueden evertir para complementar su evaluación mediante palpación e inspección cuidadosa de color, textura y consistencia.

Tabla 1-1. Orden de la exploración bucal.

1.	Piel labial
2.	Bordes bermellones
3.	Mucosa labial
4.	Comisuras labiales (externas e internas)
5.	Mucosa de carrillos
6.	Paladar blando y duro
7.	Pilares de la bucofaringe
8.	Dorso lingual
9.	Bordes laterales y vientre de la lengua
10.	Piso de la boca
11.	Encías
12.	Dientes

SECCIÓN II. QUEILITIS PRINCIPALMENTE REVERSIBLES

Las queilitis son trastornos frecuentes debido a la condición que los labios presentan al delimitar una frontera entre la piel y la mucosa bucal, y por la exposición constante que éstos tienen al contacto con el ambiente, tanto como factores físicos, productos y sustancias químicas e incluso factores mecánicos. La clasificación actual, propuesta por Lugóvic-Mihic y

colaboradores, las divide en tres grupos: queilitis principalmente reversibles, queilitis persistentes y queilitis asociadas a dermatosis y enfermedades sistémicas. Por otra parte, las tumoraciones que aparecen en los labios se dividen en benignas y malignas, y su origen puede ser epitelial, vascular, melanocítico o de otra índole (fibrohistiocítico o adiposo, por ejemplo).

2

Capítulo

Queilitis simple

La queilitis simple es un trastorno inflamatorio crónico superficial, reversible y recurrente de los labios, sin una causa aparente definida. Es uno de los tipos de queilitis más frecuentes en la consulta.

Sinonimia. Labios partidos, Labios resecos

Aspectos epidemiológicos

De acuerdo con la literatura, se ha observado de manera principal en niños y en mujeres jóvenes, aunque puede observarse en personas entre los 16 y los 50 años, sin que haya un predominio racial.

Etiopatogenia

La etiología es incierta, aunque se han identificado factores relacionados a su aparición, como la deshidratación secundaria a temperatura, exposición constante a ambientes secos, viento (con exacerbaciones en invierno o en verano si se trata de lugares secos), respiración bucal (particularmente en niños o en gente con congestión nasal constante), salivación (babeo), chupeteo repetitivo para mantener húmeda la superficie [Figura 2-1], el cual, por remoción del manto ácido de borde bermellón, genera resequedad, dejándolo vulnerable al efecto irritativo de los componentes enzimáticos propios de la saliva, deficiencias y carencias vitamínicas, infecciones bacterianas, e incluso alteraciones psiquiátricas como trastorno de ansiedad, con marcada preocupación



Figura 2-1. Queilitis simple por contacto constante con la saliva, ante babeo en un lactante mayor.

por la cara y los labios, con exacerbaciones en periodos de estrés.

En algunos casos, el factor desencadenante puede estar asociado a eczema atópico, lo cual desencadena el tic de chuparse o morderse los labios.

Sumado a los anteriores, algunos autores han estudiado dentro de la fisiopatogenia, que los individuos con predisposición a este padecimiento presentan aumento en sus valores de IgE en suero, así como elevación de IgG específica para algunos alimentos, tales como huevo, leche, trigo, camarones, pollo, maíz, jitomate y soya.

En dichos sujetos, podría existir un aumento en la permeabilidad del tracto digestivo, lo cual lleva a que micropartículas de estos alimentos alcancen la circulación, estimulando la producción de IgG antígeno-específica, con el subsecuente depósito de complejos inmunes.

Manifestaciones clínicas

De manera frecuente inicia en el labio inferior, y en ocasiones se extiende hasta las comisuras e incluso al labio superior. Desde el punto de vista clínico se manifiesta con resequedad, descamación del epitelio, enrojecimiento, edema, formación de costras e incluso, hiperqueratosis y fisuras dolorosas [Figuras 2-2 y 2-3]. Como síntomas, el paciente suele aquejar sensación de ardor (quemazón) o picazón. Su curso es intermitente y recurrente, con brotes temporales, remisión y recidiva, y en algunos casos, los periodos de latencia son muy cortos, lo que da la impresión de continuidad, esto persiste en algunos casos por meses o incluso años.



A



B



C

Figura 2-2. Queilitis simple crónica. **A)** Eritema, descamación e inflamación secundarios a chupeteo constante y manipulación de los labios. **B y C)** Inflamación, descamación y costras por chupeteo y mordisqueo constantes.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial incluye queilitis por contacto, queilitis traumática, queilitis angular, candidosis,

queilitis actínica y debida a trastornos carenciales, en cuyo caso (como, por ejemplo, la anemia), es posible advertir algunos otros síntomas tales como como fatiga fácil, respiración agitada, xerosis generalizada y



Figura 2-3. Queilitis simple en paciente respiradora bucal.

sed constante. En general, debe sospecharse en los casos en que las alteraciones no son atribuibles a otras causas.

Generalidades terapéuticas

En general, el tratamiento incluye la corrección de los factores predisponentes (siempre que sea posible), mejorar la higiene bucal, hidratación adecuada, así como el uso frecuente de bálsamos humectantes (como petrolato) y, en casos necesarios, de ungüentos con corticosteroides de baja potencia por un periodo breve, para favorecer la reparación de la lesión. En algunos casos, los pacientes deben ser evaluados desde el punto de vista social y psicológico.

3

Capítulo

Queilitis facticia

La queilitis facticia es una alteración que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes con alteraciones psiquiátricas (como ansiedad) y de la personalidad, que además incluye hábitos lesivos para el labio. Constituye un diagnóstico de exclusión.

Aspectos epidemiológicos

Se trata de una condición poco frecuente en comparación con otras formas de queilitis, con predominancia en mujeres jóvenes, aunque puede ocurrir a cualquier edad, sin distinción de raza.

Etiopatogenia

Representa un trastorno autoinducido, en el que la persona muestra una conducta repetitiva por morderse [Figura 3-1], chuparse, pellizcarse o manipularse de alguna forma los labios. Estos individuos



Figura 3-1. Úlcera traumática en labio inferior (cerca de la comisura) secundaria a lesión repetitiva con la punta del colmillo.

presentan frecuentemente un historial de ansiedad y generalmente empeoran en situaciones estresantes.

La patogénesis precisa de este padecimiento no está completamente dilucidada, sin embargo, esta condición puede deberse a una alteración psiquiátrica como el trastorno obsesivo compulsivo, o quizá tenga connotaciones personales (en algunas ocasiones, inconscientes), en que el individuo es consciente del daño que se inflige, pero existe una motivación. En el primero de los casos los pacientes desean romper el círculo vicioso que los lleva a autolesionarse mientras que, en el segundo, la conducta dañina no sólo es repetitiva, sino que, a veces, va en aumento, en función de obtener algún beneficio o ganar atención emocional mientras juegan un rol de enfermos. En algunos pacientes esto deriva de un antecedente de desatención al interior del núcleo familiar, lo cual lleva a estas personas a no desarrollar mecanismos de defensa ni madurez emocional adecuados ante el estrés y los problemas. En otros casos tales factores no están presentes y las manifestaciones son consecuencia de trastornos de personalidad.

Manifestaciones clínicas

Al inicio, las manifestaciones quizá estén limitadas sólo al labio inferior, con edema de grado variable y enrojecimiento de los bordes bermellones, conforme avanza el padecimiento se puede agregar descamación. Existen sensaciones de ardor, picazón o dolor de grado variable. En casos más exuberantes llegan a observarse —además de la inflamación y descamación— fisuras, úlceras, sangrados frecuentes con costras hemorrágicas, o melicéricas gruesas e hiperqueratosis [Figura 3-2]. En ocasiones hay sobreinfección por estafilococos o *Candida* (de manera particular en pacientes con VIH) y, en casos avanzados, los pacientes incluso presentan deformidades



Figura 3-2. Queilitis facticia. Ulceraciones extensas con lecho fibrinoide y escamocostras por mordedura repetitiva de los labios.

de los labios, con dificultad para gesticular, hablar, comer o incluso cerrar la boca y el aspecto asemeja lesiones malignas.

Diagnósticos diferenciales

Debe diferenciarse de la queilitis de contacto, exfoliativa (sobre todo en casos leves o de corta evolución), trastornos autoinmunes, fotosensibilidad, manifestaciones labiales liquenoides, toxicidad por vitamina A, infecciones micóticas o bacterianas y neoplasias. En algunos individuos existe el antecedente de visitas a múltiples profesionales con tratamientos infructuosos, lo cual quizá resulte orientador o, por el contrario, el paciente tal vez niegue antecedentes de trauma, lo que dificulta el diagnóstico. Es importante observar la conducta y hacer una evaluación psiquiátrica del paciente durante la entrevista.

Generalidades terapéuticas

En algunos casos se resuelve de manera espontánea, pero en la mayoría de los pacientes es necesario corregir los factores subyacentes y, como medicamentos tópicos, los corticosteroides tópicos o inhibidores de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus han mostrado eficacia. Los tratamientos antimicóticos y antibacterianos suelen ser de ayuda

al eliminar las sobreinfecciones. En otros casos, también es preciso tranquilizar al paciente o, en última instancia, si lo amerita, la consulta y tratamiento psiquiátricos probablemente sean beneficiosos, ya que algunos pacientes mejoran con psicoterapia y la administración de algún ansiolítico o antidepresivo. Debe brindarse tratamiento multidisciplinario según se requiera.

4

Capítulo

Queilitis de contacto

Las queilitis de contacto o queilitis eczematosas son padecimientos inflamatorios reactivos causados por la acción irritante o sensibilizante de varias sustancias externas aplicadas a la superficie de los labios. Es una de las formas más frecuentes de queilitis y puede abarcar tanto el borde bermellón como la mucosa labial e incluso acompañarse de afección perioral.

Aspectos epidemiológicos

Se observa predominio en pacientes de sexo femenino, por el mayor uso de cosméticos en esta zona. De acuerdo con estudios previos, los rangos de edad van desde los 7 hasta los 86 años, sin embargo, puede afectar a personas en cualquier etapa de la vida o grupo racial. Por supuesto, la profesión y pasatiempos también desempeñan un papel importante en la frecuencia de este padecimiento. Se ha descrito cierta susceptibilidad de origen familiar, ya que los hijos o hermanos de personas afectadas muestran

un aumento de la incidencia de respuestas positivas ante la aplicación de pruebas epicutáneas.

Etiopatogenia

La queilitis de contacto constituye una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV en la clasificación de Gell y Coombs (aunque puede haber una cierta participación de respuesta del tipo I). Se trata de una reacción específica de alérgeno que requiere de una sensibilización previa de la persona a un agente químico en particular. La etiopatogenia implica una fase inicial de sensibilización, en el momento que el paciente entra en contacto por primera vez con la sustancia en cuestión, que desencadena una cascada de acontecimientos que finalizan en la sensibilización. Algunos autores mencionan una mayor predisposición en pacientes con diátesis atópica y en otros estudios se ha observado mayor susceptibilidad en personas con antecedente de liquen plano oral o genital.

Existe un periodo de incubación entre el inicio y el final del proceso de sensibilización, el cual se ha promediado —de acuerdo con la literatura— en un intervalo de entre 5-25 días a partir del contacto. Las exposiciones siguientes conllevan la presentación del alérgeno responsable ante las células Th1 ya sensibilizadas, con la subsecuente liberación de citocinas y factores quimiotácticos, lo que desencadena el cuadro clínico de eczema. Una vez producida la sensibilización, un contacto posterior con el alérgeno (incluso a concentraciones bajas) producirá la aparición de signos y síntomas en las 24-48 horas siguientes.

Por su parte, la queilitis irritativa de contacto constituye una respuesta de tipo I. Se sugiere que los queratinocitos activados son las células responsables de transmitir señales de control frente a estímulos exógenos y actúan como inmunorreguladores. En este escenario, las citocinas comportan el mayor interés dentro de la fisiopatogenia, pues son los mayores mediadores de la respuesta inflamatoria por células T.

Existen algunos mecanismos de resistencia propios del labio que pueden ayudar a protegerlo ante las agresiones químicas, tales como la baja densidad de linfocitos T y células de Langerhans en el tejido, y la humedad proporcionada por la saliva, que a la vez que neutraliza algunos irritantes por efecto amortiguador (*buffer*), y también “lava” las sustancias diluyéndolas. Sin embargo, cuando esta resistencia se ve rebasada, ocurren las alteraciones que dan paso al cuadro clínico.

Los mecanismos implicados en la queilitis por contacto aguda y crónica son distintos. Mientras que las reacciones agudas son resultado de un daño citotóxico directo (desnaturalización de queratinas,

alteración de la permeabilidad de la barrera y daño a las membranas celulares), las exposiciones repetidas a disolventes y surfactantes producen un daño lento a las membranas celulares, al eliminarse los lípidos de superficie y sustancias que retienen agua (factor humectante natural), todo dependiente de los diferentes agentes irritantes. Sin embargo, los mecanismos de daño tienen en común el comienzo con la penetración a través de la barrera de permeabilidad, el daño a los queratinocitos en grado variable y la liberación de mediadores proinflamatorios que activan a las células T. Una vez que estas células han sido activadas por los queratinocitos, la respuesta puede perpetuarse incluso a pesar de haber retirado el agente agresor. El factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) actúa como el principal mediador, junto con las interleucinas 6 y 1β (IL6 e IL1 β), que regulan al alza la expresión de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).

En las fases crónicas, la pérdida de función de barrera por parte de las células, y el daño a la capa lipídica superficial, que favorecen la pérdida de agua transepidérmica, estimulan la producción de lípidos, proliferación de queratinocitos, mayor recambio epidérmico y la hiperqueratosis transitoria (clínicamente manifestada como descamación y engrosamiento), con la finalidad de restaurar la integridad de la función de barrera.

Los alérgenos pueden diferir de una región a otra; por ejemplo, los ingredientes de los productos de higiene y cuidado personal quizá varíen en función de las legislaciones y disposiciones gubernamentales de cada país.

De manera general, algunos de los productos causantes más comunes son los labiales cosméti-

cos, bálsamos hidratantes o con bloqueador solar, productos de cuidado bucal tales como dentífricos, enjuagues, o medicamentos tópicos como la gentamicina. Algunos menos comunes incluyen instrumentos musicales, boquillas, alimentos, fragancias, preservativos (galatos de octil, propil y dodecil), saborizantes y antioxidantes añadidos, antisépticos, anestésicos tópicos, instrumentos de trabajo los cuales el paciente acostumbra chupar o sujetar con la boca, tales como bolígrafos, agujas, clavos, lápices o accesorios de cuero; esmalte ungüeoal, látex y cementos dentales entre otros.

Las sustancias responsables que con mayor frecuencia se encuentran en dichos productos se mencionan en la [Tabla 4-1](#).

En niños, estas sustancias pueden variar un poco, siendo más frecuentes (de acuerdo con la literatura): el níquel, bálsamo del Perú, mezcla de fragancias (también muy frecuentes en adultos), neomicina, formaldehído, cocoamidopropil betaína, dicloruro de cobalto, propilenglicol, bacitracina, bronopol, metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona.

De manera particular, algunos materiales de restauración dental tienen componentes que en ciertos casos funcionan como haptenos que son capaces de interactuar con las proteínas del epitelio del paciente, formando antígenos completos capaces de detonar una respuesta inmune. Así, los materiales de restauración “más nobles” están constituidos de manera predominante por oro, paladio y platino (por lo menos 40% de su composición); los de categoría “semipreciosa” contienen por lo menos 25% de metales nobles y los “no preciosos” incluyen metales como níquel, cobalto, cromo, iridio, berilio, galio, molibdeno o titanio. Por su parte, las amalgamas se

componen de una base de mercurio mezclada con plata, cobre, zinc y estaño, y las resinas están conformadas por ionómero, porcelana, resinas y cemento, mientras que los materiales de impresión contienen etileno.

Manifestaciones clínicas

Varían en grado, dependiendo de la sustancia y tiempo de contacto con la superficie afectada. Por lo general se observa la afección en la superficie de ambos bordes bermellones, más que en la mucosa labial, sin embargo, esta última en ocasiones también llega a verse involucrada. El paciente refiere prurito, ardor, dolor o parestesias y de manera objetiva pueden encontrarse resequeidad labial, eritema, edema, inflamación, eczema, descamación y, con menos frecuencia, hay fisuras con hemorragia y costras hemáticas o sanguíneas [[Figuras 4-1 a 4-6](#)].

En casos más crónicos llegan a observarse lesiones que simulan leucoplasias o reacciones liquenoides. En algunos casos, también se ve comprometida la región perioral con eczema u otras manifestaciones dependientes de la sustancia involucrada [[Figuras 4-7 a 4-9](#)].

Algunos autores emplean el término “queilitis venenata” (análogo al de “dermatitis venenata”), la cual es ocasionada por un irritante sin sensibilización previa. A veces es el resultado del uso de irritantes débiles, después de un contacto repetitivo o prolongado mientras que, en el caso de irritantes potentes, el daño se produce al primer contacto, con formación de vesículas o ampollas y úlceras [[Figuras 4-10 y 4-11](#)].

Tabla 4-1. Principales alérgenos responsables de queilitis de contacto

Producto	Alérgeno	Producto	Alérgeno
Esmaltes ungueales Bálsamos labiales Brillos labiales	Propóleo	Materiales de restauración dental (resinas)	Benzofenona 3 Peróxido de benzoilo Dimetil ptoluidina Colofonia Eugenol Canforoquinona Formaldehído Metil hidroquinona
Esmaltes ungueales	Acrilatos Formaldehído Propóleo		
Bolígrafos metálicos Joyería de fantasía Llaveros Lápices Instrumentos musicales	Sulfato de níquel Cromo Mercurio Cobalto Cobre Madera Barnices para madera	Cerámicas dentales	Hexahidrato de cloruro de cobalto Hexahidrato de cloruro de aluminio
Prótesis dentales metálicas	Sulfato de níquel Cromo Estaño Dicromato de potasio Mercurio Molibdeno Berilio Cobalto Galio Iridio Cobre Plata-paladio (mezcla que en realidad suele contener zinc, cobre, plata y un pequeño porcentaje de paladio) Tiosulfato sódico de oro	Productos de cuidado bucal (pastas dentales y enjuagues)	Mentol Mezcla de fragancias Lauril sulfato de sodio Eugenol Bálsamo del Perú Aldehído cinámico Aceite esencial de menta Aceite esencial de hierbabuena Mentol Aceite de anís Anetol
Materiales de restauración dental (resinas)	Monómeros y polímeros (metil metacrilato, polimetil metacrilato, uretano dimetacrilato, etilenglicol dimetacrilato, trietilenglicol dimetacrilato, bisfenol A glicerolato dimetacrilato metacrilato de tetrahidrofurfurilo)	Limpiadores para dentaduras postizas	Persulfato de potasio
		Pastas dentales para dientes sensibles	Fluoruro de estaño
		Huevo Lácteos	Proteínas de origen animal
		Bálsamos labiales	Lanolina
		Medicamentos tópicos	Corticosteroides Antibióticos tópicos Viricidas Bloqueadores solares Anestésicos tópicos
		Guantes Preservativos	Látex



Figura 4-1. Queilitis de contacto. Edema, descamación leve y úlceras puntiformes en borde bermellón.



Figura 4-3. Queilitis de contacto por aplicación de pomadas con antimicóticos. Eritema leve, resequedad y descamación laminar difusa con extensión hacia la unión de los bordes bermellones y la piel del labio cutáneo.



Figura 4-2. Inflamación de ambos labios y exulceraciones con salida de exudado seroso en borde bermellón inferior.



Figura 4-4. Queilitis de contacto por pasta dental. Eritema, inflamación, resequedad y descamación fina en bordes bermellones.



Figura 4-5. Queilitis de contacto por brillo labial. Eritema, descamación, úlceras puntiformes y resequeidad.



A



Figura 4-6. Queilitis de contacto por tratamientos empíricos con crema de isoconazol y pomada de aciclovir.



B

Figura 4-7. **A)** Queilitis de contacto por uso de ungüentos alcanforados y mentolados como humectante. Eritema, descamación y fisuras que afectan bordes bermellones y se extiende al labio cutáneo. **B)** Queilitis de contacto por uso de labiales con brillantina.



Figura 4-8. Queilitis de contacto por aplicación repetitiva de pomadas y aciclovir tópico. Afección de bordes bermellones y parte del labio cutáneo.

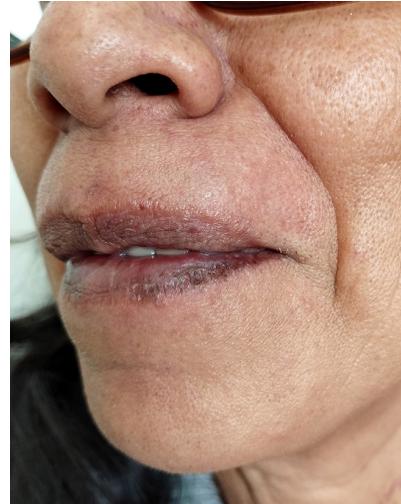


Figura 4-10. Queilitis de contacto por consumo de zumo de fresas. Las lesiones recurrían cada vez que la paciente consumía el fruto o sus derivados de forma natural.



Figura 4-9. Dermatitis perioral por uso de cremas con corticoides más antibióticos. Pápulas eritematosas en el borde bermellón, queilitis comisural y papulopústulas en la piel de ambos labios con extensión a fosas nasales.



Figura 4-11. Queilitis irritativa por uso crema de 5 fluorouracilo.

Diagnósticos diferenciales

Incluyen a la queilitis simple, queilitis traumática, queilitis actínica, entre otros tipos. Debe realizarse una exploración cuidadosa y un interrogatorio exhaustivo sobre los hábitos, pasatiempos y ocupación profesional; sin embargo, en ocasiones es necesario realizar pruebas al parche para identificar y confirmar la(s) probable(s) sustancia(s) responsable(s). En los casos en que se sospeche un trasfondo atópico, éste también debe corroborarse.

Generalidades terapéuticas

La principal maniobra consiste en retirar el agente irritante e iniciar tratamiento tópico con humectantes y medicamentos para desinflamar los labios como corticosteroides tópicos de mediana potencia o inhibidores de la calcineurina en casos más leves, tales como tacrolimus y pimecrolimus [Figura 4-12].

Deben buscarse alternativas hipoalérgicas o sin los componentes agresores identificados, para el



Figura 4-12. Queilitis de contacto en resolución. Disminución de la inflamación y la descamación tras el retiro de la sustancia causal y aplicación de bálsamos humectantes con un ciclo corto de esteroides de baja potencia (caso de la figura 4-7A).

cuidado bucal del paciente en lo subsecuente y en el caso de alergia al látex, éste deberá evitarse y sustituir los productos por aquellos manufacturados con nitrilo, vinilo o silicona.

SECCIÓN III. QUEILITIS ASOCIADAS A CONSUMO DE FÁRMACOS

Las reacciones a fármacos pueden ocurrir en cualquier persona y en cualquier momento de la vida. Se estima que entre el 5 y el 15% de las personas que toman medicaciones desarrollarán efectos adversos.

Este porcentaje aumenta a cerca del 30% en sujetos hospitalizados. Se estima que del 2 al 3% del total de reacciones medicamentosas, son manifestaciones mucocutáneas.

5

Capítulo

Queilitis por isotretinoína

Son cambios exfoliativos y reversibles en los labios, secundarios a la ingesta de isotretinoína. Se le clasifica entre las queilitis inducidas por fármacos, siendo este medicamento la causa más frecuente, aunque no necesariamente es el único, ya que también se ha observado el mismo efecto con la acitretina.

Aspectos epidemiológicos

La isotretinoína es el único retinoide que suprime de manera intensa la síntesis de sebo, por lo que se considera el tratamiento de elección en todos aquellos pacientes que padezcan acné noduloquístico,

Conglobata y *Fulminans*, así como en aquellos individuos en quienes no hayan resultado otras medidas terapéuticas tópicas y orales. La queilitis exfoliativa se encuentra entre los efectos secundarios reportados de manera más precoz y frecuente al usar esta medicación.

Etiopatogenia

Este fármaco es un compuesto que se produce a partir del metabolismo normal de la vitamina A, y sus efectos se ejercen a través de la modulación en la expresión del factor de crecimiento epidérmico, lo que promueve la diferenciación celular epidérmica, inhibe la promoción tumoral, ejerce acciones inmunomoduladoras, regula el crecimiento de epitelios hiperproliferativos e influye en la diferenciación terminal celular de epitelios no queratinizados y meta-plásicos. Se trata de un efecto dependiente de la dosis y es secundario a la disminución de la síntesis de sebo, adelgazamiento del estrato córneo y alteración de la función de barrera cutánea.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones se caracterizan por sequedad de los labios e incluso de toda la mucosa oral, acompañada de eritema, descamación, fisuras con o sin costras, queilitis comisural y alodinia oral [Figuras 5-1 a 5-4]. A menudo los pacientes refieren sed intensa y frecuente.



Figura 5-1. Queilitis por isotretinoína. Resequedad y descamación de los bordes bermellones con afección de la unión con el labio cutáneo.



Figura 5-2. Queilitis por isotretinoína. Eritema y escamocostras.



Figura 5-3. Queilitis comisural por isotretinoína.



Figura 5-4. Queilitis por isotretinoína. Resequedad, descamación y úlceras puntiformes con costra hemática. Note las lesiones inflamatorias de acné, motivo de la medicación.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial incluye de manera principal a la queilitis simple, por contacto y queilitis angular por *Candida*. El diagnóstico en general se confirma al interrogar minuciosamente al paciente y al evaluar su *habitus exterior*.

Generalidades terapéuticas

Las alteraciones son completamente reversibles y cesan al discontinuar la terapia. En general, mientras sea necesario continuar el tratamiento con isotretinoína, los bálsamos humectantes y productos hidratantes son indispensables y resultan suficientes para aliviar las molestias, así como el uso de productos de limpieza menos agresivos y no muy abrasivos, así como la hidratación frecuente.

6

Capítulo

Eritema pigmentado fijo

El eritema pigmentado fijo (EPF) o exantema fijo medicamentoso es una reacción medicamentosa adversa mucocutánea, que se caracteriza por la aparición de manchas eritematosas que pueden formar vesículas e incluso ampollarse y muestran una involución espontánea, dejando una pigmentación residual azul grisácea. Se producen recidivas en el mismo sitio siempre que se vuelva a ingerir el mismo fármaco, o puede haber nuevas lesiones si el consumo es constante.

Aspectos epidemiológicos

Constituye aproximadamente 25% de las reacciones cutáneas farmacológicas. Predomina en mujeres con una relación de 2:1 respecto a los varones y el predominio de edad se encuentra entre los 11 y los 40 años, con una media de 35 años.

Etiopatogenia

Se considera una respuesta inmune retardada, de tipo IV, y de manera reciente, clasificada como IVc, de acuerdo con la actualización en la escala de Gell y Coombs hecha por Werner Pichler, en la que, en este tipo de respuesta inmune, las células T citotóxicas residentes de la epidermis, desempeñan una función predominante.

Estas células requieren de una activación inicial y posterior clonación de células antígeno específicas. Durante la exposición al fármaco, los queratinocitos son estimulados para participar de la respuesta inmunitaria, a través de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y moléculas de adhesión intercelular de tipo 1 (ICAM-1), y con la posterior estimulación de linfocitos T CD8+, que producen interferón gamma ($IFN-\gamma$) y migran hacia estratos superiores de la epidermis; mediante la expresión de FAS y FAS ligando, granzima, perforina y granulisina (citoci-

na capaz de activar el programa de la apoptosis en células que expresan el receptor FAS y que posean la maquinaria genética necesaria) en la capa basal, inducen la muerte de los queratinocitos. La naturaleza localizada de los brotes puede explicarse debido a la participación de linfocitos T CD4+ reguladores, que expresan citocinas antiinflamatorias como interleucina 10 (IL-10).

Las recidivas en el cuadro clínico se deben a la persistencia en la epidermis y en los epitelios previamente afectados, de células T autoagresivas de memoria tipo $\alpha\beta$ +CD8+, que tienen un papel crucial al entrar en contacto nuevamente con la sustancia responsable del primer episodio. Los mastocitos también contribuyen a la activación de las células T intraepidérmicas mediante la inducción de moléculas de adhesión intercelular en los queratinocitos circundantes.

Las sustancias causales pueden variar en función de la región geográfica de que se trate, pero en general, se acepta que los principales medicamentos asociados a esta reacción son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de los que llega a depender hasta 50% del total de esta dermatosis; antimicrobianos tales como las sulfonamidas, tetraciclinas, aciclovir, quinolonas y eritromicina; fenolftaleína, pirazolonas y sus derivados, ibuprofeno, alopurinol, laxantes, escopolamina, alprazolam y en raras ocasiones, antihistamínicos (levocetirizina e hidroxizina). Ya casi no se observa por barbitúricos. Lo más común es que este eritema sea ocasionado por monoterapias, pero también se han dado casos en los que es provocado por reacciones cruzadas medicamentosas, sobre todo entre fármacos estructuralmente similares —como, por ejemplo, las tetraciclinas—, y de manera infrecuente puede deberse a la interacción entre compuestos químicamente no relacionados,

en cuyo caso, la identificación podría hacerse tomando cada uno por separado, u observando erupciones separadas desde el primer brote.

De manera especial, los alimentos y aditivos tales como colorantes o conservadores también se han reportado como sustancias causales, en cuyo caso, la erupción se denomina “eritema pigmentado fijo alimentario”. En este apartado se han reconocido a las nueces pecanas, nueces de Castilla, nueces “de la India” (en realidad, de Brasil), almendras, pescado, cangrejo, frutas como fresas y kiwi; lentejas; tartrazina, quinolina, colorante amarillo, y raramente lactosa.

Mención aparte merecen algunas bebidas (y drogas), como el agua quina y el agua tónica, las cuales, en contadas ocasiones, también se han reportado relacionadas a la aparición de EPF; y mientras que la marihuana, hasta el momento sólo se ha asociado a deshidratación oral y boca seca. En la práctica clínica del autor, incluso el consumo de marihuana, asociado a bebidas alcohólicas del tipo “Hard Seltzer” pueden causar esta erupción.

Manifestaciones clínicas

Es una dermatosis localizada, aunque llega a ser diseminada. El efecto es visible desde unos minutos (en promedio se ha reportado un inicio de las lesiones entre 30 minutos y 8 horas tras el ingreso del compuesto al organismo), hasta dos semanas después de la ingesta, dependiendo de la sustancia. Afecta cualquier parte de la piel, en especial palmas, plantas, introito vaginal, glánde, región peribucal y párpados. Algunos autores han comunicado la siguiente frecuencia dependiendo de cada región topográfica: extremidades superiores 47.7%, extremidades

inferiores 29.9%, cara 24.6%, abdomen 17.6%, pecho 17.2% y espalda 16.4%. Hasta 30.6% de los pacientes incluidos en esta serie presentaban lesiones en varias zonas de la superficie corporal, y propiamente, la boca representó 1.5%. Sin embargo, en otras publicaciones se reporta una mayor predilección por las manos, los labios y genitales (sobre todo en el glande), mientras que otros autores han observado predilecciones anatómicas diferentes en función del género del paciente (extremidades superiores y boca en mujeres y genitales en hombres), ocupando las afecciones bucales hasta un 34.7%.

Las lesiones agudas se manifiestan como manchas eritematovinosas, redondas u ovales de tamaño variable, que en promedio miden 1 a 4 cm [Figura 6-1] pero que, en algunos casos pueden abarcar hasta 20 cm de diámetro (EPF gigante).

Las manchas en ocasiones desarrollan vesículas o se ampollan hasta en 30% de los casos [Figuras 6-2 a 6-4], y en raras ocasiones llegan a necrosarse



Figura 6-1. Eritema fijo pigmentado. Manchas pardo-vinosas en borde bermellón superior izquierdo y comisura labial derecha.



Figura 6-2. Eritema fijo pigmentado ampolloso en fase activa, secundario a ingesta de trimetoprim/ sulfametoxazol.



Figura 6-3. Eritema fijo pigmentado ampolloso en fase de resolución del caso de la figura anterior (aún persiste el aumento de volumen local).



Figura 6-4. Eritema fijo pigmentado ampuloso por consumo de Hard Seltzer. Exulceración secundaria a ruptura de la ampolla.

y ulcerarse, sobre todo si el brote es perianal. Si la reacción es muy intensa o el consumo de la sustancia responsable es muy constante, se han observado lesiones múltiples, lo cual algunos autores reportan con una frecuencia de hasta 1.5%, sin que en caso alguno haya amenaza para la vida [Figura 6-5].

La sintomatología concomitante está caracterizada por sensación pruriginosa o ardorosa local. En promedio, el episodio dura de 7 a 10 días, tras los cuales inicia un periodo de involución, con descamación del área afectada y posterior pigmentación residual de color azul pizarra, que puede permanecer por meses, años o incluso, ser permanente [Figuras 6-6 y 6-7].

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico se fundamenta en el aspecto de la lesión y en la historia de apariciones repetitivas (cuando



Figura 6-5. Eritema fijo pigmentado ampuloso. Lesiones diseminadas a pie y mano.

este padecimiento ya es crónico). Con frecuencia existe el antecedente de cuadros infecciosos (incluso leves) sobretratados con antibióticos o de la ingesta de alguna medicación auto recetada. Sin embargo, puede haber presentaciones ambiguas, en cuyo caso, debe distinguirse de otras farmacodermias como el eritema multiforme (sobre todo ante lesiones múltiples), síndrome de Stevens-Johnson (véase más adelante) y enfermedad de injerto contra huésped ampullosa. Otros diagnósticos diferenciales incluyen el herpes simple y picaduras de artrópodos.

Generalidades terapéuticas

El tratamiento es sintomático, con la prescripción de corticoides tópicos de baja o mediana potencia



A



B

Figura 6-6. Eritema fijo pigmentado. **A)** Manchas pardo-grisáceas residuales en borde bermellón y piel de labio superior. **B)** Mejoría clínica tras cinco meses de tratamiento con humectantes, bloqueador solar, despigmentantes y uso de productos de cuidado bucal suaves.



Figura 6-7. Lesión pigmentada residual de color grisáceo.

(de preferencia, tan pronto inicia el cuadro clínico) y antihistamínicos si es necesario. En caso de lesiones múltiples o muy ampolladas, es preferible administrar esteroides por vía oral. No hay modo de anticipar si la pigmentación residual será transitoria o permanente. La identificación y eliminación de la sustancia responsable (y compuestos químicamente relacionados) es crucial para la erradicación del problema.

7

Capítulo

Eritema multiforme

El eritema multiforme es una enfermedad mucocutánea aguda y autolimitada que se caracteriza por el inicio brusco de una erupción maculopapular de color rojo que evoluciona a lesiones con aspecto de “diana”. Puede ser de origen infeccioso, en especial viral, o depender de fármacos y neoplasias, entre otras causas.

Aspectos epidemiológicos

Constituye 4.47% de las farmacodermias y aparece en cualquier edad. Predomina en varones, con una proporción de 3:1 con respecto a las mujeres y es más frecuente entre la segunda y cuarta décadas de la vida. 20% de los pacientes cursa la adolescencia, es poco frecuente en la niñez. No hay predilección racial. Cuando es de origen infeccioso se han observado pequeñas epidemias en primavera y verano.

Etiopatogenia

Se trata de un síndrome de hipersensibilidad tardía por factores múltiples. Las infecciones que con más frecuencia se han asociado son virales tales como herpes, hepatitis C, Orf, Epstein-Barr; bacterianas (*Mycoplasma* y lepra); micóticas como candidosis vaginal o infección por *Histoplasma capsulatum*, o parasitarias. Entre los factores restantes se encuentran las colagenopatías, vasculitis, fármacos tales como AINE, antibióticos, sulfamidas, betabloqueadores, dapsona, salicilatos y tetraciclinas; neoplasias, factores físicos, endocrinos o ser idiopático (hasta en 50%).

En la patogenia intervienen inmunocomplejos circulantes que se localizan en las paredes vasculares y se relacionan con la fijación del complemento. También se ha especulado con la participación de concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias circulantes, sin embargo, en la gran mayoría

de los pacientes, tanto pediátricos como adultos, la enfermedad se precipita por la aparición del virus herpes simple (VHS), tipos I y II y la consecuente respuesta inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

En el eritema multiforme no es común que se refieran pródromos, excepto por la infección herpética precedente (en caso de haber sido éste el detonante), en cuyo caso existe el antecedente de haber cursado con un cuadro de herpes labial o genital, con aproximadamente 1 a 2 semanas de diferencia respecto al inicio del eritema. Ocasionalmente hay fiebre, tos, dolor de garganta y malestar general.

El inicio de las lesiones es abrupto y, de manera habitual, progresivo por 72 horas, tras las cuales dejan de aparecer nuevas lesiones, que por lo general son simétricas. Predominan en el dorso de manos (sitio de máximo involucro), cara, tronco, codos, rodillas, palmas, plantas y en su forma menor, la afección de mucosas es mínima, mientras que en la forma mayor siempre hay involucro de al menos una mucosa —generalmente la oral— y las lesiones cutáneas son más extensas y ampollares, además de que existe la posibilidad de evolucionar incluso al complejo síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica).

La lesión primaria son pápulas eritematosas que pueden evolucionar a vesículas, ampollas o placas urticarianas. La lesión clásica es en “diana”, que se caracteriza por zonas concéntricas de distintos colores, con una zona central oscura o incluso purpúrica, y otra exterior de color roja [Figura 7-1]. En ocasiones estas dianas contienen tres zonas: una oscura cen-



Figura 7-1. Eritema multiforme. Lesiones múltiples en diana.

tral, una pálida intermedia y una periferia roja, por lo que también se le han conocido como lesiones “irisdadas” (herpes “iris” de Bateman). Tienen tendencia a agruparse y, en ciertos casos, el centro se deprime y se necrosa, cubriéndose de costra.

A nivel de boca, la sintomatología es leve. Se observa eritema con labios tumefactos [Figura 7-2]. En ocasiones hay úlceras con exudados serosanguinolentos que forman pseudomembranas o costras sobre su superficie [Figura 7-3]. Algunos autores mencionan que ocurre mayor número de lesiones, más dispersas y purpúricas en casos relacionados a fármacos, comparadas con aquellas debidas a infecciones virales. Incluso se menciona una forma clínica con afección exclusivamente de mucosas (síndrome de Fuchs). No hay linfadenopatías ni hepatoesplenomegalia.



Figura 7-2. Tumefacción y descamación labial ante un caso severo.



Figura 7-3. Eritema multiforme. Exulceración de labios y lengua con costras melicérico-sanguíneas.

Diagnósticos diferenciales

Debe distinguirse de otras lesiones ulcerativas labiales, sobre todo estomatitis herpética primaria, pénfigo y enfermedad de Behçet.

Generalidades terapéuticas

En las crisis habituales suele ser suficiente el tratamiento sintomático. De manera general se recurre a antihistamínicos y antiácidos orales para mejorar las úlceras orales. Para el tratamiento de las lesiones orales es factible emplear colutorios con mometasona. Una suspensión a base de difenhidramina a partes iguales con caolín-pectina resulta útil para proteger el epitelio expuesto, ya que este antihistamínico tiene efectos anestésicos y antiinflamatorios, y el caolín presenta adherencia a los lechos ulcerosos, dada su condición hidrofílica. En caso de riesgo de candidosis, puede emplearse nistatina tópica (en suspensión). En caso de confirmar la participación de VHS, debe valorarse el uso de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral. En casos graves es preciso prescribir esteroides por vía oral o inmunomoduladores como ciclosporina y micofenolato de mofetilo. Otras opciones incluyen la hidroxicloroquina, metotrexato y talidomida (con anticoncepción estricta).

8

Capítulo

Síndrome de Stevens-Johnson

Se trata de una dermatosis mucocutánea aguda y grave que se caracteriza por malestar general, estomatitis y conjuntivitis purulentas y lesiones cutáneas vesiculoampollares hemorrágicas desencadenada principalmente por medicamentos, aunque también puede deberse a infecciones bacterianas y virales en algunas ocasiones. El porcentaje de superficie corporal afectado de manera usual es de alrededor del 10%.

Las reacciones a fármacos se clasifican en reacciones leves/moderadas, que incluyen las erupciones liquenoides, exantemas maculopapulares, urticaria y eritema pigmentado fijo (EPF); y en reacciones graves, que contemplan la pustulosis exantemática aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y el síndrome de hipersensibilidad. Se considera dentro de las farmacodermias que ponen en peligro la vida y requieren de hospitalización para su tratamiento, incluso en ocasiones, en terapia intensiva o unidades de quemados.

Está clasificada dentro del espectro del síndrome Stevens-Johnson/NET, del que sólo se distingue en función del porcentaje de superficie corporal afectada como se lista a continuación:

- Síndrome de Stevens-Johnson: 10% de superficie corporal (SC)
- Sobreposición SJ/NET: 10-30% de SC
- Necrólisis epidérmica tóxica (NET o síndrome de Lyell): > 30% de SC

Aspectos epidemiológicos

Presenta distribución mundial, sin predominio racial, pero es más frecuente observarlo en mujeres, con una relación de 2:1 respecto a los varones. El rango de edad afectado va desde los 2 hasta los 78 años, con un promedio de 25 años. Se calcula una mortalidad aproximada que puede ir desde el 5% hasta el 30% de casos (sobre todo cuando se acerca a la necrólisis epidérmica tóxica).

Etiopatogenia

Existe antecedente de ingesta de fármacos hasta en 54% de los casos, siendo los antibióticos (como sulfonamidas y betalactámicos) los más frecuentes, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticonvulsivos y antituberculosos.

En el resto de los casos, puede deberse a infecciones, tales como virus del herpes simple (VHS), bacterianas como *Mycoplasma pneumoniae* (descrito en niños como agente causal de síndrome de Fuchs, ya mencionado en el apartado de eritema multiforme) y otros agentes desconocidos (en ocasiones sólo se cuenta con el antecedente de una infección viral).

Esta entidad es mediada por la respuesta de linfocitos T activados. Se considera que las sustancias ingeridas y sus metabolitos no son antigénicos por sí mismos, sino que constituyen haptenos, mismos que se convierten en antígenos completos al ligarse a proteínas transportadoras que más tarde serán procesados por células presentadoras de antígeno y finalmente reconocidos por linfocitos T.

La respuesta inmune activada genera muerte de los queratinocitos por medio de apoptosis inducida por linfocitos citotóxicos de tipo T CD8+ y células *natural killer* (NK), que sintetizan y liberan perforina y granzima B y activan la vía de Fas y Fas ligando (FasL), llevando a las células epiteliales a la apoptosis.

En condiciones normales, Fas está expresado en la superficie de los queratinocitos, mientras que su ligando se encuentra intracelular. Una vez que se activa la vía de Fas-FasL, este ligando se exterioriza, y se une a su receptor, iniciando una "autodestrucción" celular.

También se ha estudiado que en pacientes que cursan con síndrome Stevens-Johnson (SSJ) o NET, los niveles de FasL en suero se encuentran elevados a causa de un estímulo en células mononucleares sanguíneas cuando entran en contacto con la sustancia desencadenante sin que se haya determinado cuáles son los niveles séricos necesarios para desencadenar la apoptosis en los queratinocitos. Del mismo modo, también se han observado niveles elevados de interleucina 2 (IL-2), que pueden ser considerados como un marcador de activación de células T.

Los principales medicamentos identificados como causa del síndrome de Stevens-Johnson se listan en la [Tabla 8-1](#).

Se ha estudiado, por medio de análisis genéticos, que los pacientes que han presentado este síndrome son portadores de variantes funcionales del citocromo P 450 (CYP450), lo que los convierte en metabolizadores lentos, por lo que son susceptibles de padecer con más facilidad los efectos adversos de diferentes fármacos.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico tarda en manifestarse con un promedio de siete días, aunque puede ser tan inmediato como 24 horas o tardar hasta 28 días.

El inicio es abrupto, iniciando con fiebre de 39 a 40° C, malestar general, cefalea, dolor de garganta y articular, taquipnea, pulso débil y acelerado.

En la piel aparecen de manera súbita, una dermatosis diseminada que predomina en cara, tronco,

Tabla 8-1. Principales fármacos asociados al síndrome de Stevens-Johnson

Pirazolonas
Fenobarbital
Penicilina
Alopurinol
Sulfonamidas
Antiinflamatorios no esteroideos
Nitrofurantoína
Metotrexato
Teofilina
Quinolonas
Tioacetazona
Psicofármacos
Fluconazol
Nevirapina
Abacavir
Pesticidas y herbicidas
Aditivos de alimentos
Derivados de carbamazepina
Lamotrigina

base del cuello, manos y pies y está conformada por una erupción de pápulas, lesiones petequiales y purpúricas confluentes hipersensibles que se acompañan de otras lesiones de tipo vesiculoampollar, en ocasiones hemorrágica, que da origen a erosiones con costras y dolor local. El signo de Nikolsky es positivo. Hasta 90% de los casos presenta afección a nivel de por lo menos, dos superficies mucosas —que pueden ser oral, conjuntival, anal, nasal y genital—, y

las alteraciones a estos niveles pueden preceder o seguir al brote cutáneo.

La estomatitis se manifiesta por vesículas labiales, en lengua, carrillos, velo del paladar y farínge. Estas lesiones iniciales dan paso a úlceras hemorrágicas cubiertas de pseudomembranas, con la consiguiente odinofagia, incluso para tragar saliva, lo que condiciona escurrimiento por fuera de la boca y deshidratación posterior [Figuras 8-1, 8-2A y 8-2B].

La conjuntivitis es bilateral y purulenta, puede haber iritis, iridociclitis, panofthalmitis, úlceras corneales, atrofia lagrimal, atriquia, y fimosis palpebral [Figura 8-3].

La vaginitis y la balanitis son erosivas, ambas con enrojecimiento, y en el caso de las mujeres, con



Figura 8-1. Síndrome de Stevens-Johnson. Edema labial con úlceras cubiertas de costras sanguíneas, pseudomembranas y exudado seropurulento.



A



B

Figura 8-2. **A)** Edema labial con costras melicérico-sanguíneas y salida de exudado seroso. **B)** Afección del borde de la lengua con exulceración.

dolor vaginal intenso. También puede haber uretritis. Se observa con poca frecuencia la rinitis, con epistaxis y formación de costras.



Figura 8-3. Conjuntivitis purulenta con exulceración de los párpados salida de exudados serohemáticos (caso de la figura 8-1).

Es factible que se vean involucrados los anexos de la piel como las uñas, en cuyo caso hay perionixis y puede haber desprendimiento, así como placas alopécicas en piel cabelluda.

En ocasiones el cuadro se acompaña de otras manifestaciones tales como linfadenopatías generalizadas, crisis convulsivas, hemorragia gastrointestinal, miositis, artralgias, hepatopatía, esplenomegalia, neumonía (por desprendimiento de los epitelios respiratorios, que condiciona obstrucción de la vía aérea) y septicemia, capaces de llevar al individuo al coma e incluso a la muerte. Son poco frecuentes la nefropatía, pericarditis y arritmias.

El curso es crónico, con duración aproximada de 4 a 6 semanas.

Diagnósticos diferenciales

Debe diferenciarse del eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), pénfigo, sobre todo paraneoplásico (véase más adelante) y penfigoide. En niños puede confundirse con enfermedad de Kawasaki.

Generalidades terapéuticas

La primera medida es la discontinuación inmediata del fármaco o sustancia causante, seguido de esto, es necesario el manejo multidisciplinario mediante soporte nutricional y perfusión constante del paciente (para revertir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico), manejo del dolor y oxígeno suplementario si llega a ser necesario. De manera local se debe procurar una higiene adecuada y estricta de las ulceraciones en piel y mucosas, a fin de evitar su colonización e infección, lo que podría desencadenar un cuadro de septicemia, en cuyo caso deberán prescribirse antisépticos y antibióticos por vía sistémica. Para el tratamiento de las lesiones orales pueden emplearse colutorios con mometasona. Una suspensión a base de difenhidramina a partes iguales con caolín-pectina (o sucralfato) resulta útil para proteger el epitelio expuesto, ya que este antihistamínico tiene efectos anestésicos y antiinflamatorios, y el caolín presenta adherencia a los lechos ulcerosos, dada su condición hidrofílica. En caso de riesgo de candidosis, una opción es emplear nistatina tópica (en suspensión). El uso de esteroides sistémicos es frecuente (metilprednisolona 1 g/día), sin embargo, continúa siendo discutido, puesto que algunos auto-

res no han observado respuestas favorables tras su aplicación, no obstante, en metaanálisis realizados en Europa se demostró un efecto positivo con aumento de la supervivencia sin incremento en el riesgo de infecciones agregadas u oportunistas cuando éstos son iniciados en fases tempranas del cuadro clínico. Otras opciones incluyen inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) a dosis de 1 g/kg (no es recomendable en personas hipertensas o nefrópatas), ciclosporina (cuyo efecto es bloquear la citotoxicidad mediada por linfocitos T), bloqueadores del factor de necrosis tumoral α (TNF α), como infliximab y etanercept y la plasmaféresis (que funciona removiendo de la circulación los metabolitos y partículas antigénicas circulantes). Algunos reportes recomiendan la combinación de plasmaféresis e inmunoglobulinas ante cuadros muy graves o refractarios al manejo de soporte y esteroides sistémicos. La efectividad del tratamiento dependerá de la fase de la enfermedad en que éste se inicie.

Secuelas

Las zonas extensas de piel esfacelada sobre articulaciones pueden cicatrizar provocando contracturas, las cicatrices oculares generan el mayor número de secuelas graves, tales como formación de pseudomembranas con inmovilidad de los párpados, simblefaron, entropión, triquiasis, cicatrización corneal e incluso ceguera. De manera común, las lesiones en la boca y los labios curan sin secuelas, pero es posible que se produzcan estenosis esofágicas, anales, uretrales y vaginales. Si las uñas se desprenden, puede haber oniquia permanente.

SECCIÓN IV. QUEILITIS POR AGENTES INFECCIOSOS

9

Capítulo

Candidosis (candidiasis) oral

La candidosis o candidiasis es una infección aguda o crónica, primaria o secundaria, ocasionada por levaduras endógenas del género *Candida*, en especial *C. albicans*. Representa la micosis oportunista más frecuente. En general, las candidosis mucocutáneas tienen un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas.

Aspectos epidemiológicos

Es cosmopolita y su incidencia se ha elevado durante los últimos 30 años. Entre las micosis en general, abarca 7.45% y representa 25% de las micosis superficiales. Afecta a individuos de cualquier edad, raza y género, sin que exista relación con el clima del lugar que habitan o su estado socioeconómico; sin embar-

go, algunas formas clínicas son más frecuentes que otras, en función de las condiciones geográficas. Se observa en 4 a 18% de neonatos y se han notificado modalidades congénitas en prematuros de menos de 1500 g al nacer; la forma oral predomina en niños menores de 10 años debido a la inmadurez inmunitaria [Figura 9-1] y en mayores de 60 años a causa de la reducción en la respuesta inmune propia de la edad, de manera especial en mujeres. *C. albicans* aún es el agente causal más frecuente, ya que forma parte de la microbiota normal de las vías gastrointestinales, la mucosa bucal (31 a 55%) y la vaginal (13% de mujeres), así como de la piel periorificial de individuos sanos (25 a 50%). No obstante, otras especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* han alcanzado porcentajes cada vez mayores; mientras que *C. krusei* aún es poco común. Sin embargo, en algunas publicaciones se considera que la candidosis



Figura 9-1. Candidosis en piel de labio inferior secundaria a babeo constante manifestada por pápulas milimétricas y escasas papulopústulas.

bucal es una infección mixta en la que participan de manera conjunta *Candida albicans* (como agente predominante), *C. tropicalis* y *C. glabrata*.

Etiopatogenia

Los hongos del género *Candida* son levaduras anasporadas, de las cuales se han descrito más de 200 especies. En general, estos hongos están ampliamente distribuidos en la Naturaleza, pero *C. albicans*, sólo se encuentra como endosaprófito del tubo digestivo de mamíferos y aves; seguida en frecuencia por *C. tropicalis* (que se aísla de la orofaringe) y *C. glabrata* que habita en la vagina. Se estima que entre 30 y 60% de las personas sanas es portadora de especies de *Candida* en la cavidad oral, la cual

está presente en 65% de personas que usan prótesis dentarias, hasta en 88% de personas que residen en asilos o albergues y en 90 a 95% de individuos que viven con VIH. Estos microorganismos viven en equilibrio con otros saprófitos del cuerpo humano y coexisten con ellos como comensal, pero cuando este balance se pierde, se torna patógena y causa enfermedad mucocutánea. Un hospital de segundo nivel del centro de México identificó la presencia de estos microorganismos de la siguiente manera: de 271 casos de afecciones mucocutáneas, *C. albicans* representó 42.80%, *Candida krusei* 28.41%, *Candida tropicalis* 15.86% y *Candida glabrata* 12.91%. El agente patógeno más común aún es *Candida albicans*, no obstante, otras especies asociadas a infecciones bucales son *C. (Nakaseomyces) glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei (Pichia kudriavzevii)*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *C. (Diutina) rugosa*, *C. famata*, *C. kefyr* y *C. dubliniensis*. Los factores predisponentes son variados y muchas veces pueden combinarse para dar origen al cuadro clínico. En el caso de las afecciones bucales, son relevantes el uso empírico de antibióticos orales, la pérdida de la dimensión vertical de la apertura bucal (con acentuación de los pliegues comisurales y, a la vez, el escurrimiento y acumulación de saliva en la zona), la alteración en los espacios interdentarios y el uso de prótesis mal ajustadas o la poca higiene de éstas y de la cavidad en general. *Candida* es una levadura con capacidad para producir filamentos; en sentido amplio, es un hongo dimorfo. Estos microorganismos se convierten en patógenos debido a alteraciones de la inmunidad celular (como ocurre en pacientes inmunodeprimidos); secundario a cambios fisiológicos de la microbiota normal (por ejemplo, durante la instalación de la microbiota residente en recién nacidos o eliminación de la microbiota bacteriana habitual); por alteraciones en el metabolismo

de carbohidratos, e incluso puede deberse a una dermatitis irritativa iniciada por oclusión cutánea. La gravedad de la afección depende sobre todo de las alteraciones primarias del hospedero. A este respecto, se han identificado en la literatura los siguientes estados predisponentes: diabetes mellitus (la principal comorbilidad), hipertensión arterial, neoplasias, neumonía, mucoromicosis, hipotiroidismo, cardiopatías, discapacidad intelectual, síndrome de Stevens-Johnson e implante timpánico, entre otras, como pénfigo, artritis reumatoide y lupus sistémico en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Otros padecimientos identificados con menor frecuencia incluyen alteraciones psiquiátricas como trastorno depresivo y esquizofrenia (personas que constantemente humedecen o traumatizan los labios, e incluso gente que padece de anorexia y bulimia debido a deficiencias de ácido fólico), deficiencia de hierro (que puede condicionar cuadros persistentes o repetitivos) y, por último, manifestaciones cutáneas de atopia activas. De manera específica, en el contexto de pacientes diabéticos, las alteraciones metabólicas conllevan una mayor concentración de glucosa que favorece la proliferación de la levadura en mucosas; asimismo, la glucosilación no enzimática de las proteínas por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos propicia las infecciones diseminadas. El descontrol diabético también propicia la disminución en la capacidad quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos.

Algunos factores adicionales que pueden contribuir a la colonización por estas levaduras incluyen el tabaquismo intenso (que influye mediante el daño a los epitelios de la mucosa, supresión de la inmunidad local e incrementando los niveles de adrenalina en la circulación, con la consiguiente alteración de los niveles sanguíneos de glucosa), la dieta rica en carbohidratos, azúcares refinados y lácteos, que

contribuyen a acidificar el pH de la saliva, lo que favorece la sobrepoblación de estos hongos y la xerostomía, que propicia el crecimiento de las levaduras por falta del arrastre que representa la saliva, así como por ausencia de sus factores inmunes locales (inmunoglobulinas).

El proceso de infección comienza con la adherencia del microorganismo comensal a las células de la mucosa o queratinocitos, que interactúan en relación con la pared fúngica de polisacáridos (mananos) con un receptor en la célula epitelial, siguiendo la ruta de colonización → crecimiento → invasión. Además de lo ya descrito, diversas especies de *Candida* —tales como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. albicans*— son capaces de formar biopelículas (biofilms), tanto en superficies orgánicas como abióticas como catéteres intravenosos y centrales, y que están compuestas principalmente por β -1,3-glucano, β -1,6-glucano y polímeros que les permiten una fuerte unión y les confieren capacidad defensiva y mayor resistencia a los antifúngicos. En este sentido, otros factores que promueven la resistencia derivan del uso de antibióticos de amplio espectro (antibióticos muy potentes y esquemas insuficientes o, por el contrario, tratamientos muy prolongados en el contexto de pacientes con VIH y conteos de células CD4+ menores a 200/mm³) y los tratamientos profilácticos o empíricos con fluconazol, lo cual también determina una alta resistencia de algunas levaduras a este fármaco. *Candida*, en la mucosa oral, estimula la secreción local de numerosas citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras por parte de las células epiteliales y que promueven la quimiotaxis y la inmunidad innata o adaptativa, o ambas, con infiltración local de neutrófilos y linfocitos T, por lo cual las bajas concentraciones de estas conferirían alta susceptibilidad a infecciones bucales por estos hongos.



Figura 9-2. Glositis atrófica por *Candida* ante liquen plano oral.



Figura 9-3. Inflamación labial y glositis por *Candida*.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es desconocido y la evolución es aguda o crónica. La infección puede ser primaria o aparecer ante anormalidades del epitelio, tales como hiperqueratosis, ulceraciones y nevo esponjoso, o relacionarse con comorbilidades que condicionan pérdida de la integridad de las superficies, como el liquen plano y el pénfigo [Figura 9-2].

Las manifestaciones en la mucosa bucal pueden ser difusas (llamada *muguet* o *algodoncillo*) o afectar regiones específicas, e incluyen glositis (atrofia dolorosa del dorso de la lengua [Figuras 9-3 y 9-4]), queilitis angular (boqueras), estomatitis de la mucosa gingival con enrojecimiento, aftas con exudado en la superficie parecido al queso Cottage, y lengua vellosa o de aspecto saburral [Figura 9-5]. También es posible que se vean afectados el velo del paladar y los carrillos.



Figura 9-4. Glositis erosiva y queilitis comisural ante abuso de antibióticos.

Las lesiones son asintomáticas o se acompañan de sensación de quemadura, resequedad de boca y sabor metálico. Se detallan a continuación, las principales formas clínicas de candidosis oral:



A



B

Figura 9-5. A) Glositis pseudomembranosa. Lengua de aspecto saburral. **B)** Candidosis pseudomembranosa en mucosa de labio inferior.

- La presentación más clásica es la candidosis pseudomembranosa. Se observa especialmente en inmunocomprometidos y en recién nacidos. También es común en personas que utilizan esteroides inhalados, en ungüentos, geles o en soluciones. Otras condiciones predisponentes son la hiposalivación y la xerostomía. Se manifiesta clínicamente como placas o “natas” cremosas y blanquecinas, desprendibles al raspado, que se asientan sobre una base eritematosa y se localizan con mayor frecuencia en la mucosa oral, dorso de la lengua así como en las uniones entre el paladar blando y duro, en ocasiones extendiéndose a orofaringe, que se acompañan de sensación local de ardor, mal aliento y, en ocasiones, de alteraciones en el gusto.
- La forma eritematosa atrófica aguda sobreviene después de tratamientos antibióticos de amplio espectro que eliminan a la microbiota bacteriana competitiva. Se manifiesta como eritema intenso en la mucosa oral, la cual tiene un aspecto brillante, y se acompaña de glosodinia y ardor lingual. La citología es de ayuda en el diagnóstico.
- La siguiente es la forma crónica eritematosa, la cual ocurre cuando las especies de *Candida* pasan de comensales a patógenas. Es más frecuente en personas que usan prótesis dentales (quienes representan la vasta mayoría de individuos predispuestos), con SIDA o con higiene bucal deficiente. De manera general, los cambios se observan como placas rojas y brillantes que se localizan en los puntos en que se apoyan las prótesis dentales, aunque pueden afectar también el paladar duro, el dorso de la lengua y la mu-

cosa oral, con un curso persistente acompañado de sensación ardorosa. En ocasiones, cuando las prótesis dentales no ajustan correctamente, los pacientes desarrollan hiperplasia papilar inflamatoria, condición que crea un nicho ideal para el desarrollo de las levaduras. Sin embargo, es un reto diagnóstico en quienes no utilizan estos aditamentos o en quienes las lesiones son asintomáticas; en estos casos las citologías resultan de ayuda.

- La candidosis crónica hiperplásica es más común en personas que consumen tabaco. Frecuentemente aparece en los bordes laterales de la lengua o en la mucosa bucal, en zonas de mayor fricción, predisponiendo a la colonización regional. Se manifiesta como placas blanquecinas que no se desprenden con el raspado.
- Queilitis angular (boqueras o *perleche*). Es una condición relativamente frecuente que afecta las comisuras, ocurre cuando la dimensión vertical de la cara se pierde y sobreviene laxitud de la piel y los músculos, con la consiguiente acumulación de saliva y contaminación de la piel del pliegue que se forma. Se manifiesta por un triángulo de base externa, constituido por eritema, fisuras y, en ocasiones, maceración con pseudomembranas y descamación [Figura 9-6]; puede ser unilateral o bilateral. En ocasiones hay infección mixta por estafilococos y estreptococos sobreagregados; no necesariamente hay infección intraoral por *Candida*. Cursa de modo asintomático o con aumento local de la sensibilidad y ardor.
- La glositis romboidal media puede sobrevenir en el contexto de la inmunosupresión o de



Figura 9-6. Queilitis comisural por *Candida*.

manera espontánea, se presenta en el dorso de la lengua como una zona eritematosa de intensidad variable y aspecto atrófico. Suele ser asintomática, aunque en ocasiones se acompaña de aumento de la sensibilidad local.

- La variante crónica multifocal se observa en pacientes inmunodeprimidos, con localización en el paladar posterior, en la cara posterodorsal de la lengua y en los ángulos de la boca. Se manifiesta como zonas de intenso eritema con placas blancas que se remueven después de rasparlas, en ocasiones acompañadas de sensación ardorosa o asintomáticas.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico debe confirmarse mediante un examen directo con hidróxido de potasio (KOH) o negro

de clorazol. En el frotis se observan levaduras, hifas y pseudohifas [Figuras 9-7 y 9-8]; también es factible realizar cultivos o técnicas de biología molecular. Un método diferente utilizado con buenos resultados para la detección rápida y precisa de algunos patógenos fúngicos es la espectrometría de masas de desorción/ionización láser de tiempo de vuelo asistida por matriz (MALDI TOF MS, por sus siglas en inglés). Debe diferenciarse de leucoplasias, liquen plano, pénfigo, nevo esponjoso, herpes labial, aftas bucales e incluso sífilis. En casos de lesiones hiperplásicas crónicas puede confundirse con queratosis focales, displasias epiteliales, carcinomas espinocelulares y verrugosos (sobre los cuales también es posible observar proliferación de hifas), por lo que si persisten las lesiones blancas después de un tratamiento antimicótico exitoso, es preciso tomar una biopsia.

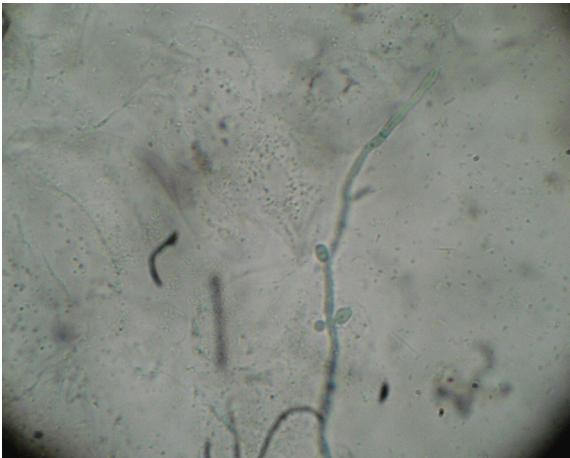


Figura 9-7. Examen directo con negro de clorazol (20X). Hifas y levaduras de *Candida*.

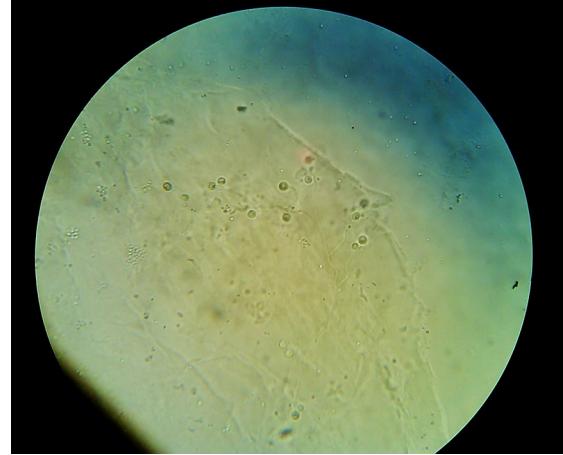


Figura 9-8. Examen directo con KOH (10X). Clamidosporas en frotis de dorso lingual y mucosa yugal.

Generalidades terapéuticas

Primero deben eliminarse o corregirse los factores predisponentes y procurar una higiene oral adecuada. De manera local, los colutorios con bicarbonato son eficaces, económicos y fáciles de aplicar, una alternativa es emplear colutorios de clorhexidina. Si el paciente utiliza prótesis dentarias, debe colocarlas en clorhexidina al 2% o, en su defecto, en la misma solución de bicarbonato mencionada. La suspensión de nistatina se considera como el tratamiento de primera elección para las formas pseudomembranosas y atróficas agudas. En algunos países están disponibles trociscos de anfotericina B y nistatina. Para el tratamiento de formas orofaríngeas no complicadas está disponible una presentación de miconazol en gel o tabletas vaginales de nistatina (las cuales deben chuparse lentamente hasta disolver, para evitar

que la saliva disminuya las concentraciones locales del fármaco) sin riesgo de efectos sistémicos debido a su poca absorción por el tracto gastrointestinal. No se recomienda combinar este medicamento con colutorios de clorhexidina debido a su efecto antagónico, lo cual los vuelve ineficientes contra los microorganismos (aunque la solución sí se puede usar para desinfectar las prótesis); también es factible prescribir itraconazol y fluconazol (combinado o no, con nistatina). Si hay sobreinfección bacteriana, una opción es combinarse con fusidato sódico de manera tópica en las comisuras labiales. La literatura reporta buenos resultados con la combinación de clotrimazol en crema al 1% y mupirocina en crema al 2% para la queilitis comisural, así como para las dermatitis periorales y, en caso de respuesta deficiente, a esta combinación se puede añadir tacrolimus al 0.1% o pimecrolimus tópicos. En todos los casos, los tratamientos deben mantenerse por un periodo no menor a cuatro semanas ya que, de lo contrario, sólo se favorecerá la resistencia fúngica. En casos complicados, con afección extensa del tracto digestivo o refractarios a fluconazol, se recomiendan posaconazol o voriconazol.

En la actualidad están bajo investigación nuevos materiales y aditivos para los polímeros con los que

se manufacturan las prótesis dentarias —tales como amonio cuaternario de quitosán, alginato de sodio, y nanopartículas de zirconio y óxido de zinc— a fin de minimizar el riesgo de colonización por estas levaduras; sin embargo, estos compuestos aún se encuentran en desarrollo y sólo forman parte del tratamiento integral. Asimismo, en los últimos años se ha evaluado la utilidad de tratamientos adicionales enfocados en la ruptura de las biopelículas formadas por especies resistentes a los antimicóticos clásicos, entre ellos lucen prometedores la miel, los probióticos a base de cepas de *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., y *Saccharomyces* spp. (que inhiben la capacidad de *Candida* para transformarse en hifas y disminuyen su virulencia mediante la producción de ácidos orgánicos como sus metabolitos primarios y mediante la interacción con los queratinocitos, mismos que aumentan su producción de péptidos antimicrobianos, protegrinas y β -defensinas con capacidad de alterar la membrana fúngica; al mismo tiempo que actúan como microbiota competitiva que revierte la disbiosis que favorece la sobrepoblación micótica), la terapia fotodinámica (TFD) con luz azul combinada con el uso de extractos vegetales como la curcumina y los aceites esenciales.

10

Capítulo

Herpes simple labial

Los virus herpes simple (VHS) tipos 1 y 2 son patógenos ubicuos que producen infecciones orolabiales y genitales, respectivamente. Pertenecen a la familia *Herpesviridae* y a la subfamilia *Alfaherpesviridae*, de la misma manera que el virus varicela zóster.

Aspectos epidemiológicos

Es una infección presente a nivel mundial. Se considera que un tercio de la población tiene capacidad de transmitir el virus cuando éste se libera. En niños menores de 10 años las infecciones herpéticas a menudo son asintomáticas y de tipo VHS-1 (hasta en 90%), mientras que la mayoría de las infecciones de tipo genital están ocasionadas por VHS-2 (entre 70 y 90% del total).

En análisis realizados a la población general, se ha encontrado que un tercio de las personas entre 20 y 40 años presenta anticuerpos séricos contra el VHS-1 y que aproximadamente 11% de individuos

está infectado con VHS-2; en revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados de 2005 a 2006 en niños mexicanos de 1 a 9 años, se encontró seropositividad de 50% entre varones y de 51% entre mujeres. Para otros grupos de edad, se encontraron seropositividades de 50.3% en mujeres de 18 a 20 años y de 46.6% en hombres de las mismas edades; 53.6% en mujeres de 21 a 25 años y 61.8% en varones de las mismas edades; así como 74.2% en mujeres mayores de 26 años y 55.6% en su contraparte masculina.

Etiopatogenia

Se trata de virus ADN de doble cadena lineal, que comparten una estructura similar y son idénticos hasta en el 74% de su secuencia de nucleótidos. El genoma viral está cubierto por una cápside icosaédrica de 125 nm, la cual está rodeada por una malla compuesta de proteínas llamada "tegumento".

Puede haber transmisión del VHS tanto durante los episodios sintomáticos como durante los perio-

dos asintomáticos de liberación del virus. El VHS-1 se excreta de manera fundamental a través de la saliva y es por este medio o por el contacto con otras secreciones contaminadas que se transmite; mientras que el VHS-2 lo hace por contacto con fluidos durante el acto sexual.

Es fundamental la integridad de los epitelios para evitar el ingreso del virus a los tejidos. La primera línea de defensa contra estos virus son los queratinocitos, que expresan numerosos patrones de reconocimiento en sus receptores que incluyen los receptores tipo *Toll* (TLR, por sus siglas en inglés), los receptores tipo *Nod* (NLR) y los receptores tipo *RIG-I* (RLR). Asimismo, producen péptidos antimicrobianos, tales como las beta-defensinas, RNAsas y péptidos de la familia S-100. Estos virus poseen una serie de 12 glicoproteínas de superficie (listadas con letras de la "A" a la "L") de las cuales, 5 han demostrado estar implicadas en el proceso de invasión y replicación (glicoproteínas B, C, D, H y L), que facilitan su ingreso a las células del organismo —tales como células epiteliales de la piel, las mucosas y las neuronas—, a las cuales acceden a través de las terminaciones nerviosas sensitivas. Esta ligadura se realiza una vez que el virus infecta los epitelios, mediante la acción de la glicoproteína D (gD), la cual se une a la nectina-1 o nectina-2, expresadas en las células del organismo en las que está presente (como las neuronas y células epiteliales).

A fin de generar suficientes copias de sí mismo, el VHS retrasa o interfiere con los mecanismos de apoptosis en las células que invade (las cuales, en condiciones normales, entrarían en un proceso de muerte celular para mantener la homeostasis y evitar el avance de la proliferación viral), manteniéndolas viables el mayor tiempo posible mediante la par-

ticipación de la glicoproteína D y la glicoproteína J, mismas que interfieren y bloquean la vía Fas–FasL mediante la estimulación de anticuerpos anti-Fas.

Manifestaciones clínicas

Sólo del 5 al 15% de infectados desarrolla manifestaciones clínicas aunque, en el caso del VHS-2, las reactivaciones son más frecuentes que con el VHS-1 y ocurren a partir de reservorios latentes en el ganglio trigémino que se precipitan por factores como exposición prolongada al sol, periodo menstrual, fiebre, padecimientos o medicaciones que condicionan inmunodepresión, infección por VIH, etc. La infección orolabial afecta sobre todo la región perioral, los labios y la boca, con lesiones en la mucosa, orofaringe y encías. En niños, la primoinfección puede presentarse como una gingivoestomatitis y en los adultos se asocia más a una faringitis y síndrome mononucleósico. Cuando son intensos, el edema, el dolor y la ulceración de la orofaringe propician disfagia y salivación. La literatura menciona las úlceras (que pueden estar rodeadas de un halo amarillento o rojizo) como la manifestación intraoral más común; seguidas de inflamación y enrojecimiento de las encías (en ocasiones, acompañadas de sangrado) y dolor faríngeo. Las manifestaciones de repetición son más frecuentes en el labio (unión de bermellón y mucosa o bermellón y piel) y con menor frecuencia en la piel perioral, mucosa nasal y mejillas.

Estas lesiones pueden ir precedidas de un pródromo de sensibilidad o parestesias y se caracterizan por el desarrollo de vesículas agrupadas, sobre una base eritematosa, variables en número, a veces



Figura 10-1. Herpes simple. **A)** Vesículas arracimadas sobre base eritematosa en piel de labio superior. **B y C)** Exulceraciones arracimadas sobre borde bermellón en el límite con el labio cutáneo.

con umbilicación y dolorosas, que en ocasiones progresan a pústulas y ulceraciones. Las lesiones pueden cursar con extensión a zonas vecinas como el ala nasal, mejilla o la región peribucal [Figura 10-1]. Se ha observado edema de la zona afectada con gran aumento de volumen en algunos casos.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico en general es clínico, sin embargo, debe distinguirse sobre todo del herpes zóster y del impétigo. También se incluyen entre los diagnósticos diferenciales a la candidosis, síndrome de Stevens-Johnson, queilitis por contacto, enfermedad de Behçet y aftas. La prueba de Tzanck demuestra célu-

las multinucleadas, correspondientes a infección por herpesvirus, aunque sólo resulta positiva en el 60% de los casos.

Generalidades terapéuticas

De manera local se aplican fomentos con té de manzanilla frío, subacetato de plomo o de aluminio (agua de Alibour), los cuales tienen efecto secante. En las fases prodrómicas es factible emplear cremas de aciclovir o penciclovir, mientras que, para las lesiones activas, recidivas frecuentes o en personas inmunodeprimidas se recomienda aciclovir, valaciclovir o famciclovir por vía sistémica (todos los antivirales anteriores son más efectivos si se inician dentro de las primeras 72 horas desde el inicio de los

pródromos). Están contraindicados los esteroides por cualquier vía.

Los medicamentos no alteran la frecuencia de las recurrencias, a menos que se consuman de ma-

nera continua, durante al menos seis meses. Cabe considerar la posibilidad de desarrollar queilitis/dermatitis por contacto, así como sobreinfección bacteriana cuando se abusa de sustancias tópicas (como “preventivos”) o por autotratamiento.

11

Capítulo

Herpes zóster oral

Es una entidad infecciosa, aguda y autolimitada que se produce por reactivación del virus de varicela zóster (VVZ) o virus herpes tipo 3 (VHH-3). Se caracteriza por la aparición repentina de lesiones en piel y mucosas que siguen el trayecto de un nervio periférico dermatomal, suele preferir las localizaciones intercostal, facial, lumbosacra y, por último, las extremidades. En adultos y ancianos potencialmente precipita una neuralgia postherpética crónica y severa.

Aspectos epidemiológicos

Presenta distribución mundial, con una seropositividad de aproximadamente 98% del total de la población. Se observa en todas las razas y muestra mayor predilección por individuos mayores de 50 años. Su incidencia y gravedad aumentan con la edad. En América del Norte, Asia y Europa se calcula una incidencia de 3 a 5 por cada 1000 personas por año, la cual aumenta a 6 a 8 personas en mayores de 60 años y alcanza hasta 8 a 12 en quienes superan 80 años.

Las personas con antecedentes de varicela primaria presentan una probabilidad de 20% de desarrollar herpes zóster a lo largo de su vida. El riesgo es mayor en individuos inmunocomprometidos —ya sea por el padecimiento de base o el tratamiento que éste conlleva— y, de manera especial, en quienes presentan deficiencias de la inmunidad celular: receptores de trasplante de médula ósea, células madre u órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, alentuzumab, rituximab, abatacept, tofacitinib y bortezumib; con linfoma de Hodgkin en tratamiento con ciclofosfamida, lupus eritematoso sistémico (sobre todo, si el paciente recibe ciclofosfamida, esteroides sistémicos, micofenolato de mofetil y azatioprina, o presenta nefritis lúpica en tratamiento con leflunomida), diabetes (13% de los afectados con herpes zóster padecen diabetes mellitus tipo 2), VIH (el herpes zóster se puede desencadenar como parte del síndrome de reconstitución inmune durante el curso del tratamiento antirretroviral), artritis reumatoide en tratamiento con leflunomida y corticosteroides, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y psoriasis en tratamiento con infliximab, ustekinumab o adalimumab;

insuficiencia renal, embarazo y deficiencias nutricionales. El herpes zóster se ha presentado en pacientes inmunosuprimidos que son sometidos a procedimientos dentales agresivos, en tanto que el riesgo de padecerlo se eleva en individuos con algún tipo de cáncer oral sometidos a radioterapia; en años recientes también se ha demostrado su aparición como consecuencia de la vacunación contra COVID-19.

La neuralgia postherpética —definida como el dolor persistente por más de 90 días después de la resolución de las manifestaciones cutáneas— es más frecuente en mujeres, con un estimado del 5 a 30% de casos de herpes zóster.

Etiopatogenia

El virus de varicela zóster (VVZ) es un virus ADN de doble cadena perteneciente a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alfaherpesviridae*, con marcado neurotropismo que, después de causar varicela, permanece en estado latente en los ganglios de las raíces dorsales de las neuronas periféricas, ganglios nerviosos craneanos y ganglios nerviosos autonómicos, a los que accede por medio de mecanismos de neurotaxis retrógrada axonal después de haber invadido los epitelios o por vía hematológica durante la fase de viremia. Su periodo de incubación oscila entre 11 y 20 días y entre 80 y 90% de los contactos domésticos adquiere la infección debido a la alta contagiosidad del virus.

El herpes zóster aparece como reactivación de la varicela, que puede ser espontánea o inducida por estrés, fiebre, radioterapia, daño tisular, inmunodepresión, etc. Durante esta infección el virus continúa replicándose en las raíces dorsales de los ganglios

nerviosos craneanos y produce una ganglionitis dolorosa, después afecta la piel a la que accede a través de los trayectos nerviosos.

Manifestaciones clínicas

Algunos autores han identificado una mayor predilección del cuadro clínico en nervios faciales en niños y en nervios intercostales en personas inmunocomprometidas, seguidos también de los dermatomas faciales y lumbares. Los pródromos incluyen prurito local, hiperestesia o parestesias, que posteriormente se convierten en dolor de tipo ardoroso o lacerante que sigue el curso del dermatoma afectado, acompañado de cefalea generalizada, así como fiebre, que en promedio dura 2 a 3 días y que es más leve en niños y pacientes jóvenes que en ancianos, fatiga, malestar general y, a veces, fobia. No obstante, 10% de los afectados no muestra pródromos.

A este grupo de síntomas le sigue la aparición de eritema e inflamación local [Figura 11-1], y posteriormente se da paso a una erupción de aspecto papular que con el tiempo evoluciona a vesículas y vesiculopústulas agrupadas en racimos que finalmente dejan exulceraciones cubiertas con costras [Figura 11-2 y 11-3], para después iniciar su fase de recuperación, autolimitándose en el periodo de 2 a 4 semanas quedando discromía residual (hiperpigmentación o hipopigmentación).

A nivel intraoral las lesiones afectan la mucosa móvil, aunque también llegan a involucrar la mucosa unida a hueso, sin cruzar la línea media y se caracterizan (al igual que en la piel) por vesículas que rápidamente se rompen y dejan lugar a úlceras y exulceraciones agrupadas, con halos eritemato-



Figura 11-1. Herpes zóster. Afcción del territorio inervado por la rama maxilar del nervio trigémino.



Figura 11-3. Edema labial con exulceraciones cubiertas de costras melicérico-sanguíneas. Se observa condición de Fordyce en el resto del borde bermellón superior.



Figura 11-2. Herpes zóster. Edema, eritema y úlceras arracimadas cubiertas de costra hemática sobre el territorio inervado por la rama maxilar del nervio trigémino. Se observa el borde bermellón superior con edema y costras melicéricas.

son irregulares, acompañadas de dolor que dificulta la deglución e incluso la apertura bucal. De manera clásica afecta el territorio inervado por un único dermatoma, sin cruzar la línea media. Algunas ocasiones, las manifestaciones son más intensas, con formación de ampollas, lesiones purpúricas, escaras y zonas de necrosis o, por otro lado, las exulceraciones se infectan por estafilococos o estreptococos, lo cual retrasa la curación y prolonga o aparenta empeorar el cuadro clínico, agregándose exudados seropurulentos a las heridas.

En esta fase quizá sea complicado diferenciar el dolor de otros cuadros clínicos similares, como migraña, cefalalgias de repetición o neuralgia del trigémino —en ocasiones la hipersensibilidad al tacto en el territorio de piel afectada es un dato orientador.

Lo habitual es que el herpes zóster oral aparezca como consecuencia de la afección de la rama maxilar (o mandibular) del nervio trigémino, aunque también puede derivar del involucro nervioso de los pares craneales IX, X y XI (glosofaríngeo, vago y accesorio), en cuyo caso se presentan odinofagia, disfagia, disgeusia, ronquera y parálisis hemifaríngea o hemilaríngea.

Complicaciones

Dependiendo de la rama del nervio trigémino involucrada, las manifestaciones pueden incluir herpes zóster oftálmico (al afectarse la primera y, en ocasiones, también la segunda rama del nervio trigémino, y que representa de 10 a 20% de los casos de herpes zóster facial), en cuyo caso, además de la neuralgia postherpética ya mencionada, quizá se presenten otras manifestaciones, que van desde conjuntivitis hasta complicaciones más graves como queratitis, iritis, queratopatía neurotrópica, necrosis retiniana aguda e incluso accidentes cerebrovasculares potencialmente fatales.

Esta afección puede anticiparse mediante la identificación del signo de Hutchinson, el cual se manifiesta por la aparición de papulovesículas en la punta nasal, (afección nasociliar con 80% de valor predictivo positivo). Otras complicaciones incluyen encefalomeningitis, síndrome de Ramsay Hunt secundario a la afección del ganglio geniculado del par craneal VII (y que se caracteriza por parálisis facial ipsilateral con lesiones en el conducto auditivo externo y también en los dos tercios anteriores del borde lingual y paladar duro [Figura 11-4], acompañadas de artralgia temporomandibular, náusea, vértigo, pérdi-



Figura 11-4. Afección del paladar con eritema y úlceras cubiertas de material fibrinoide.

da de la audición, tinnitus, vómito y nistagmo) y osteonecrosis con pérdida dentaria espontánea.

Diagnósticos diferenciales

En general, el diagnóstico se establece mediante el interrogatorio, la exploración física y la imagen clínica del cuadro con la distribución dermatomal del brote. Sin embargo, es posible confundirlo con herpes simple, eritema multiforme y lesiones por contacto. En la fase prodrómica también puede confundirse con odontalgias. La citología cutánea (conocida también como prueba de Tzanck) constituye una de las herramientas más clásicas y sencillas de realizar, en la que se pueden revelar células binucleadas o multinucleadas, balonización celular, con núcleos agrandados y degenerados.

Generalidades terapéuticas

De manera local, para tratar las vesículas y pústulas, se recomienda emplear antisépticos secantes como el agua de vegeto (subacetato de plomo), alibour o solución de Burow (sulfato de aluminio con acetato de calcio). El tratamiento recomendado en la actualidad es el valaciclovir, seguido del aciclovir y el famciclovir, por lo menos durante 10 días, para controlar la infección y acortar la evolución del cuadro. La ribavirina constituye otra opción, tanto tópica como oral. El mejor resultado y la prevención de secuelas y complicaciones se logran si la terapéutica inicia dentro de las primeras 72 horas a partir del inicio de los pródromos.

En casos graves, resistentes o en pacientes inmunocomprometidos (postrasplantados dentro de los primeros cuatro meses, individuos con enfermedad injerto contra huésped moderada a grave, individuos con alto riesgo de encefalitis o neumonitis y aquellos con herpes zóster oftálmico o con retinitis), se debe hospitalizar al enfermo y utilizar los medicamentos por vía intravenosa o considerar el uso de foscarnet o cidofovir, o adicionar inmunoglobulina antiherpética. Si existe sobreinfección bacteriana, debe brindarse tratamiento adecuado.

Como analgésicos las opciones incluyen paracetamol, tramadol (en tanto el paciente no tenga antecedentes de crisis convulsivas, ya que puede precipitarlas) u otros AINE o capsaicina en crema. También es posible utilizar antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, nortriptilina; inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como venlafaxina y duloxetina (que pueden ayudar en episodios de depresión asociados al dolor); anticonvulsivantes como carbamazepina, y otros como gabapentina y pregabalina.

En ocasiones, los esteroides son de ayuda en el momento agudo para desinflamar los trayectos nerviosos y prevenir o revertir cuadros de parálisis facial y polineuritis intracraneanas mediante sus efectos desinflamatorios, siempre administrándose a la par de los antivirales y bajo vigilancia. Cuando el dolor es insoportable, puede recurrirse a la estimulación eléctrica transcutánea, bloqueo neural o alcoholización del nervio.

Debe considerarse la aplicación de vacuna para herpes zóster en pacientes con cáncer oral en protocolo de radioterapia.

12 Hiperplasia epitelial multifocal

Capítulo

La hiperplasia epitelial multifocal (HEM) —también conocida como enfermedad de Heck— es una enfermedad local de la mucosa bucal que se caracteriza por múltiples lesiones papilomatosas causadas por el virus de papiloma humano (VPH), serotipos 13 (el más frecuente) y 32. La descripción original fue realizada por Estrada en 1956, en una población de indígenas Caramatas de Colombia, y en 1960, el mismo autor la volvió a reconocer en los indios Kátios, en el mismo país (por lo que, si le correspondiera un epónimo, debería ser con el apellido de este autor). Es poco frecuente en personas de raza blanca y se reporta de manera esporádica en Europa y África, en tanto que se observa de manera común en esquimales e indígenas de Centroamérica y Sudamérica. En pocos casos es autorresolutiva y en otros persiste por tiempo indefinido.

Aspectos epidemiológicos

Está reconocida en grupos étnicos específicos tales como esquimales e individuos de etnias indígenas

americanas de Colombia, Brasil, México, Venezuela y Guatemala, que viven en condiciones de pobreza. Asimismo, se ha señalado que la población portadora del alelo HLA-DRB1*0404 está en riesgo de desarrollar este padecimiento. Predomina en niños y adolescentes, hasta con un 97% del total de casos, con una mayor frecuencia entre los menores de 6 y los 11 años, es más común en mujeres con una relación de 2.2:1 respecto a los varones, y en estudios previos realizados en individuos del sureste de México (Yucatán) se ha encontrado que 63.3% de personas infectadas correspondió a mujeres y 36.6% a varones. Está bien documentada la presencia de varios miembros de una misma familia afectados, razón por la cual se ha considerado la presencia de un factor genético.

Etiopatogenia

Los VPH son virus ADN de doble cadena, no encapsulados, que miden 55 nm de diámetro. Su cubierta es esférica (cápside) y se compone de dos proteínas

codificadas por el mismo virus: L1, que representa la proteína estructural principal, con cerca de 95% de la proteína total del virión (responsable de la unión del virus a las células epiteliales mediante la interacción con el heparán sulfato de la superficie celular) y la proteína L2, con un porcentaje mucho menor.

Sobreviene por predisposición genética, como factores asociados se reconocen la irritación local crónica, tabaquismo/hábito de masticar tabaco, deficiencia de vitamina A, exposición a corrientes galvánicas a partir de amalgamas, condiciones de poca higiene y desnutrición. No hay comorbilidades que aumenten el riesgo de infección, sin embargo, algunos autores señalan al VIH, hipogammaglobulinemia, linfopenias, receptores de trasplante pulmonar, linfangiectasia intestinal, enfermedad de injerto contra huésped y artritis reumatoide en pacientes europeos.

La fuente de contagio más frecuente de la infección por VPH es el contacto con las lesiones, clínicas o subclínicas, que presentan los individuos afectados. El resto ocurre por medio de contacto con objetos o superficies contaminados.

Se reconocen como agentes causales los serotipos 13 y 32 del VPH (predomina el primero en el medio mexicano), ninguno de los cuales es oncogénico y, hasta la fecha, no se ha descrito transformación maligna de las lesiones en ningún caso, sin embargo, esta condición puede predisponer a sobreinfección por otros serotipos. En estudios realizados en población maya del Sureste de México (Yaxchachén) se ha identificado el VPH tanto en las lesiones como en la saliva de los individuos infectados, por lo que esto puede contribuir al contagio. Asimismo, se ha postulado que el uso compartido de utensilios (cubiertos,

vasos y cepillos dentales) entre familiares infectados y sanos, favorece la transmisión intrafamiliar.

Estos virus presentan predilección por los epitelios queratinizados y no queratinizados y las células objetivo de estos microorganismos son los queratinocitos basales, los cuales no son accesibles a estos patógenos gracias a la barrera mecánica que representan las capas celulares superiores diferenciadas, por tanto, para que exista la infección, es necesario que haya una abrasión, maceración o algún otro tipo de traumatismo que deje expuestas a las células basales.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones se asientan sobre mucosas móviles no queratinizadas como la de los carrillos, labios y la unión con el borde bermellón el labio [Figuras 12-1 y 12-2]. En la lengua afecta los bordes [Figuras 12-3 y 12-4]. Es muy ocasional que se localicen sobre la mucosa gingival o el paladar.

De acuerdo con publicaciones previas, los sitios de predilección del VPH, en orden descendente, son lengua, labio inferior, mucosa yugal, labio superior y paladar.

Se observan neoformaciones vegetantes circunscritas de aspecto papular, con superficie lisa y brillante, que en ocasiones convergen, dando un aspecto empedrado o ligeramente cerebriforme. Son del color de la mucosa, a veces blanquecinas o ligeramente rojo-rosadas. Las lesiones pueden ser escasas o abundantes [Figura 12-5] y en alrededor del 50% de los afectados interfieren con la masticación, lo que provoca autotraumatismos. Su curso es



Figura 12-1. Hiperplasia epitelial multifocal. Lesiones en bordes bermellones y mucosa de las comisuras labiales.



Figura 12-3. Lesiones vegetantes en borde lingual, labio superior y en mucosa de comisura labial.



Figura 12-2. Lesiones múltiples de aspecto vegetante en borde bermellón y mucosa de labio inferior.



Figura 12-4. Neoformaciones vegetantes en borde de la lengua que ocasionan autolesiones.



Figura 12-5. Múltiples vegetaciones en borde bermellón, comisuras labiales y bordes linguales.

benigno, permaneciendo las lesiones sin cambios, y en ocasiones siguen un curso autolimitado sin dejar secuelas funcionales ni estéticas.

Diagnósticos diferenciales

Debe establecerse diferencia con neuromas mucosos, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, verrugas orales, condilomas acuminados, papilomatosis juvenil (estos últimos son más exuberantes que la HEM) y, a diferencia de estos últimos, este padecimiento no se transmite por vía sexual, por lo que debe evitarse realizar un diagnóstico precipitado. En última instancia, si hay dudas, es pertinente realizar la tipificación viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuenciación de DNA viral o hibridación.

Generalidades terapéuticas

El tratamiento incluye imiquimod en crema, crioterapia, aplicación tópica de ácido tricloroacético, láseres de erbio, CO², colorante pulsado, podofilina al 25%, interferón beta, cauterización, retinoides orales y vitamina E con resultados variables.

13

Capítulo

Papiloma oral

Las infecciones orales y orofaríngeas por virus de papiloma humano (VPH) son primordialmente adquiridas a través de la actividad sexual, por medio de contacto oro-genital entre personas que practican sexo oral. El riesgo de contagio aumenta en función de la edad a la que se inician las prácticas sexuales (es mayor entre individuos que tienen actividad sexual más jóvenes) y del número de parejas. Otras formas de contagio incluyen el contacto boca a boca, la autoinoculación a partir de otros sitios anatómicos y la transmisión vertical al momento del nacimiento.

Aspectos epidemiológicos

Las infecciones orales por VPH están fuertemente asociadas a conductas sexuales y prácticas de riesgo entre personas con múltiples parejas. De acuerdo con publicaciones previas, los papilomas orales son más frecuentes en niños y en adultos entre la cuarta y quinta décadas de la vida. No hay asociación entre la edad de los individuos y el tipo de virus adquirido

y se ha comunicado que, entre mujeres, el riesgo de infección disminuye conforme avanza la edad, mientras que en hombres se mantiene prácticamente inmodificable a lo largo de la vida, observando la misma frecuencia en sujetos desde los 18 hasta los 77 años, según estudios previos realizados en personas de Brasil, México y Estados Unidos.

Etiopatogenia

Los VPH son algunos de los microorganismos más antiguos que existen (datados desde la era Paleozoica, de acuerdo con los registros antropológicos y de historia natural) y, a partir de entonces, han desarrollado especificidad de especie. En la actualidad se reconocen cerca de 205 serotipos clasificados en cinco géneros, los principales son los *Alfapapilomavirus*, *Betapapilomavirus* y *Gammapapilomavirus* y, de éstos, los dos primeros son los de mayor importancia clínica para los humanos.

Es un virus ADN de doble cadena, con cerca de 8000 pares de bases encapsuladas, con especial tropismo por las células de los epitelios escamosos, y penetran en ellos por medio de abrasiones o microheridas en la superficie de los tejidos.

Su ciclo vital se completa sólo en epitelios escamosos muy diferenciados. La inducción de la hiperproliferación inicia cuando el virus entra en las capas basales de dichos epitelios. El receptor que media la unión del virus con la célula no ha sido identificado plenamente, pero se sabe que existe una interacción entre el heparán sulfato, la $\alpha 6$ integrina de la capa basal y la proteína principal de la cápside L1 para dar paso a una infección eficaz. La introducción del virus ocurre por medio de un mecanismo de tipo macropinocitosis en el que interviene la actina y, una vez concretada esta unión, la proteína L2 refuerza la infección, mediando la liberación del genoma viral al interior del núcleo celular.

El ciclo vital del VPH está íntimamente ligado al ciclo de diferenciación celular de las células infectadas, de modo que la invasión de células madre producirá una infección persistente, mientras que, si ocurre a nivel de células con capacidad de proliferación más limitada, se producirá una infección más limitada.

Un componente de especial relevancia es la proteína E6 que, en combinación con otras, produce la degradación de p53, mediada por ubiquitina. Esto es importante porque p53 detiene el ciclo celular en fase G1 o induce la apoptosis de células dañadas por lo que su destrucción, facilitada por E6, retira el freno al ciclo de las células suprabasales. Otra proteína importante es la E7, la cual contribuye a este fenómeno mediante degradación de la proteína del retinoblastoma, el crecimiento anormal de las células,

alterando el ciclo celular e inhibiendo la apoptosis. Los serotipos que sobreexpresan estas proteínas son más oncogénicos.

Manifestaciones clínicas

En general, las lesiones orales causadas por estos virus se presentan como lesiones de aspecto papular o verrugoso, blandas, rosadas o blanquecinas (cuando están hiperqueratinizadas) y ligeramente elevadas. Los sitios de afección incluyen los labios, las mucosas bucal, gingival, labial, lengua, úvula y los paladares duro y blando. Las verrugas orales son una de las infecciones bucales más frecuentes en niños. Predominan en los bordes bermellones, aunque también se observan en la unión entre éstos y la mucosa interna de los labios. Se trata de lesiones de consistencia firme, papilomatosas y queratóticas con una coloración que va del rosado al blanco, dependiendo de su grado de queratinización [Figuras 13-1 y 13-2]; suelen crecer hasta alcanzar 5 a 6 mm de tamaño y a menudo son solitarias.

Otras áreas afectadas de forma común incluyen la lengua (de manera predominante el dorso), encía y paladar duro [Figura 13-3]. Los principales serotipos identificados en esta entidad son los VPH "mucosotróficos" 11 y 16, y otros que preferentemente afectan la piel, como son 1, 2, 4 y 7. En general son lesiones que pueden autolimitarse en el transcurso de los años.

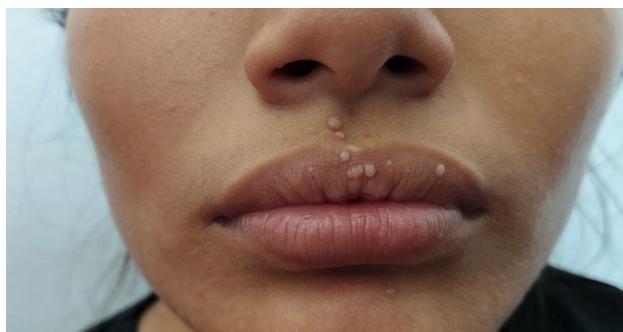
Cuando las verrugas orales se localizan a la cara interna de los labios o la mucosa oral, reciben el nombre de papilomas. Los papilomas orales son lesiones benignas que se pueden encontrar en cualquier grupo de edad y etnia; son más comunes en personas



A



B



C

Figura 13-1. A y B. Verrugas labiales. Note el aspecto más queratósico y menor número con respecto a la hiperplasia epitelial multifocal. C. Afección de borde bermellón y labio cutáneo.



Figura 13-2. Verrugas en comisura labial.



Figura 13-3. Verruga lingual.

entre los 30 y 50 años. Las ubicaciones más frecuentes son la mucosa del paladar blando, lengua, frenillo, labios (sobre todo el inferior) y úvula en adultos [Figuras 13-4 y 13-5]; mientras que en pacientes pediátricos son más comunes a nivel laríngeo. Su aspecto se asemeja a una coliflor, con crecimiento exofítico y base sésil, y su coloración depende del grado de queratinización, pasando del rosado al blanco. Por lo general son solitarios y asintomáticos. Se adquieren por contacto directo y los principales serotipos de VPH identificados son 11 y 16.

Por otra parte, los condilomas orales son lesiones suaves y muy exofíticas, de aspecto blando y sésil, incluso acuminadas [Figura 13-6]. Predominan en lengua, labios, paladar y piso de la boca; se caracterizan por vegetaciones de aspecto nodular, rosadas y hasta pediculadas con aspecto de coliflor. La ruta más común de transmisión es el contacto



Figura 13-4. Papiloma oral en mucosa de labio superior.



Figura 13-5. Papilomas linguales.



Figura 13-6. Papiloma oral. Lesión de aspecto sésil en paladar.

sexual, con un 50% de probabilidades de contagio en personas que practican sexo oral, o en ocasiones por autoinoculación. Los principales serotipos de VPH identificados son 6, 11 y 16.

En pacientes positivos a infección por VIH, los serotipos detectados pueden variar, de modo que se ha encontrado infección por VPH 7, 71, 72 y 73; el riesgo de contagio es mayor en esta población, tanto cuando se encuentra deprimida la inmunidad celular, como durante la instalación de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por sus siglas en inglés), de manera que constituye un epifenómeno del síndrome de reconstitución inmune, con reactivación de probables infecciones latentes.

En algunos casos hay infecciones asintomáticas y subclínicas, documentándose una proporción entre 1.5 y 4.5%. Incluso, algunos reportes han documentado una prevalencia mayor de esta modalidad

en hombres que en mujeres con cifras de 11 y 3.7%, respectivamente.

Complicaciones

El genotipo 16 del VPH se ha asociado a lesiones mucosas orales y orofaríngeas más persistentes. Asimismo, se ha especulado que los fondos de saco gingivales quizá fungen como “zonas reservorio” en las infecciones prolongadas, esto debido al constante trauma y estado inflamatorio subclínico al que cotidianamente se someten, lo cual mantendría siem-

Tabla 13-1. Diferencias entre hiperplasia epitelial multifocal (HEM), papiloma oral y condiloma oral.

HEM	Papiloma oral	Condiloma oral
Serotipos virales asociados: 13 y 32	Serotipos virales asociados: 11 y 16	Serotipos asociados: 6, 11 y 16
Factores de riesgo: Genética Irritación local crónica Tabaquismo Desnutrición Pobre higiene Uso de utensilios contaminados	Factores de riesgo: Contacto bucogenital Promiscuidad Contacto con el canal del parto (lesiones orofaríngeas)	Factores de riesgo: Contacto bucogenital Promiscuidad
Topografía: Labios, carrillos, bordes linguales (mucosa móvil)	Topografía: Bordes bermellones, mucosa bucal, gingival, úvula, lengua y paladar blando y duro	Topografía: Lengua, labios, paladar y piso de la boca
Aspecto: Vegetaciones con superficie lisa y brillante, del color de la mucosa. En ocasiones dan un aspecto empedrado cerebriforme	Aspecto: Lesiones papilomatosas, blandas o firmes, rosadas o blanquecinas, dependiendo de su grado de queratinización	Aspecto: Lesiones sésiles o pediculadas, rosadas y con aspecto de coliflor
Potencial oncogénico: Nulo	Potencial oncogénico: Serotipo 11 es infrecuente, serotipo 16 es altamente cancerizable	Potencial oncogénico: Serotipo 6 raro, 11 es infrecuente, serotipo 16 es altamente cancerizable
Tratamiento: Criocirugía, imiquimod 5%, resección quirúrgica, ácido tricloroacético	Tratamiento: Resección quirúrgica, electrocauterización, criocirugía	Tratamiento: Resección quirúrgica, electrocauterización, criocirugía, ablación con láser

pre en recambio elevado esta zona del epitelio, con constantes liberaciones de partículas virales.

Aproximadamente 20% de los cánceres orales y 60 a 80% del cáncer orofaríngeo está asociado a infección por VPH. Los serotipos oncogénicos identificados son 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 57; cabe señalar que el tabaquismo es el factor de riesgo y progresión tumoral asociado con más frecuencia (80%). La papilomatosis oral florida o tumor de Ackerman, es un carcinoma verrugoso de la mucosa oral o sinusal asociado a los serotipos 6, 11 y con menor frecuencia 16 y 18 del VPH, cuyo tratamiento es la resección quirúrgica seguida de radioterapia.

Diagnósticos diferenciales

Las verrugas y los papilomas orales se asemejan entre sí y a las lesiones de la hiperplasia epitelial multifocal (HEM) [Tabla 13-1].

Las muestras para confirmar la infección y los serotipos virales se obtienen a partir de hisopados de la mucosa, lavados orales o biopsias de tejido. Se pueden realizar detección de proteínas virales, estudios de biología molecular como reacción en cadena de polimerasa (PCR) o detección de anticuerpos antivirales en suero. Asimismo, es posible realizar la detección de proteínas virales E6 y E7 a partir de saliva, la cual es sometida a estudios de PCR.

Generalidades terapéuticas

Las opciones terapéuticas incluyen crioterapia, electrocirugía, remoción quirúrgica, aplicación de ácido tricloroacético y destrucción por medio de láser. En labios, otra opción es el uso de imiquimod en crema. Debe tomarse en cuenta que quizá haya recurrencias después de las extirpaciones quirúrgicas debido a que, en ocasiones, el tejido circundante de aspecto normal funge como reservorio de partículas virales.

SECCIÓN V. QUEILITIS COMO PARTE DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y AUTOINMUNES

14

Capítulo

Liquen plano oral

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria de la piel y las mucosas, de origen idiopático, que se caracteriza por la aparición de pápulas violáceas aplanadas y pruriginosas que con mayor medida afectan las extremidades. Aunque su fisiopatogenia no se ha dilucidado por completo, se han reconocido a otras enfermedades como asociadas, así como infecciones virales, padecimientos autoinmunes, medicaciones, vacunas y materiales de restauración dental.

Aspectos epidemiológicos

Su incidencia varía de acuerdo con el área geográfica estudiada, pero en promedio se calcula que el liquen plano cutáneo lo padece alrededor de 0.5 a 2% de la población adulta en general, mientras que las le-

siones orales se han observado con una proporción entre 2 y 5%. Hasta el momento no se ha encontrado alguna predisposición racial específica y el comienzo de las lesiones es preferente entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, un promedio de 52 años, con predominio en mujeres en una relación aproximada de 2:1.

Etiopatogenia

No se conoce por completo, pero se ha probado que existe un daño autoinmunitario mediado por linfocitos T frente a queratinocitos basales que expresan autoantígenos alterados en su superficie, quizá modificados por la exposición a antígenos virales (hepatitis C y B, vacunación contra hepatitis B y virus

de herpes simple tipo 6, aunque este último sólo se ha reconocido en 23% de muestras de tejido), fármacos (tales como los AINE, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], beta bloqueadores, antimaláricos, penicilamina y antirretrovirales) o alérgenos de contacto. Sin embargo, no todos los pacientes a los que se les ha realizado sustitución de materiales en las restauraciones han mejorado, por lo que no es categórica esta asociación, pero es posible que haya alguna participación del metal que se introduce a través de la mucosa traumatizada durante el procedimiento.

También se han descrito otros factores asociados, entre los que se mencionan traumatismo electroquímico o mecánico, estrés psicológico, desnutrición, alteraciones endocrinas, alteraciones glandulares salivales, sobrecarga de trabajo a la mucosa bucal, alteraciones inmunitarias, psiquiátricas (ansiedad y estrés, sin que esto sea concluyente) y predisposición genética.

Otra de las hipótesis sugiere la aparición de una respuesta inmune contra un autoantígeno desencadenado por alguna neoplasia subyacente, tal como ocurre en los casos de pénfigo paraneoplásico, como respuesta a antígenos tumorales, que dan lugar a la generación de linfocitos T autorreactivos que reaccionarían de forma cruzada contra los antígenos expresados en queratinocitos.

Algunos autores han encontrado que en la saliva y suero de los pacientes que padecen liquen plano oral, los niveles de antioxidantes naturales que la saliva contiene (ácido úrico, ácido ascórbico y glutatión) están disminuidos, por lo cual su capacidad defensiva es reducida en comparación con sujetos sanos.

Una vez que los queratinocitos se convierten en el blanco inmune de los linfocitos T (T CD8+ y CD4+) autorreactivos, éstos probablemente sean destruidos por el enlace cruzado del receptor Fas expresado en su superficie, con su ligando FasL, el cual es expresado por los linfocitos T CD8 y quizá también por las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). También es probable que se produzcan grandes cantidades de interferón gamma (IFN- γ) y linfotoxina- α (también conocida como factor de necrosis tumoral β [TNF- β]), y al activarse, aumenten la producción de proteínas asociadas con la apoptosis como Fas. Los depósitos de material hialino secundarios a la degradación de la membrana basal epitelial que se depositan en la dermis papilar se convierten en los llamados cuerpos de Civatte (altamente orientadores en la histología) y que expresan positividad a queratina 17+, la cual puede servir como biomarcador.

Manifestaciones clínicas

El liquen plano puede afectar la mucosa en alrededor de 75% de los pacientes que presentan lesiones cutáneas, y aproximadamente entre 10 y 20% de los pacientes con lesiones exclusivamente orales, desarrollará pápulas en la piel. La literatura señala también que la afección bucal quizá sea la única manifestación de la enfermedad hasta en 25% de los casos.

Desde el punto de vista clínico se reconocen las siguientes formas de la enfermedad: erosiva, ampollosa, atrófica, reticular, pigmentada, papular y en placas [Figura 14-1].

La forma más común es la de patrón reticular, que se caracteriza por líneas blanquecinas ligeras.



Figura 14-1. Lique plano oral en placas.



Figura 14-2. Lesiones reticuladas en mucosa de carrillos.

mente elevadas y con patrón en forma de lazos, con cortas espículas radiadas (estrías de Wickham), se localiza de manera más frecuente en la mucosa bucal y a menudo es bilateral y simétrico [Figuras 14-2 y 14-3].

La segunda forma en frecuencia es la erosiva, que se observa más a menudo en el labio inferior, con un aspecto eritematoso, erosionado o ulcerado e inflamatorio [Figura 14-4].

Cuando afecta sólo las encías, lo hace en 10% y se observa como una gingivitis descamativa. El resto de las formas clínicas presenta lesiones rodeadas de bordes hiperqueratósicos, sugestivos de gran daño epitelial, acompañadas de sensaciones dolorosas y de ardor que pueden llegar a interferir con la alimentación, el habla, e incluso la deglución. Se han observado presentaciones clínicas con lesiones combinadas [Figuras 14-5 a 14-8].



Figura 14-3. Lesiones reticuladas en fondo de saco gingival.



Figura 14-4. Liquen plano oral. Lesiones erosivas y ulceradas de predominio en labio inferior.



Figura 14-6. Lesiones erosivas en encía palatina.



Figura 14-5. Lesiones erosivas en borde bermellón superior con afección a dorso y bordes de lengua.



Figura 14-7. Lesiones erosivas linguales de aspecto atrófico.



Figura 14-8. Lesiones erosivas y placas blanquecinas en dorso lingual.

Las lesiones atróficas, erosivas y ampollosas se asocian con molestias de intensidad variable, desde leves, hasta dolor intenso. Por su parte, las lesiones en placas son más frecuentes en personas que fuman tabaco. El riesgo de transformación maligna de estas lesiones oscila entre 0.4 y 12.5%, y está más relacionada a las formas erosiva y atrófica.

Es posible que haya asociaciones con otras enfermedades, por ejemplo, alopecia areata, dermatomiositis, liquen escleroso y atrófico, morfea, miastenia *gravis*, cirrosis biliar primaria, colitis ulcerativa o vitíligo.

Diagnósticos diferenciales

Entre las afecciones inflamatorias que entran en el diagnóstico diferencial se encuentran el lupus eritematoso sistémico (LES), el liquen escleroso, las erupciones liquenoides a fármacos, pénfigo paraneoplásico y leucoplaquia proliferativa verrugosa.

Generalidades terapéuticas

El principal tratamiento es a base de corticosteroides tópicos, aunque también es posible emplearlos de forma sistémica si el padecimiento es diseminado a piel o recurrir a otras medicaciones, como inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), micofenolato de mofetilo, azatioprina, retinoides, dapsona e hidroxiclороquina en casos recalcitrantes. Incluso en algunos casos se han aplicado de manera intralesional ante cuadros repetitivos con buenas tasas de éxito.

Otros compuestos que pueden servir como adyuvantes en la terapéutica son los suplementos con vitaminas A, E y C, los cuales pueden funcionar como antioxidantes, disminuyendo el estrés celular al bloquear la peroxidación de las membranas.

Por último, en los casos en que se demuestre una deficiencia nutricional o vitamínica, los compuestos con hierro, ácido fólico o el complejo B por vía oral, suelen ser de ayuda.

15

Capítulo

Pénfigo

El término “pénfigo”, proviene del vocablo griego *Pemphix*, que significa “ampolla” o “burbuja” y describe a un grupo de dermatosis que se caracterizan precisamente por este tipo de lesión elemental, como resultado de la agresión autoinmune contra la superficie de los queratinocitos.

El pénfigo se categoriza en tres variantes: vulgar, foliáceo y paraneoplásico.

Aspectos epidemiológicos

Aunque no es frecuente, es la más representativa de todas las enfermedades ampollas, se estima una frecuencia de 0.5 a 3.2 casos por cada 100 000 habitantes, con predominio en el sexo femenino con una relación de 1.5:1 y en edades entre los 40 y 60 años. Aproximadamente 12.6% se observa en menores de 30 años (sobre todo en Medio Oriente y Brasil). Afecta a cualquier raza, sin embargo, la predilección es muy superior en personas de origen judío. Además

de lo anterior, algunos autores han identificado mayor frecuencia del pénfigo foliáceo en Sudamérica (Brasil y países vecinos) y Norte de África, incluso con áreas endémicas del mismo, y mayor frecuencia en adultos jóvenes, quizá debido a variaciones genéticas, ambientales y hormonales. Respecto al pénfigo paraneoplásico, se estima que corresponde a 3 a 5% del total, con una edad de presentación que va de los 45 a los 70 años. Los procesos neoplásicos a los que se asocia pueden ser benignos (en el caso de niños) o malignos, los principales entre ellos son el linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman, timoma, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de Hodgkin, gammopatías monoclonales, cáncer gástrico, entre otras.

Etiopatogenia

No existen factores de riesgo asociados al pénfigo vulgar (excepto la variante paraneoplásica), pero en años recientes se ha comunicado una mayor

frecuencia de condiciones clínicas subyacentes en pacientes con esta enfermedad, como anomalías endocrinas, infecciones, procesos autoinmunes, padecimientos cardiovasculares y hematológicos, y trastornos neuropsiquiátricos. El rasgo fisiopatogénico distintivo es el hallazgo de autoanticuerpos de tipo IgG que inducen la pérdida de cohesión entre los queratinocitos.

Los antígenos contra los cuales se dirigen los anticuerpos IgG son las desmogleínas de tipo 1 y 3; principales unidades de adherencia de los epitelios escamosos. Ambas moléculas forman parte de la familia del supergén cadherina. Las desmogleínas (Dsg) tienen tres isoformas, de la 1 a la 3. La expresión de las Dsg1 y 3 se restringe básicamente a los epitelios escamosos estratificados, que es en donde se forman las ampollas en el pénfigo (la Dsg2 se expresa en todos los tejidos que poseen desmosomas, incluidos epitelios simples e incluso el miocardio).

Por su parte, los anticuerpos dirigidos contra estos componentes son de tipo IgG (subclase 4, que no activa complemento), que reconocen los dominios extracelulares de las desmogleínas y, en el caso de la Dsg3, provocan acantólisis suprabasal, característica del pénfigo vulgar, mientras que si lo hace contra la Dsg1 (en capas más superficiales de la epidermis), el cuadro clínico es pénfigo foliáceo.

Asimismo, cada variante clínica de pénfigo presenta un patrón específico de desmogleínas, de modo que los pacientes con pénfigo foliáceo y cutáneo presentan anticuerpos anti-desmogleína 1, aquellos con pénfigo vulgar de tipo mucoso tienen anticuerpos anti-desmogleína 3, y quienes están afectados por el tipo mucocutáneo manifiestan anticuerpos anti-desmogleínas 3 y 1.

Esto reviste importancia porque los pacientes con pénfigo vulgar con frecuencia desarrollarán lesiones orales, mientras que el involucro mucoso es raro en quienes presentan pénfigo foliáceo.

Algunos de los primeros sólo presentan lesiones orales, mientras que en otros existen lesiones mucosas y cutáneas extensas.

A su vez, el pénfigo vulgar se clasifica en tres subgrupos:

- a) Tipo mucoso dominante
- b) Tipo mucocutáneo, con ampollas y erosiones cutáneas extensas
- c) Tipo cutáneo

En el caso del pénfigo paraneoplásico, los antígenos contra los que se dirigen los autoanticuerpos son las desmoplaquinas I y II, así como otras moléculas de adhesión intercelular tales como el antígeno 1 del pénfigoide ampolloso, envoplaquina, periplaquina y las desmogleínas ya mencionadas. Asimismo, se ha observado autorreactividad inmune indirecta por parte de las células que atacan a la neoplasia subyacente, e incluyen células NK, macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+ citotóxicos, con producción de altos niveles de interferón gamma ($IFN\gamma$), factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interleucina 6 (IL-6) autorreactiva. En resumen, todos los miembros de la familia de las plaquinas y además las desmogleínas, son los objetivos inmunitarios en esta variante, lo cual podría explicar la refractariedad al tratamiento en las lesiones orales.

Por último, en las zonas de Brasil en donde se presenta el pénfigo foliáceo (Mato Grosso do Sul), se cree que existe una reactividad inmune cruzada contra la desmogleína 1, secundaria a la inoculación de la saliva de la mosca de arena *Lutzomia longipalpis* y su respectivo antígeno LJM11.

Manifestaciones clínicas

De manera fundamental, las manifestaciones cutáneas del pénfigo se caracterizan por ampollas flácidas con techos delgados y de tamaños variables en cualquier zona de la superficie corporal, pero es más frecuente observar erosiones de base eritematosa como resultado de la ruptura de estas ampollas.

Asimismo, gran parte de los pacientes con pénfigo vulgar sufren erosiones de gravedad variable en la mucosa bucal, la cual se ve involucrada en 80 a 90% del total de casos, inclusive, siendo esta topografía como la zona de afección inicial, entre 50 a 70% de estos enfermos, quedando como única manifestación del padecimiento.

En la exploración física se observan erosiones dolorosas, extensas y dispersas en cualquier zona de la cavidad oral [Figura 15-1]. Los sitios de predilección son las mucosas bucal, labial, palatina, gingival y la lengua, en tanto que las lesiones tienen tamaños variables, con bordes irregulares mal definidos [Figura 15-2]; cuando son extensas y muy dolorosas, pueden interferir con la ingesta de alimentos tanto sólidos como líquidos, lo que propicia desnutrición y pérdida de peso en casos crónicos.

El daño puede extenderse hacia afuera, al borde bermellón de los labios, y producir gruesas costras hemorrágicas con fisuras [Figuras 15-3A y B a 15-5].

La afección de las encías se manifiesta como una gingivitis descamativa [Figuras 15-6 y 15-7], y se observa hasta en la cuarta parte de los casos, mientras que la diseminación hacia la garganta puede provocar ronquera con dificultad para la deglución. En ocasiones el esófago también se ve involucrado, con desprendimiento de su capa protectora.



Figura 15-1. Pénfigo vulgar. Erosiones labiales y gingivales extensas cubiertas de costras melicéricas.



Figura 15-2. Inflamación y exulceración labial extensa con costras melicéricas y lesiones en bordes linguales.



A



B

Figura 15-3. A) Pénfigo seborreico. Afección del borde bermellón inferior con inflamación y exulceración cubierta de costra melicérica. B) Exulceraciones en el borde y cara ventral de la lengua.

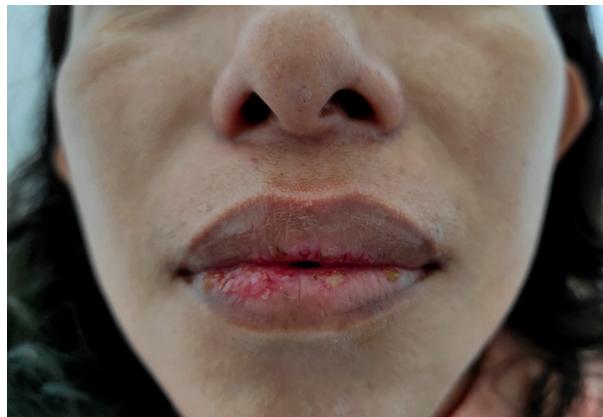


Figura 15-4. Lesiones iniciales de pénfigo a nivel oral. Exulceraciones cubiertas parcialmente de costra hematome-licérica.



Figura 15-5. Inflamación, exulceración extensa y costras melicéricas en ambos bordes bermellones. Se observa afección discreta en piel de labio superior.



Figura 15-6. Gingivitis descamativa intensa secundaria a pénfigo vulgar.



Figura 15-7. Gingivitis descamativa en fondo de saco con exulceraciones.

En el caso de la variante paraneoplásica, la clínica se caracteriza por la presencia de erosiones que afectan de manera primordial los bordes bermellones y los bordes laterales de la lengua, sumamente dolorosas y costrosas que recuerdan a las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson y refractarias al tratamiento habitual, y en varias ocasiones, además de la boca, también están involucradas otras superficies mucosas.

Existe una variante de pénfigo llamada pénfigo seborreico, la cual genera erosiones extensas, superficiales y costrosas en áreas seborreicas, de manera predominante en la cara (a lo que debe su nombre).

Diagnósticos diferenciales

Estos tipos de pénfigo son más difíciles de esclarecer cuando sólo se presentan lesiones orales, a diferencia de cuando el pénfigo también va acompañado de manifestaciones cutáneas. Debe distinguirse de la estomatitis herpética aguda, estomatitis aftosa, liquen plano erosivo (cuando las lesiones son más discretas o tempranas), eritema multiforme, liquen plano ampolloso, afección mucosa en lupus eritematoso sistémico, penfigoide cicatricial y, en algunos casos, hasta con glositis/estomatitis por *Candida*.

Generalidades terapéuticas

El objetivo del tratamiento se divide en forma secuencial de la siguiente manera: 1) detener la formación de nuevas ampollas, 2) favorecer la recuperación de los epitelios dañados y 3) evitar la aparición de nuevas lesiones con una dosis de mantenimiento

mínima. El tratamiento de primera línea consiste en prescribir corticosteroides sistémicos, como la prednisona y los inmunomoduladores, y entre éstos, las opciones iniciales preferidas son la azatioprina y el micofenolato de mofetilo que, además, ahorran dosis de esteroides. No obstante, debe considerarse cada caso en particular y evaluar el contexto clínico y posibles comorbilidades del paciente antes de prescribirlos. Alternativas adicionales incluyen metotrexato, ciclofosfamida, rituximab e inmunoglobulinas. Otros con menor evidencia son la dapsona y la ciclosporina. Si hay lesiones orales se emplean esteroides tópicos potentes, como geles o ungüentos de clobetasol y, si hay riesgo o sospecha de infección, puede agregarse clorhexidina (colutorio/gel).

Los mismos tratamientos se emplean en el pénfigo paraneoplásico, pero la respuesta es menos

satisfactoria a nivel oral. En estos casos, la combinación de plasmaféresis e inmunoglobulinas ha mostrado beneficio. Sin embargo, el tratamiento de la neoplasia de base resolverá las manifestaciones. A pesar de ello, son pocos los casos reportados y no existe una guía de tratamiento para estos pacientes. En muchos casos, estos fallecen por complicaciones como sepsis, insuficiencia respiratoria o debido a la misma neoplasia subyacente.

Los esteroides a dosis elevadas deben mantenerse hasta que se observe una reepitelización de las áreas dañadas y ausencia de nuevas ampollas o exulceraciones durante por lo menos dos semanas. Las lesiones mucosas, incluida la boca, tardan en recuperarse más que las lesiones en piel. Llegado este punto, las dosis deben reducirse de manera gradual y lentamente para evitar rebotes.

16

Capítulo

Penfigoide ampoloso

Es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria, caracterizada por la aparición de ampollas tensas y grandes que van precedidas por lesiones urticariales pruriginosas y diseminadas. Es el padecimiento ampoloso subepidérmico más frecuente de la piel. La respuesta inflamatoria está generada por eosinófilos, inmunoglobulina G (IgG) y la fracción 3 del complemento, que se dirigen contra la zona de la membrana basal.

Aspectos epidemiológicos

No existe predilección por alguna etnia ni sexo, pero sí hay predominio en individuos mayores de 60 años, e incrementa conforme avanza la edad; aunque hay casos en adultos jóvenes e incluso en edades pediátricas. Las lesiones orales se presentan con una frecuencia de 10 a 20% del total de casos.

Etiopatogenia

Los antígenos blanco de los autoanticuerpos en los pacientes son dos componentes de las hemidesmosomas, que son complejos de adhesión que promueven la unión epitelio-estroma en los epitelios estratificados complejos, como la piel y las membranas mucosas.

Estos componentes son los antígenos del penfigoide ampoloso tipo 2 (también conocido como BP180, BPAg2 o colágeno VII) y el antígeno de penfigoide ampoloso 1 (llamado también BP230 o BPAg1).

Los pacientes con esta enfermedad desarrollan una respuesta autorreactiva en la que participan linfocitos T contra BP180, lo cual también puede estimular la producción de anticuerpos anti BP180 por parte de las células B. Los autoanticuerpos identificados son de tipo IgG4, IgE específica contra el

dominio intracelular del BP180 (sin que hasta la fecha se conozca con precisión el papel que esta inmunoglobulina desempeña en la enfermedad pero que, a la fecha, se presume participa en la fase urticariforme inicial) y, en menor medida, de tipo IgA.

No se conoce el mecanismo por el que esta respuesta aberrante se desencadena, pero se han señalado factores predisponentes y detonantes que podrían alterar la antigenicidad en los queratinocitos y activar los mecanismos autoinmunes que provocan la formación de ampollas [Tabla 16-1].

De entre los mencionados en la Tabla 16-1, cobran relevancia las medicaciones ya que, al predominar el penfigoide en personas adultas mayores, y dado que ellas suelen consumir una mayor cantidad de medicamentos, la asociación es más marcada; a la vez, puesto que estos grupos de fármacos son sustancias de bajo peso molecular, pueden unirse de manera no covalente con receptores de superficie en los linfocitos e inducir una respuesta inmune.

Al ligarse los autoanticuerpos a sus antígenos destinatarios, se sucede una cascada de fenómenos inmunitarios que deriva en la formación de ampollas subepidérmicas y que incluyen la activación del complemento, refuerzo de células inflamatorias (eosinófilos y neutrófilos), liberación de varias quimiocinas y proteasas, como una matriz de metaloproteínasa-9 y elastasa neutrofílica.

Estas proteasas degradan por proteólisis a varias proteínas de matriz extracelulares, entre ellas el BP180, mientras que los eosinófilos infiltrados están implicados en forma significativa en los daños tisulares por la liberación de proteasas y mediadores proinflamatorios como Interleucina (IL-5) y eotaxina.

Manifestaciones clínicas

El penfigoide ampolloso, a su vez, se clasifica en dos variantes con subtipos clínicos:

- a) Penfigoide ampollar, que se subdivide en generalizado, localizado (circunscrito), polimorfo, vegetante y nodular.
- b) Penfigoide cicatricial: mucocutáneo y cutáneo.

Es en esta última categoría (penfigoide mucocutáneo) en la que se observa una mayor afección mucosa con respecto a la piel, la mucosa oral es la más frecuentemente afectada (85% de afección en boca de manera particular y 25 a 30% de afección en piel), con grados de severidad altamente variables. Su aparición predomina en adultos maduros.

A nivel cutáneo las lesiones inician como placas urticariformes o de aspecto eczematoso que se localizan de preferencia en tronco y pliegues de flexión de las extremidades y posteriormente, sobre éstas, se producen ampollas tensas.

Las manifestaciones bucales pueden observarse en cualquier zona de la mucosa oral. El sitio de predilección es el epitelio gingival (hasta 80%), y en ocasiones representa el sitio de inicio del padecimiento. Se observa una gingivitis descamativa con eritema, ya sea en parches o de forma difusa [Figura 16-1]. Rara vez hay ampollas tensas de contenido seroso o hemorrágico, lo más común es que se rompan debido al trauma mecánico, lo que deja erosiones o ulceraciones irregulares de tamaños variables rodeadas de halos eritematosos.

En ocasiones cursa de manera intermitente, con mejoras parciales y exacerbaciones periódicas, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico. La sintomato-

Tabla 16-1. Factores asociados a la aparición de lesiones de penfigoide ampoloso

Fármacos	AINE Beta-bloqueadores Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) Inhibidores de la dipeptidil-dipeptidasa (linagliptina y sitagliptina, entre otros) Antibióticos Diuréticos Neurolépticos Inhibidores del factor de necrosis tumoral α
Factores físicos	Trauma local/cirugías Radiaciones UV Radioterapia Calor Quemaduras térmicas o eléctricas Terapia fotodinámica Fototerapia Picaduras de insectos
Vacunas	Influenza
Infecciones virales	Virus herpes 6 Virus herpes 8 Herpes zóster Citomegalovirus Epstein Barr Hepatitis B Hepatitis C <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Helicobacter pylori</i> Escabiasis
Trasplantes	
Dieta	Huevo Alimentos con residuos de níquel



Figura 16-1. Penfigoide. Gingivitis descamativa con afección de la mucosa del labio superior.

logía acompañante a veces implica dolor, ardor, disfagia, ronquera, mal aliento, sangrado o esfacelación mucosa y dificultad para la deglución en grados variables. Otras áreas de daño comunes son la mucosa bucal (58%), el paladar (26%), y con menos frecuencia se afectan la lengua, labios, encía palatina y encía lingual. En labios llega a observarse eritema, erosiones y descamación [Figura 16-2], mientras que en la lengua se manifiesta como erosiones en los bordes laterales y, con menos frecuencia, en la cara ventral.

En general, las lesiones en mucosas tienden a sanar con cicatrices retráctiles que pueden dejar secuelas que impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes, a excepción de las que aparecen en la boca (aunque se ha comunicado la adherencia de la úvula a las fosas tonsilares y de la lengua al piso de la boca).



Figura 16-2. Gingivitis descamativa y collarettes descamativos en borde bermellón y mucosa labial inferior.

Diagnósticos diferenciales

Cuando se ven afectados la mucosa bucal y gingival y los labios, simula a las lesiones causadas por el

liquen plano (incluso si sólo se observan cicatrices) y del pénfigo vulgar.

Generalidades terapéuticas

Las alternativas que constituyen la primera línea de tratamiento son los esteroides potentes tópicos (que en muchas ocasiones bastan para resolver las manifestaciones mucosas), intralesionales o sistémicos, como la prednisona, combinada con dapsona en caso de afección oral intensa o con ciclofosfamida en caso de lesiones oculares. Otras alternativas incluyen azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, metotrexato e incluso talidomida. Se ha documentado el uso combinado de minociclina con nicotinamida en casos de contraindicación absoluta del uso de esteroides sistémicos. En algunas comunicaciones se han observado buenos resultados con el uso de tacrolimus tópico.

17

Capítulo

Lesiones orales del lupus discoide

El lupus eritematoso es la enfermedad prototipo de las entidades autoinmunes y es la más común de los padecimientos de tejido conectivo, llamados también colagenopatías; presenta diversas variantes clínicas y hay dos formas clínicas principales: lupus eritematoso sistémico (LES) y lupus cutáneo crónico, llamado también lupus discoide (LED) o lupus crónico fijo.

Aspectos epidemiológicos

El lupus discoide es una enfermedad que se observa más a menudo en mujeres, con una relación de 4:1 respecto a los varones y una predominancia entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, mientras que la edad de presentación de las manifestaciones en la boca oscila entre los 39 y los 41 años.

Etiopatogenia

No es del todo claro el origen de esta enfermedad, pero existen factores predisponentes. También pue-

den contribuir a detonarla factores como las radiaciones solares, fármacos, hormonas e infecciones virales, y el estrés, en personas con predisposición genética.

Algunos autores sugieren que después de la exposición a la radiación o al estrés, se induce la producción de proteínas de choque térmico que actúan como blanco inmune de las células T, con la posterior citotoxicidad hacia las epidérmicas.

Manifestaciones clínicas

El lupus discoide es una variante de lupus que suele restringirse a la piel y a las mucosas, sin afectar otros órganos, y se presenta con afección preponderante de las áreas de piel expuestas a la luz solar, de hecho, hasta 85% de los enfermos presentan manifestaciones limitadas a las mejillas y dorso nasal, en “alas de mariposa” [Figura 17-1], labios, pabellones auriculares y piel cabelluda; las lesiones en la cavidad oral en realidad son poco comunes y poco evidentes, aunque en la literatura se señalan hasta en 15% de



Figura 17-1. Eritema malar en “alas de mariposa” con inflamación leve del borde bermellón inferior y discreta afección de la unión del bermellón con la piel del labio superior.

los pacientes, y pueden ocurrir de manera previa, de manera simultánea o incluso posterior a las lesiones cutáneas —esto último es lo más habitual (71.42% del total de casos)—. Por otra parte, las lesiones que sólo afectan la mucosa bucal sin involucro de la piel se observan en aproximadamente 9.52%, de acuerdo con publicaciones previas.

Las áreas que resultan afectadas de manera más común, en orden de frecuencia, son mucosa labial, borde bermellón de los labios, mucosa bucal y encías. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de pápulas blanquecinas sobre un fondo eritematoso que conforman placas que presentan bordes con estrías radiadas y telangiectasias periféricas en la mucosa. En los labios (casi siempre el inferior) se aprecia una queilitis difusa con lesiones eritematosas (en ocasiones atróficas), descamativas y costrosas, o con exulceraciones y erosiones que pueden cursar de manera concomitante con lesiones en la mucosa bucal [Figura 17-2]. Otras presentaciones clínicas incluyen úlceras y áreas eri-



Figura 17-2. Inflamación y exulceraciones labiales, gingivales y palatinas.

tematosas. Existe un pequeño porcentaje de riesgo de desarrollar cáncer labial.

Diagnósticos diferenciales

Debe distinguirse del lupus eritematoso sistémico, liquen plano, leucoplasias, lesiones liquenoides, queilitis de contacto, queilitis actínica y carcinoma epidermoide.

Generalidades terapéuticas

Se emplean los corticoides tópicos potentes, como la betametasona o el clobetasol, en algunos casos bastan los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus. Otras alternativas incluyen la criocirugía o escisión quirúrgica en lesiones muy localizadas.

SECCIÓN VI. QUEILITIS ASOCIADAS A RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

18

Capítulo

Efectos de la radiación ultravioleta

El Sol emite radiaciones ultravioletas (RUV) como parte del espectro electromagnético, las RUV se clasifican de forma arbitraria en tres categorías: 1) radiación ultravioleta A (UVA), con una longitud de onda de 315 a 400 nm (que a su vez se subdivide en UVA1, de 340 a 400 nm, y UVA2, de 315 a 340 nm); 2) radiación ultravioleta B (UVB), de 290 a 315 nm y 3) radiación ultravioleta C (UVC), de 200 a 290 nm y casi inexistente a nivel de la superficie terrestre. Alrededor de 95% de las radiaciones recibidas pertenecen a la UVA.

La radiación UVA que se recibe en la piel es capaz de alcanzar hasta la dermis profunda, mientras que la radiación UVB es casi absorbida en su totalidad por la epidermis y en una pequeña porción alcanza la dermis superficial. Por último, la radiación UVC, si llega a alcanzar la superficie terrestre, es absorbida o reflejada en el estrato córneo de la piel.

La porción de luz ultravioleta que se absorbe por biomoléculas es capaz de activar respuestas fotoquímicas y fotobiológicas. A estas moléculas capaces de absorber y responder a estos estímulos, se les conoce como cromóforos.

La RUV tiene tanto efectos agudos como a largo plazo, afectando al sistema inmune de la piel, tanto con respuestas proinflamatorias como antiinflamatorias, pero también daña el ADN de las células mediante la formación de dímeros de pirimidina y cambios oxidativos en las bases de guanina, y que son dependientes de la longitud de onda de las radiaciones. Estas mutaciones inducidas por luz UV desempeñan un papel crucial en la fotocarcinogénesis, cuya base son las sustituciones en los pares de bases, lo cual resulta en el desarrollo de neoplasias cutáneas. Incluso se han observado efectos profundos con dosis de radiación no eritematógenas.

19

Capítulo

Queilitis actínica

La queilitis actínica (también conocida como queilosis actínica o “labio de marineró”) es un trastorno inflamatorio y crónico de los labios similar a las queratosis actínicas, que se localiza sobre el borde bermellón del labio inferior. Está plenamente demostrado que constituye una condición precancerosa.

Aspectos epidemiológicos

Se presenta después de los 50 años, con un riesgo que incrementa conforme avanza la edad; es más común en individuos de piel clara y predomina en varones, con una proporción de hasta 10:1 respecto de las mujeres. El antecedente más constante e importante es la fotoexposición crónica, como ocurre en campesinos, pescadores, marineros, albañiles, etc., aunque las radiaciones artificiales también se consideran un factor de alto riesgo. Además, el tabaquismo potencia el avance de esta condición.

Etiopatogenia

El borde bermellón es particularmente susceptible de sufrir daño solar (y ambiental) debido a que en su superficie el estrato córneo es muy delgado, carece de la hidratación y lubricación sebácea que humectan al resto de la piel, y además no posee la misma cantidad de melanina expresada como en otras áreas de la superficie corporal, por lo que es más vulnerable a las agresiones externas. La causa fundamental del daño es la exposición a las radiaciones ultravioleta y la fisiopatogenia de su transformación es similar a la de las queratosis actínicas en la piel. La radiación UV causa daño en el ADN de las células. Los efectos mejor caracterizados de los fotones UV sobre el ADN incluyen la formación de dímeros de timina y pirimidina-pirimidona y 8-hidroxi-2'-deosiguanosina, que es un derivado oxidado de la desoxiguanosina, también involucrado en la carcinogénesis. Aunque los fotones de alta energía UV son los desencadenantes más importantes de estas alteraciones, los

fotones UVA de menor energía o incluso los fotones de luz visible también pueden inducir estos efectos.

Manifestaciones clínicas

La evolución es muy crónica y ocurre tras muchos años de exposición, afecta de manera principal el borde bermellón del labio inferior (hasta en 95%, al ser el labio más expuesto). No obstante, quizá haya manifestaciones agudas tras una exposición intensa, que consisten en inflamación discreta y eritema moderado a intenso. En su fase crónica los signos varían, iniciando con eritema, inflamación, erosiones y a veces hemorragia [Figura 19-1]; conforme el daño avanza se agregan pérdida de los pliegues normales, engrosamiento o atrofia, palidez, y el desvanecimiento de la delimitación de la zona del borde bermellón y la piel del labio cutáneo, sin síntomas asociados, aunque algunos pacientes refieren ardor, resequeidad, prurito, sensación de pérdida de la elasticidad, punzadas, además de que se observa descamación constante o agrietamiento [Figuras 19-2 y 23-1].

Quizá haya eritema difuso en la zona que era previamente el bermellón, secundario a vasodilatación y a la palpación da una sensación áspera. Con el tiempo, el labio se puede indurar o engrosar, y se agrega descamación hiperqueratósica, que es un signo indicativo de progresión hacia la queilitis actínica precancerosa. A medida que el cuadro clínico progresa, quizá se sumen otros signos como la formación de fisuras y úlceras, a esta última condición se le conoce como queilitis abrasiva precancerosa, misma que se favorece cuando, además de la fotoexposición, el paciente acostumbra fumar tabaco. Hasta 30% de casos de queilitis actínica sufren transformación maligna y el riesgo de metástasis de carcinoma



Figura 19-1. Queilitis actínica. Pérdida de definición del borde bermellón inferior.



Figura 19-2. Pérdida de la definición del borde bermellón y descamación fina del labio inferior. Se observa fotodaño marcado en el resto de la piel expuesta.

espinocelular (CEC) es cuatro veces mayor cuando éste surge a partir del labio, en comparación con el que se desarrolla en el resto de la piel.

Diagnósticos diferenciales

El padecimiento se reconoce de manera eminente a través de la clínica. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen displasia epitelial, carcinoma espinocelular propiamente dicho, carcinoma basocelular, liquen plano, melanoma, queratoacantoma, queilitis glandular, lupus discoide, queilitis de contacto, quemadura térmica y herpes labial.

En la actualidad, existen algunos métodos y herramientas que pueden ayudar en la evaluación del daño labial y que competen al dermatólogo, como la dermatoscopia, que permite observar patrones de cambio en la superficie del labio caracterizados por telangiectasias arborizantes y áreas ulceradas rodeadas de proyecciones blanquecinas hiperqueratósicas en "islas". Otra técnica disponible (aunque de manera limitada) es la microscopía confocal; sin embargo, aún no es posible diferenciar una hiperqueratosis benigna de una displásica, ya que con frecuencia no hay buena correlación entre el aspecto clínico y el grado de displasia, por lo que ante la duda, es obliga-

torio realizar el estudio histopatológico, además de que el abordaje y tratamiento deben ser conjuntos.

Generalidades terapéuticas

Se trata de un trastorno difuso, por lo que al momento de indicar el tratamiento debe valorarse su capacidad de extensión. El objetivo es detener la progresión hacia el cáncer labial invasivo.

No hay un consenso terapéutico, sin embargo, una alternativa de tratamiento es la criocirugía o aplicación de cremas de 5-fluorouracilo, imiquimod al 5%, así como esteroides tópicos de mediana potencia, diclofenaco en gel o, de manera más reciente, mebutato de ingenol. En el caso de lesiones más graves, y dependiendo de su extensión, puede realizarse electrocirugía, exfoliaciones (*peelings*) químicos con ácido tricloroacético, terapia fotodinámica o se recurre a la bermellonectomía, con el consiguiente estudio histopatológico del tejido resegado o cirugía de Mohs. Otras opciones incluyen la eliminación con láser de CO₂ o Erbium YAG. En general, las opciones quirúrgicas, en términos de control histológico, son superiores y, en cualquier caso, siempre debe complementarse con el uso indefinido de bálsamos labiales con factor de protección solar.

20

Capítulo

Queilitis del prurigo actínico

Es una fotodermatosis idiopática, crónica y pruriginosa que afecta las áreas expuestas a la luz solar, con involucro de los labios y las conjuntivas, y se caracteriza por la aparición de eritema, pápulas, eczema y costras hemáticas secundarias al rascado en su fase aguda y por liquenificación en etapas tardías.

Aspectos epidemiológicos

Afecta a cualquier raza, sin embargo, predomina en indígenas y mestizos americanos (particularmente en México, Guatemala, Colombia, Perú, Ecuador, Bolivia, Honduras, Norte de Argentina y en poblaciones de nativos norteamericanos en Estados Unidos y Canadá), y es poco común en individuos de raza negra; tiene predilección por personas de sexo femenino con una proporción de 2:1 con respecto a los varones. Es más frecuente en lugares con altitudes superiores a los 1500 m sobre el nivel del mar, sin embargo, también se han observado varios casos en

zonas cercanas a las costas. Hay formas familiares, aunque se observan con poca frecuencia. Predomina de la segunda a la cuarta décadas de la vida —en México, el promedio de edad identificado es de 28 años.

Etiopatogenia

Se han propuesto factores geográficos, alimentarios, hormonales, raciales y genéticos. A este respecto, se ha identificado relación con el HLA DRA/DRB1*0407, el cual ha sido encontrado en la población mexicana, así como en Colombia, Inglaterra, Escocia e Irlanda.

Se cree que la exposición a radiaciones UVB, y en menor grado a UVA inducen la síntesis de fotoproductos que podrían estimular la respuesta inmune mediada por células, con aparición de lesiones tras 24 a 48 horas posteriores a la exposición, o hasta luego de varios días. Se considera que quizá sea una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV a y b, pues

se han demostrado la presencia de mastocitos, eosinófilos, producción de IgE y apoptosis.

Se ha reconocido la participación de citocinas como la interleucina 2+ (IL-2) y la inmunorreactividad de los queratinocitos respecto al factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la calprotectina; que es liberado por la luz UV en sujetos predispuestos. De la misma forma, se han observado depósitos de IgG e IgM en la zona de la dermis papilar, de modo que las alteraciones clínicas resultan de la interacción entre la susceptibilidad genética de los sujetos y los factores ambientales.

Manifestaciones clínicas

El curso es crónico, con remisiones parciales ocasionales o muchas veces sin ellas, dependiendo si el paciente habita en regiones tropicales o no. Las lesiones clásicas se diseminan a la cara —de la cual se afectan más la frente, mejillas, dorso nasal, arcos supraciliares y pabellones auriculares—, zona del escote, dorso de brazos, antebrazos y manos (en personas que andan con las piernas descubiertas, también en regiones pretibiales).

La queilitis del prurigo actínico se observa en 84% de los enfermos y se caracteriza por eritema, edema, escamas, fisuras y exulceraciones con costras serohemáticas [Figuras 20-1 a 20-3], las cuales se observan en alrededor de 85% en el labio inferior (al ser el más prominente) y quizá sea la única manifestación de la enfermedad hasta en 30% de los casos.

En ocasiones sólo hay resequedad con descamación discreta o hiperpigmentación [Figuras 20-3B



A



B

Figura 20-1. A) Queilitis de prurigo actínico. Se observa edema y exulceración del borde bermellón inferior. **B)** Inyección conjuntival.



Figura 20-2. Eritema, edema y exulceración del borde bermellón inferior con costras hemáticas.

y 20-4]. La sintomatología concomitante incluye dolor, prurito de intensidad variable (que abarca hasta el labio cutáneo) y hormigueos.

Diagnósticos diferenciales

Queilitis de contacto y queilitis traumática (incluyendo queilitis friccional).

Generalidades terapéuticas

Es indispensable la fotoprotección física con el uso de sombreros y sombrillas, uso de bloqueadores solares y bálsamos labiales con factor de protección solar. Si las manifestaciones son leves o moderadas, una opción es utilizar tacrolimus tópico. Por vía oral se emplean cloroquinas y talidomida por las noches (con anticoncepción estricta), lo que ha ofrecido los



A



B

Figura 20-3. A y B) Inflamación, exulceraciones y pigmentación del margen del bermellón inferior.



Figura 20-4. Descamación e hiperpigmentación difusa.

resultados más satisfactorios. Otras alternativas menos efectivas incluyen betacarotenos y antihistamínicos. En casos de contraindicación o falta de respuesta con talidomida, es factible administrar esteroides tópicos o sistémicos, azatioprina o ciclosporina. La mejor respuesta en las queilitis se obtiene con la combinación de talidomida, esteroides tópicos y medidas de fotoprotección.

SECCIÓN VII. PIGMENTACIONES LABIALES

21

Capítulo

Pigmentación racial

Es una pigmentación parduzca que afecta la mucosa oral sin alteración de las estructuras normales de la boca.

Sinonimia. Pigmentación fisiológica, melanoplaquia, discromía racial, discromía genotípica.

Aspectos epidemiológicos

Se ha observado en personas de cualquier edad y género, sin presentar predilección alguna en este aspecto. Respecto a la frecuencia por grupos raciales, es más común en individuos de raza negra, así como en personas de origen mexicano, sudamericano, árabes, israelíes orientales, gitanas y algunas comunidades mediterráneas. En estudios realizados por autores en Brasil, encontraron una media de 47.6

años al momento de presentar esta condición y una frecuencia de 10.8% entre las diferentes causas de pigmentación en la cavidad oral.

Etiopatogenia

Es consecuencia de variaciones genotípicas que producen cambios en la morfogénesis y la expresión en la pigmentación melánica de las mucosas. No hay aumento en el número de melanocitos, sino sólo de la cantidad de melanina en el epitelio, incluso con caída de éste a la lámina propia superficial. Algunos factores que se han relacionado con la intensidad del color en las áreas pigmentadas son el hábito del tabaquismo, cambios hormonales y ciertas medicaciones sistémicas, como antimaláricos, hormonas, anti-

conceptivos, fenotiazinas, minociclina, amiodarona, quimioterapias, ketoconazol, zidovudina, entre otras.

Manifestaciones clínicas

Este tipo de pigmentación se manifiesta como manchas de color marrón (café) claro, oscuro o azulado (en ocasiones casi negro) en forma de banda, únicas, múltiples o de manera difusa, con tamaños y formas variables, con distribución simétrica y que pueden localizarse en cualquier sitio de la cavidad oral, de manera más frecuente en la encía adherida vestibular y la mucosa yugal, sin que estos sitios sean exclusivos [Figura 21-1]. Otras zonas de afección incluyen, en orden decreciente a los labios, el paladar duro y la lengua, lo que da un patrón multifocal [Figura 21-2A y B]. En estas otras localizaciones, las zonas hiperpigmentadas presentan formas más irregulares



Figura 21-1. Hiperpigmentación gingival.



A



B

Figura 21-2. A y B) Pigmentación multifocal del borde bermellón.

y los bordes son menos delimitados. Algunos autores mencionan que puede haber oscurecimiento progresivo conforme avanza la edad del individuo.

Diagnósticos diferenciales

Llega a confundirse con las melanosis del fumador, pigmentaciones debidas a fármacos o relacionadas a la enfermedad de Addison. Algunos autores mencionan que individuos de piel oscura llegan a exhibir pigmentaciones postinflamatorias secundarias

a traumatismos en la cavidad oral o como residuo de otros trastornos inflamatorios (liquen plano, por ejemplo). Debe realizarse una anamnesis completa sobre el momento de aparición de la coloración y una exploración física minuciosa.

Generalidades terapéuticas

Es una condición fisiológica. No amerita tratamiento. En caso de presentaciones atípicas se justifica efectuar una biopsia.

22

Capítulo

Nevo oral

Es una neoplasia benigna compuesta por células derivadas de la cresta neural, llamadas células névicas (melanocitos) en el epitelio, corion o en ambos.

Aspectos epidemiológicos

Los nevos mucosos son menos comunes que los nevos en la piel, de hecho, se estima una frecuencia de apenas 4.35 casos por cada 10 millones de individuos. Se observan más a menudo entre la tercera y quinta décadas de la vida, es raro que se presenten de manera congénita y son más comunes en mujeres. Desde el punto de vista histológico se clasifican del mismo modo que sus contrapartes cutáneas en nevos de unión, compuestos e intramucosos, así como también en nevos azules.

Manifestaciones clínicas

Los nevos más comunes son el intramucoso, seguido del nevo de unión, el nevo compuesto y, por último, el nevo azul. Los sitios de predilección incluyen la mu-

cosa bucal (22.2%), labio inferior (21.1%) y paladar duro (17.9%), se manifiesta como una lesión macular de color marrón (café) a negro. Los nevos adquiridos son más frecuentes en paladar, pliegue mucobucal, bermellón o mucosa yugal; el nevo azul suele aparecer en el paladar, en tanto que el nevo congénito suele ser más frecuente en las encías, aunque llega a aparecer en cualquier parte de la cavidad oral.

El nevo intramucoso puede aparecer como una lesión plana o cupuliforme, de color marrón o negro; tiene un crecimiento lento y el nevo compuesto es muy poco frecuente. Por último, el nevo azul puede presentarse como una lesión plana o de aspecto papular, con una tonalidad azul medio a oscuro, menor a 0.5 cm de diámetro de manera habitual y con un borde regular y bien definido. Los sitios en que suele aparecer son paladar duro, paladar blando, mucosa yugal y labios [Figura 22-1].

Diagnósticos diferenciales

Es preciso distinguirlo de la mácula melanótica, pigmentación racial, melanosis del fumador, tatuaje por



Figura 22-1. Nevo melanocítico en mucosa labial inferior.

amalgamas e, incluso, melanoma maligno (este último diagnóstico debe sospecharse sobre todo ante lesiones que han sido sometidas a traumatismos repetitivos o que han recidivado después de una resección incompleta).

Generalidades terapéuticas

El tratamiento es escisión quirúrgica, se eliminan sólo por razones estéticas si es que el paciente lo desea o en caso de sospecha por una probable transformación maligna.

23

Capítulo

Mácula melanótica

Es una lesión pigmentada focal y benigna que puede ser postinflamatoria, secundaria a un aumento en la producción de gránulos de melanina sin incremento del número de melanocitos o de causa desconocida.

Sinonimia. Mancha melánica/léntigo labial.

Aspectos epidemiológicos

Es una de las lesiones más comunes en la práctica clínica. Puede observarse en pacientes desde 1 hasta 98 años, con una edad promedio de 42 años, y predomina en mujeres. En algunos estudios clínicos y revisiones de la literatura se considera la segunda pigmentación más frecuente, sólo después de los tatuajes por amalgamas. Afecta a todas las razas de igual modo.

Etiopatogenia

Es el resultado de incrementos en los niveles de melanina en la capa basal del epitelio con su subsecuente hiperpigmentación, con una cantidad normal o, en ocasiones, ligeramente aumentada de melanocitos. Algunas veces surgen con lentitud a lo largo del tiempo y en otras ocasiones evolucionan con rapidez.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente se manifiesta como una lesión solitaria, bien definida con tamaños no mayores a 1 centímetro (aunque en esporádicas ocasiones han llegado a medir hasta 2 centímetros) y cuyo tono varía del pardo claro al marrón (café) oscuro o en ocasiones,



Figura 23-1. Mácula melanótica en una paciente con queilitis actínica incipiente.

azulado [Figura 23-1]. La mayoría de las veces son solitarias, aunque también pueden ser múltiples.

Los sitios de predilección de estas pigmentaciones son el labio inferior (en el límite entre el bermellón y la mucosa), la encía, el paladar y, por último, la mucosa bucal. En cualquier caso, son asintomáticas y sin potencial maligno, pero permanecen de forma indefinida.

Las lesiones labiales tienden a ser diagnosticadas de manera más temprana que las intraorales, quizá debido a su más fácil visualización por parte del paciente.

Diagnósticos diferenciales

No revisten importancia clínica, pero en ocasiones se asemejan a las efélides (sin embargo, éstas oscurecen gradualmente con la fotoexposición acumulada), pigmentación racial, tatuajes por amalgamas, hiperpigmentación inducida por fármacos, nevos o, en casos de lesiones múltiples, a los síndromes de Laugier Hunziker y Peutz Jeghers. Algunas veces simulan melanomas. Los datos de sospecha incluyen bordes irregulares, heterogeneidad del pigmento, cambios en la coloración o el tamaño. Ante este escenario, es pertinente realizar una evaluación con dermoscopio, que permite observar patrones como el de "pintura de paisaje", "escamas de pescado", líneas paralelas, líneas circulares paralelas, líneas circulares, vasos sanguíneos superpuestos o pigmentación difusa negra sin estructuras. Otra herramienta de utilidad (cuando está disponible) es la microscopía confocal de reflectancia, que en este caso muestra un patrón en "panal de abejas". Si no se cuenta con estos recursos o persiste la duda, el método diagnóstico definitivo es la toma de biopsia.

Generalidades terapéuticas

Debido a su comportamiento benigno, no requieren tratamiento.

24 Síndrome de Laugier Hunziker

Capítulo

Es una pigmentación lenticular y benigna y adquirida de la mucosa bucal y de los labios, se observa de manera poco frecuente. Se acompaña de pigmentación genital y ungueal concomitante.

Sinonimia. Enfermedad de Laugier/síndrome de Laugier–Hunziker–Baran.

Aspectos epidemiológicos

La incidencia se desconoce, pero no es una entidad común y, a la fecha, hay poco más de 200 casos documentados en la literatura médica. Sin embargo, se le ha observado de forma un poco más común en países mediterráneos y en Europa Oriental. Predomina en mujeres de raza blanca, entre los 30 y los 60 años, con una edad promedio de 7.5 años y una relación de 1.8:1 con respecto a los varones. No hay evidencia de predisposición familiar y sólo en un caso se ha comunicado la herencia entre una madre y sus dos hijas.

Etiopatogenia

Es desconocida hasta el momento. Se relaciona con una alteración funcional de los melanocitos, caracterizada por una anomalía de la síntesis en los melanosomas y transporte del pigmento a las células basales cuyo estímulo se desconoce.

Manifestaciones clínicas

Se presenta con máculas multifocales hiperpigmentadas de colores que van del gris, marrón (café), azul, azul negruzco o francamente negras, habitualmente de pocos milímetros, pero que pueden llegar a alcanzar hasta 1 cm; de contornos bien definidos, redondeadas, alargadas o irregulares; que llegan a presentarse de forma aislada o con tendencia a confluir [Figura 24-1]. Sus localizaciones predilectas son, en orden decreciente, labio inferior, mucosa yugal, paladar duro, blando, encías y dorso de la lengua [Figura 24-2]; es rara la afección del piso de la boca.



Figura 24-1. Síndrome de Laugier Hunziker. Máculas multifocales de color marrón (café) obscuro.



Figura 24-2. Pigmentación de los bordes linguales en el síndrome de Laugier Hunziker.

Las manifestaciones a nivel del área genital femenina pueden involucrar la mucosa vulvar, vaginal y el cuello uterino, mientras que en los genitales masculinos llega a abarcar el glande, la mucosa del pene, y las regiones perineal y perianal.

Entre 50 y 60% de los casos tienen compromiso ungueal, y se presenta en forma de bandas longitudinales pigmentadas y aisladas de 1 a 2 mm de diámetro, de color variable, sin datos de distrofia, inflamación o pigmentación periungueal. En ocasiones se observa una banda única por uña, de 1 a 2 mm de grosor en promedio, o bandas dobles, con grosores de unos 2 a 3 mm cada una; incluso puede haber pseudo signo de Hutchinson (pigmentación de la matriz de la uña, visible a través del pliegue ungueal proximal). Es posible que afecte una o varias uñas de las manos o de los pies, más a menudo en las uñas de manos. Es muy poco común ver pigmentación en las palmas, plantas e incluso en el esófago, la esclera y la conjuntiva.

Si se practica dermoscopia a las lesiones mucocutáneas, al observar las máculas, éstas presentan patrones: reticular regular, granular, lineal, curvilíneo, en "escama de pescado", "rayas arqueadas", surcos paralelos o en patrón de crestas paralelas.

No existen alteraciones sistémicas y la pigmentación tiende a acrecentarse con la edad.

Diagnósticos diferenciales

En general, se trata de una condición estética y trivial, ya que hasta el momento no se ha comprobado

su transformación maligna, sin embargo, es fundamental y necesario realizar el diagnóstico correcto. El principal diagnóstico lo constituye el síndrome de Peutz Jeghers, pero también es factible confundirlo con tatuajes por amalgamas, melanosis del fumador, pigmentación por fármacos como minociclina, cloroquina, hidroxicloroquina, ketoconazol, zidovudina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea, amiodarona, clorpromazina y anticonceptivos orales; mácula melanótica, nevo melanocítico, melanoma, melanoacantoma, pigmentación racial, enfermedad de Addison, síndrome de McCune Albright, neurofibromatosis tipo 1, complejo de Carney, síndrome de LEOPARD y síndrome de Cronkhitte-Canadá.

Generalidades terapéuticas

En general no demanda tratamiento pues no hay asociación con otras anomalías orgánicas, sin embargo, es relevante conocer la entidad para diferenciarla de otras patologías y, en caso necesario, realizar las interconsultas necesarias con otros especialistas. Ha habido algunos reportes esporádicos en los que se ha diagnosticado la entidad en pacientes que, de forma concomitante, también padecían síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y anemia hemolítica. En los casos en los que sea solicitado y, con fines estéticos, pueden eliminarse las manchas orales por medio del uso de láser Q-Switch, de Alexandrita y Nd YAG. Es importante la fotoprotección del área.

Síndrome de Peutz Jeghers

Se trata de una hiperpigmentación mucocutánea con poliposis intestinal, la cual se hereda de manera autosómica dominante con alta penetrancia y expresión variable. El síndrome es causado por mutaciones en el gen supresor de tumores *STK11*. No hay predilección por género ni edad.

Sinonimia. Melanosis perioral con poliposis intestinal.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, se manifiesta con máculas redondeadas, ovals o irregulares, de color marrón (café) o azul negruzco, de intensidad variable, de 1 a 10 mm de diámetro, que pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer

durante la niñez y persisten sin cambios. Se encuentran hasta en 95% de pacientes con esta condición.

Los sitios de predilección de estas manchas son los labios (con franco predominio del inferior, abarcando el labio cutáneo), la mucosa yugal, el paladar y las encías [Figura 24-3]. También pueden observarse pigmentación conjuntival y de la mucosa nasal y, de forma menos frecuente, periorcular, perinasal, en manos, tronco, región perianal y genital.

A nivel gastrointestinal, los pólipos son tumores adenomatosos benignos que miden desde 0.5 hasta 7 cm de diámetro y se localizan en yeyuno, íleon, intestino grueso, estómago, recto y duodeno.

Hasta el 70% de los pacientes experimentan algunos signos y síntomas gastrointestinales

como dolor cólico intermitente, melena y anemia hipocrómica antes del diagnóstico.

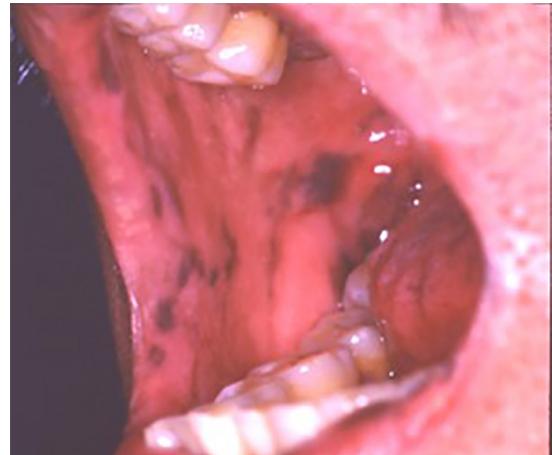
Esta entidad reviste importancia en la evaluación de las lesiones pigmentadas y la documentación de los hamartomas intestinales mencionados por medio de endoscopia o video colonoscopia, e incluso, con biopsia si es necesario, ya que existe riesgo de transformación maligna o invaginaciones (76 a 85%). Otros tumores que pueden surgir bajo esta condición son los

mamarios, pancreáticos, hepáticos, pulmonares y genitales (ovario/testículo/útero).

Se requiere de vigilancia periódica una vez establecido el diagnóstico, mediante videocolonoscopia o esófago-gastro-duodenoscopia. El consejo genético es obligatorio en estos individuos cuando son detectados en edad reproductiva, y el seguimiento multidisciplinario (que incluya a dermatólogo, gastroenterólogo, endocrinólogo y, en ocasiones, oncólogo) debe llevarse a cabo de por vida.



A



B

Figura 24-3. Síndrome de Peutz Jeghers. **A)** Máculas en borde bermellón y peribucales. **B)** Múltiples máculas hiperpigmentadas en mucosa labial.

SECCIÓN VIII. TUMORACIONES EN LABIOS

Tumoraciones benignas

25

Capítulo

Lago venoso

Son lesiones vasculares que resultan del crecimiento de vasos sanguíneos de paredes delgadas, los cuales se encuentran rodeados de tejido fibroso. Estos vasos sanguíneos malformados no proliferan.

Sinonimia. Flebectasia.

Aspectos epidemiológicos

Se observa con mayor frecuencia después de los 50 años. Algunos autores señalan un predominio en pacientes de sexo masculino, con una relación de 1.48:1, mientras que en otras publicaciones se ha documentado un ligero predominio en mujeres, con una relación de 1:0.9 respecto de los varones.

Etiopatogenia

No se conoce con exactitud el origen de estas lesiones, pero se cree que resultan del daño solar crónico a la capa adventicia de los vasos sanguíneos y al tejido elástico circundante, lo cual está sustentado con base en la topografía en que estas neoformaciones aparecen.

Manifestaciones clínicas

Las localizaciones orales más comunes son labio, lengua en su cara ventral y mucosa bucal, y se manifiesta como lesiones blandas e indoloras, de color eritematoso, azulado o incluso violáceo, que suelen



A



B

Figura 25-1. A y B) Lago venoso.

blanquear con la presión (diascopía), fluctuantes a la palpación y fácilmente depresibles [Figuras 25-1 y 25-2].



Figura 25-2. Lago venoso con aspecto ovoide, con coloración azulada.

Algunas lesiones son casi planas, redondas u ovales, mientras que otras son ligeramente sobre-elevadas o de superficie lobulada, con un tamaño que va desde 0.2 hasta 1 cm de diámetro. En general cursan asintomáticos, pero si sufren un traumatismo llegan a sangrar de manera profusa (por ejemplo, durante un procedimiento dental agresivo o un golpe accidental) o, en ocasiones, se calcifican (flebolitiasis). Lo más común es que permanezcan estáticos o quizá muestren un crecimiento lento y discreto, y pueden acompañarse de lesiones semejantes en otros sitios como el hélix auricular, otras zonas de la cara, antebrazos, espalda y manos.

Diagnósticos diferenciales

Es necesario distinguirlas de varicosidades, granuloma piógeno, linfangioma, sarcoma de Kaposi y

angiomas epitelioide. Algunos autores han comunicado que puede asemejar lesiones pigmentadas como máculas melanóticas o incluso melanomas malignos (para lo que resulta orientadora la dermoscopia como herramienta no invasiva). En lesiones grandes probablemente sea más adecuado realizar angiografía con contraste en lugar de biopsia.

Generalidades terapéuticas

La mayoría son lesiones pequeñas e inocuas y no requieren tratamiento, aunque si el paciente lo precisa

por motivos estéticos o episodios previos de hemorragia, es posible realizar criocirugía, fotocoagulación con láser (ambas en caso de lesiones pequeñas), ablación mediante aplicación transmucosa de láser (KTP o diodo), inyecciones de esteroides intralesionales, interferón 2α , electrocoagulación, resección quirúrgica, propranolol por vía oral o corticoides sistémicos. Si la lesión es muy grande, se requieren agentes esclerosantes (polidocanol o tetradecil sulfato de sodio) o ligadura y embolización.

26

Capítulo

Granuloma piógeno

El granuloma piógeno es una proliferación vascular benigna, usualmente solitaria y blanda de la piel y la cavidad oral.

Sinonimia. Hemangioma capilar lobulado.

Aspectos epidemiológicos

Se observa en cualquier edad y raza, aunque existe predominio en niños y adultos jóvenes. En cuanto al género, se ha reportado una relación de 1.5 a 2:1 en mujeres con respecto de los varones, esto por la probable participación de hormonas sexuales femeninas en la proliferación vascular y porque se ha encontrado en 5% de mujeres embarazadas. No hay predominio de algún grupo familiar. Representa alre-

dedor de 2% de las lesiones orales que son sometidas a biopsia.

Etiopatogenia

Es una neoformación reactiva, causada por la síntesis exagerada de tejido de granulación y tejido vascular. Hasta en un tercio de los casos, secundaria a traumatismos, así como en respuesta a la placa bacteriana, heridas, irritaciones (por cepillados dentales agresivos o muy frecuentes) o factores hormonales. A este respecto, se ha propuesto que la expresión de factores angiogénicos como el factor de crecimiento fibroblástico básico y el factor de crecimiento vascular endotelial pueden incrementarse ante traumatismos en presencia de hormonas sexuales femeninas.

En algunos casos se ha comunicado su aparición después del tratamiento con retinoides.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones se ubican de manera preferente en el margen gingival (80% de las localizaciones, sobre todo en el embarazo), en labios, dedos de las manos o, de manera menos común, en la lengua. Se presentan como neoformaciones exofíticas que pueden tener base amplia o ser sésiles, son benignas, de tamaños variables (hasta 1 cm), de aspecto nodular, de coloración roja, con consistencia blanda que crecen con rapidez en semanas o meses y después alcanzan un tamaño estable [Figuras 26-1 a 26-3]. Por lo general son asintomáticas, pero extremadamente



Figura 26-1. Granuloma piógeno en comisura labial con superficie exulcerada y parcialmente cubierta de una pseudo-membrana fibrinoide.



Figura 26-2. Granuloma piógeno labial.

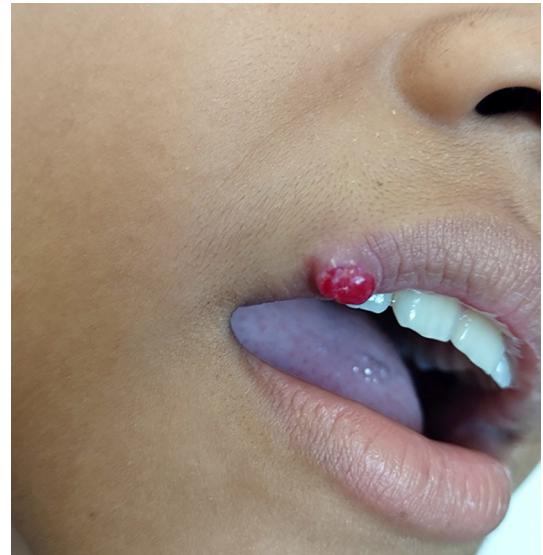


Figura 26-3. Granuloma piógeno labial reciente.

friables, por lo que se pueden ulcerar y sangrar profusamente con facilidad, de modo que la superficie quizá se vea ulcerada y cubierta de una membrana amarillo-rojiza o con costras sanguíneas [Figura 26-4]. En algunos casos persisten por semanas o meses y llegan a crecer con rapidez durante el embarazo. Algunos autores han comunicado involución espontánea.



Figura 26-4. Granuloma piógeno. Observe la superficie de la neoformación completamente cubierta de costra sanguínea secundaria a hemorragia profusa por manipular la lesión (exprimirla).

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico en general es clínico y, cuando la historia coincide, no representa mayor dificultad. No obstante, en ocasiones se confunde con épolis fibroso, proliferación angiomasosa, melanoma amelanico, sarcoma de Kaposi, angiomatosis bacilar (estos dos en un contexto de infección por VIH), granuloma de células gigantes y hemangiomas.

Generalidades terapéuticas

En algunos casos es suficiente el afeitado con electrofulguración de la base de la lesión, bajo anestesia local, aunque se ha observado la aparición de pequeñas lesiones satélite cerca del granuloma piógeno primario tras la destrucción de la lesión. En 16% de los casos tratados hay recidivas, de modo que la opción es recurrir a inyección intralesional de esteroides, tetradecil sulfato de sodio o etanol absoluto. El láser de colorante pulsado o de diodo suelen ser buenas alternativas en casos pediátricos o de lesiones pequeñas, siempre que se encuentren disponibles, sobre todo este último, ya que se asocia a menor dolor transoperatorio y postoperatorio, y por su mayor afinidad por la hemoglobina, y genera una mejor homeostasis. La resección quirúrgica con curetaje de la periferia de la lesión constituye el tratamiento definitivo y disminuye la tasa de recidivas.

27

Capítulo

Mucocele

Es una lesión oral benigna y reactiva que resulta de la extravasación y retención de la secreción mucosa de las glándulas salivales menores en el espesor del tejido, que se considera un quiste de origen no odontogénico.

Aspectos epidemiológicos

Es una de las lesiones orales más comunes y representa aproximadamente 70% de lesiones que se observan en el labio inferior, asimismo, es la segunda neoformación benigna reportada más a menudo en la literatura, sólo después de los fibromas traumáticos. Aparece prácticamente en cualquier etapa de la vida, pero predomina en niños y en individuos entre la segunda y la cuarta décadas de la vida (en donde se ha encontrado con más frecuencia el hábito de morderse los labios o los carrillos).

Etiopatogenia

Se origina tras un fenómeno de extravasación mucosa luego de un traumatismo que lesiona los conductos excretores de las glándulas salivales menores o accesorias, con salida de su contenido al corion y la subsecuente respuesta inflamatoria reaccional de tipo granulomatosa. Desde los puntos de vista histológico y fisiopatogénico, se clasifican en lesiones por extravasación y por retención. Las lesiones por extravasación se originan por acumulación de material mucoide dentro del conducto dilatado de una glándula salival menor obstruida (por un sialolito por ejemplo), y esta secreción se encuentra rodeada de una pared de epitelio; en tanto que las lesiones por retención son más frecuentes (clásicamente llamadas mucoceles, aunque se trata de pseudoquistes) son el resultado de la ruptura de una glándula, con la acumulación del material mucoso en el espesor del tejido, sin una cubierta alrededor, con una reacción

inflamatoria periférica y tejido de granulación. Este tipo de lesiones por extravasación cursa con tres fases: salida de mucosidad de la glándula con acumulación en el tejido conectivo, formación de granuloma a cuerpo extraño debido a la presencia de una sustancia extraña y, finalmente, formación de una pseudocápsula fibrosa.

Algunos autores han comunicado la aparición de estas lesiones asociadas a radioterapia como tratamiento de tumores de cabeza y cuello (carcinoma espinocelular) o relacionada a enfermedad de injerto contra huésped con manifestaciones orales, lo cual se cree que resulta secundario a daño directo en la estructura de las glándulas salivales menores, así como a cambios en la composición de la saliva y en su consistencia, lo que la torna más densa.

Manifestaciones clínicas

Se ubica de manera más frecuente en el labio inferior (dado que es la zona más vulnerable a traumatismos accidentales y presenta la mayor densidad de glándulas salivales menores), aunque también se le ha observado en otras zonas en que el epitelio cuenta con glándulas salivales menores, como la mucosa yugal, el paladar duro posterior y la cara ventral de la lengua. Se manifiesta como una lesión de aparición súbita, ovoidea, translúcida si se encuentra superficial o azulada si es profunda, recubierta de mucosa de aspecto liso [Figuras 27-1 y 27-2]. Cuando aparecen en el piso de la boca, se conocen como ránula, en cuyo caso quizá estén involucradas glándulas salivales mayores —estas lesiones recuerdan al saco vocal dilatado de sapos y ranas, de ahí su nombre.

Dichas lesiones pueden ser depresibles, fluctantes y tienden a crecer hasta alcanzar tama-



A



B

Figura 27-1. Ejemplos de mucocele.

ños variables en función de la cantidad de saliva que ocupe el interior, o a cursar con una evolución



Figura 27-2. Mucocele secundario a trauma por brote dentario en paciente pediátrico.

intermitente con llenado, ruptura con vaciado parcial y rellenado posterior. Suelen ser asintomáticas, aunque en ocasiones hay dolor.

Diagnósticos diferenciales

Debe distinguirse de angiomas o lipomas orales. Si una lesión que se asemeja a un mucocele aparece en la zona retromolar (detrás de la última pieza en la mandíbula), debe tomarse biopsia para descartar un carcinoma mucoepidermoide.

Generalidades terapéuticas

El tratamiento es quirúrgico y requiere de la extirpación de la lesión y de las glándulas del lecho de la lesión hasta alcanzar el plano muscular para evitar recurrencias. Se ha comunicado también el tratamiento con esteroides intralesionales, criocirugía, ablación con láser o electrocauterización, pero las tasas de éxito son muy variables. Los porcentajes de recurrencia también varían en función de la localización de la lesión y de la edad del paciente: 50% para lesiones que se encuentran en el piso de la boca, en comparación con 8.8% para las que se ubican en mucosas labial o yugal, así como de 16% para personas menores de 30 años, en contraste con 4.4% en individuos mayores de esta edad.

Tumoraciones malignas

28

Capítulo

Carcinoma espinocelular

El carcinoma espinocelular (CEC) es el tumor maligno más frecuente de la cavidad oral. Se trata de una neoplasia derivada de los estratos suprabasales de la epidermis, sus anexos o los tejidos formados a partir de células somáticas epiteliales (piel, próstata, mama, pulmón y colon) y se caracteriza por presentar lesiones *in situ*, superficiales, infiltrantes, verrugosas, vegetantes o ulceradas.

Sinonimia. Carcinoma epidermoide.

Aspectos epidemiológicos

Representa alrededor de 90% de las neoplasias malignas de la boca y la orofaringe. Es más frecuente

en zonas cercanas al Ecuador y en personas de fototipos claros. Predomina en varones de edades medias o avanzadas, representa 4% de las neoplasias en estos grupos de edad y su frecuencia aumenta en personas de la tercera edad, hasta 80% de casos se observan en individuos después de los 60 años. Es responsable de por lo menos 20% de las muertes debidas a cáncer cutáneo.

Etiopatogenia

Esta neoplasia deriva de la proliferación descontrolada de queratinocitos atípicos, muy probablemente después de un proceso displásico gradual de larga evolución.

El principal factor predisponente lo constituye la acumulación de radiaciones ultravioletas (RUV), que funcionan como iniciadores y promotores. Su marcada acumulación induce inactivación de la proteína p53 mediante alteraciones en los residuos de aminoácidos R248W y G245D, que sirven como “puntos de acceso” (identificada en 50% de los CEC primarios y hasta en 95% de las formas invasoras y agresivas).

El consumo de tabaco se ha asociado de forma estrecha a este padecimiento, —su presencia se ha comprobado entre 60 y 95% de pacientes que desarrollan este tipo de neoplasias—, actúa mediante carcinógenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos que incluyen nitrosaminas y benzopirenos (4-metilnitrosamina-1-(3-piridil)-1-butanona y la *N*-nitrosonornicotina), que generan alteraciones en la metilación de ADN celular y rompen las cadenas nucleotídicas del mismo, mientras que el consumo crónico de alcohol participa como un promotor mediante la generación de atrofia epitelial, disminución del espesor de la capa de células basales y estímulo constante de líneas celulares precursoras en el epitelio con inflamación local.

Otros agentes etiológicos que cabe tener en cuenta incluyen al virus del papiloma humano (VPH) serotipos 16 y 18 principalmente (por su mayor capacidad oncogénica al inactivar, mediante las proteínas virales E6 y E7 a la proteína p53, o generar formas mutadas sin capacidad de transcripción normal y, al mismo tiempo, degradar a la proteína de retinoblastoma, ambas con función supresora de tumores); en algunos reportes también se menciona al virus Epstein-Barr (VEB), mientras que en el subcontinente indio también se ha relacionado con el hábito de masticar nuez de Betel. Otro factor que se ha implicado es el arsenicismo, el cual tiene carácter endémico

en México y es provocado por la ingestión continua de agua contaminada en forma orgánica o por sales de arsénico, y que afectan enzimas esenciales en el metabolismo celular y pueden causar alteraciones cromosómicas. También está documentada la asociación con radiaciones ionizantes.

El proceso de transformación maligna, conocido como carcinogénesis, ocurre debido a alteraciones genéticas irreversibles y comprende muchos acontecimientos que derivan en el desarrollo de un tumor maligno. Este proceso escalonado sucede por la acumulación de errores (mutaciones) en las vías fundamentales reguladoras que controlan la división, el comportamiento y la muerte celular, es decir, las células mutadas adquieren las características de autosuficiencia respecto a las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales que inhiben tal crecimiento, capacidad de evadir la apoptosis, potencial de replicación ilimitado, angiogénesis sostenida, así como capacidad de invasión tisular y metástasis. El orden de adquisición de estas capacidades no es estático y puede variar en función del tipo de cáncer que se trate.

La proteína p53 (considerada como “guardián del genoma”) es un detector de estrés citotóxico y se puede activar como consecuencia de distintos tipos de agresiones al ADN que provocan roturas en sus cadenas, o bien por la producción de dímeros de pirimidina y ciclobutano y fotoproductos 6-4, como sucede tras el daño provocado por sustancias químicas o las RUV y radiaciones gamma.

En su conformación activa, p53 forma un tetrámero que puede ligarse a la secuencia de ADN destinataria para activar la transcripción de genes. Esto inicia la transcripción de la proteína BAX (pertene-

ciente a una de las familias de proteínas reguladoras de la apoptosis, que es capaz de activarla) e inhibe la transcripción de la proteína Bcl-2 (que actúa de modo contrario e inhibe la apoptosis), lo que favorece la muerte celular, con la finalidad de remodelar los tejidos y mantener la homeostasis entre la proliferación y la eliminación de células lesionadas. Así que p53 resulta fundamental para la integración de las vías que regulan la síntesis de ADN, su reparación y la apoptosis.

Por el contrario, una proteína p53 mutada puede interactuar con otros genes ancestrales homólogos a ella, conocidos como p63 y p73, e inhibir la actividad transcripcional y promover la oncogénesis. Dado lo anterior, las mutaciones en p53 causadas por las radiaciones parecen ser uno de los acontecimientos más tempranos en la génesis de los tumores cancerosos. Cabe señalar que no todos los carcinomas orales presentan esta mutación.

Manifestaciones clínicas

Predomina en el labio inferior, secundario a queilitis actínica, cercano a la línea media, aunque también es común verlo en las caras laterales y ventral de la lengua, así como en el piso de la boca. Se caracteriza por engrosamiento, induración en grados variables o propiamente por una neoformación exofítica de superficie rugosa o granular con ulceración y formación de costras que no cicatrizan [Figuras 28-1 y 28-2]. Al inicio suelen ser asintomáticas o quizá estén precedidas de placas de leucoplasia o eritroplasia, con el tiempo pueden agregarse síntomas locales como dolor o disestesias, dificultad para comer, articular ciertas palabras o masticar.



Figura 28-1. Carcinoma espinocelular en labio inferior secundario a daño actínico crónico.



Figura 28-2. Carcinoma espinocelular en cara lateral de la lengua.

Si la neoformación se localiza en la orofaringe, llega a condicionar disfagia o disfonía, en tanto que si se ubica en la encía, quizá haya pérdida espontánea

nea de piezas dentales. También se ha observado afección de ganglios linfáticos submentonianos y en otras localizaciones regionales.

Con frecuencia se acompaña de lesiones precancerosas o tumorales en otras áreas expuestas de la superficie corporal, como la cara, la "V" del escote y la cara dorsal de las extremidades superiores.

Diagnósticos diferenciales

En general la clínica es bastante orientadora, aunque en ocasiones puede confundirse con queratoacantoma, carcinoma basocelular y, con menor frecuencia, se asemeja a molusco contagioso o herpes labial.

Generalidades terapéuticas

La resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección, con o sin radioterapia. Se estipula un margen de 4 mm para lesiones de hasta 2 cm de diámetro, sin características de riesgo, y de 5 a 10 mm para lesiones de mayor tamaño o en zonas de riesgo, entre las que se cuenta el labio. Un dato pronóstico

fundamental es la determinación del posible estado de afección en los márgenes quirúrgicos.

En el caso de lesiones *in situ* o no invasivas, es factible emplear criocirugía, electrodesecación, terapia fotodinámica o ablación con láser. La quimioterapia se emplea en combinación con la radioterapia a fin de preservar los órganos en la medida de lo posible y reducir al mismo tiempo el riesgo de metástasis. Si ocurren recidivas, 90% de éstas aparecen en los dos primeros años posteriores al tratamiento inicial, puesto que, en comparación con los carcinomas espinocelulares cutáneos, las lesiones intraorales se caracterizan por poseer una conducta mucho más agresiva (debido a la alta vascularización e inervación propia de la zona y la cercanía de ganglios linfáticos). Aunado a lo anterior, las neoplasias de la cavidad bucal suelen diagnosticarse en fases más tardías, por lo que el pronóstico es menos favorable.

En casos graves y avanzados se requiere una resección amplia, disección ganglionar y valorar si es pertinente administrar radioterapia o quimioterapia. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes en estadios I y II es de alrededor de 80%, pero en pacientes con estadios III o IV, esa cifra se desploma a menos de 30%.

Carcinoma basocelular de labio

Aspectos epidemiológicos

En México, los cánceres cutáneos ocupan el segundo lugar en frecuencia, sólo después del cáncer cervicouterino, abarcando un 13% del total de neoplasias malignas del organismo. Entre este tipo de tumores, el carcinoma basocelular (CBC)

es el más frecuente, con un porcentaje que oscila entre 60 y 73%, sin embargo, su localización en labios es rara con respecto a otras áreas de la cara e incluso de la piel, así como también es infrecuente comparado con otros cánceres de la cavidad bucal. Se presenta en personas mayores de 50 años y se ha documentado con anterioridad su predilección por el género femenino en esta topografía.

Etiopatogenia

Los principales factores de riesgo incluyen la exposición excesiva a radiaciones ultravioleta (RUV), la frecuencia y cantidad de quemaduras solares (personas que trabajan realizando actividades al aire libre), rayos X, arsenicismo crónico y úlceras crónicas.

Participan en su génesis las mutaciones de genes supresores tumorales como el gen *PTCH* y activación de protooncogenes por parte de los rayos UV.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones son polimorfas y en general bien delimitadas; se presentan con mayor frecuencia como lesiones sólidas de aspecto nodular, perladas con telangiectasias en la superficie y la periferia. La forma tumoral ulcerada tiene aspecto nodular, pero con una úlcera central, bordes elevados y brillantes, y superficie con telangiectasias. El carcinoma puede extenderse en un patrón ulcerativo, con bordes filiformes o “enrollados” y perlados, y centro hemorrágico. Es de crecimiento lento, en promedio de 5 mm al año, sin embargo, se observa una extensa destrucción y mutilación locorregional cuando el tratamiento es descuidado, retrasado o erróneo [Figura 28-3].

Las variantes pigmentadas son frecuentes en México —quizá debido a los fototipos predominantes— y a menudo se confunden con melanoma maligno, salvo porque el pigmento está confinado a la lesión y su borde es perlado [Figura 28-4].



Figura 28-3. Carcinoma basocelular en labio superior. Lesión nodular ulcerada cubierta en su totalidad de costra sanguínea.



Figura 28-4. Carcinoma basocelular. Lesión ulcerativa que afecta el borde bermellón y parte de labio cutáneo inferior.

La evolución es crónica y asintomática, el dolor es raro, salvo en casos avanzados o metastásicos.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial incluye carcinoma espinocelular (CEC), melanoma, queratoacantoma, hiperplasias sebáceas, queratosis actínicas, queratosis seborreicas y nevos melanocíticos intra-dérmicos.

Generalidades terapéuticas

El tratamiento depende de factores como tamaño, tipo histológico y sitio anatómico, así como de la edad y estado general del paciente, pero el método más útil y eficaz es la resección quirúrgica que, en forma adecuada, otorga curación en más de 90% de casos. Otras modalidades incluyen la cirugía micrográfica de Mohs (la cual es la opción preferida, sin embargo, no se encuentra disponible con facilidad), la radioterapia —que constituye una alternativa ante pacientes que no son candidatos a cirugía o como adyuvante—. Asimismo, otras herramientas incluyen el interferón $\alpha 2\beta$ intralesional, la terapia fotodinámica y, de manera más reciente, el vismodegib (ante carcinomas metastásicos).

29

Capítulo

Melanoma maligno

El melanoma es una neoplasia maligna que se origina de los melanocitos epidérmicos, dérmicos o del epitelio de las mucosas. Produce una neoformación pigmentada, plana o exofítica, curable en estadios iniciales, pero mortal en fases avanzadas.

Aspectos epidemiológicos

La distribución e incremento a nivel mundial no son uniformes. Australia y Nueva Zelanda son los países con la mayor incidencia (40 a 60 casos por cada 100 000 habitantes), en Estados Unidos se le atribuyen 9400 muertes por año con una frecuencia de 80 000 casos anuales, de modo que es catalogado como el cáncer de piel más letal por la American Cancer Society. En Latinoamérica se calcula una incidencia de 4.5 casos por cada 100 000 habitantes; en México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de piel, con 14.1%. Específicamente en lo referente a la localización oral, su frecuencia es de 0.1 a 8% del total de los melanomas (en función del origen étnico de los

pacientes) y representa 0.5% del total de neoplasias de la cavidad oral. Parece que existe una mayor incidencia en japoneses, nativos americanos, centroamericanos y africanos.

Se presenta con más frecuencia en mujeres, con predominio entre los 30 a 40 años y entre los 60 a 70 años, y una edad promedio de 63 años al momento del diagnóstico, aunque puede observarse antes de los 40 años hasta en 25% de casos y es raro antes de los 20 años.

Etiopatogenia

Esta neoplasia surge de los melanocitos, células pluripotentes de la cresta neural que, durante la embriogénesis, migran hacia la capa basal de los epitelios. El melanoma en la boca proviene de los melanocitos de la capa basal del epitelio y algunas células inmaturas de la lámina propia. Otras estructuras que también le dan origen son la orofaringe, senos paranasales y glándulas parótidas.

Intervienen factores genéticos (predisposición familiar de 8 a 12%) y ambientales. También puede surgir a partir de un nevo displásico, congénito gigante, de unión o de un lentigo maligno.

En los bordes bermellones y aspecto cutáneo del labio, la exposición crónica e intermitente a altas cantidades de RUV son el principal factor de riesgo ambiental, como las camas de bronceado o las quemaduras solares derivadas de actividades al aire libre. También está vinculado al antecedente familiar de cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular o espinocelular), síndrome de nevo displásico familiar o xeroderma pigmentoso; así como gente con piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick), con ojos claros y cabello rubio o rojizo. Sin embargo, la cavidad oral es un sitio protegido del Sol y no se ha demostrado algún factor etiológico causal ni se han definido factores de riesgo claros. También es factible que sean una manifestación oral de melanoma metastásico que surgió sobre superficies cutáneas.

Las principales alteraciones genéticas identificadas están en el receptor de tirosina cinasa (c-KIT), el cual regula el crecimiento, diferenciación, migración y proliferación de los melanocitos; así como en NRAS, que promueve el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de los melanocitos. Estudios recientes han demostrado que los perros constituyen un excelente modelo inmunocompetente para explicar el melanoma oral humano, debido a que comparten las mismas características clínicas, biológicas, patológicas, moleculares y genéticas. A este respecto, en muestras de melanoma oral canino, se ha identificado una sobreexpresión de genes reconocidos por su alta actividad oncogénica, como *COL1A1*, *SPARC* y *VIM*, que también son sobreexpresados en melanomas humanos. Además, se descubrió que la

interleucina 6 (IL-6) se expresó tanto en melanomas humanos como caninos, lo que apunta a que esta molécula es la responsable de iniciar un bucle de activación de STAT3/NF-κB (grupo de proteínas que ayudan a controlar muchas funciones en la célula, como el crecimiento y la supervivencia), y eso conlleva el desarrollo de células cancerosas y el control de las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

Manifestaciones clínicas

En labios se aprecia como lesiones maculares irregulares de tamaños variables, con coloración heterogénea, que incluyen tonalidades marrones, azules, púrpuras o negruzcas, asintomáticas al inicio, pero con posterior crecimiento rápido, que se han observado tanto en el borde bermellón como en la mucosa labial. En la boca afecta predominantemente el paladar duro, el alvéolo maxilar y el alvéolo mandibular, aunque también puede surgir en el paladar blando y regiones retromolares, casi siempre como una lesión pigmentada. La extensión radial es efímera, con una tendencia temprana al crecimiento vertical y las neoplasias intrabucales infiltran las estructuras periodontales circundantes y el hueso alveolar, lo que provoca inestabilidad de las piezas dentales. Además de lo anterior, en las lesiones de labios y mucosa es factible que ocurra sangrado, tumefacción dolorosa o parestesias.

Al ser el borde bermellón del labio un sitio único, los tumores que surgen en la piel se clasifican como cutáneos y los originados dentro de la cavidad, como mucosos. La distinción es importante en la estadificación del tumor, ya que todos los

melanomas mucosos son agresivos, dada su rápida tendencia a la invasión local y regional, en comparación con otros tumores de la cavidad bucal, incluso los de tamaño pequeño, y se clasifican como T3-T4b según la 8.ª edición de las pautas del American Joint Committee on Cancer (AJCC, Comité Conjunto Estadounidense del Cáncer).

Los sitios de invasión regional más comunes reportados son las parótidas, la lengua y las amígdalas. Hasta un tercio de los casos se presenta como lesiones amelanóticas, las cuales pueden aparecer de color rojo oscuro o rosa, con la superficie ulcerada, eritematosa y nodular.

Aproximadamente 25% de los pacientes con melanomas de la mucosa oral presentan invasión regional y metástasis linfáticas al momento del diagnóstico, y alrededor de 10% cuenta con crecimiento tumoral a distancia en órganos como pulmón, hígado, hueso y cerebro.

Diagnósticos diferenciales

Es amplio e incluye a la pigmentación racial, melanoacantoma, enfermedad de Addison, nevo azul, léntigos, nevo oral, sarcoma de Kaposi, tatuajes por amalgama, mácula melanótica oral, síndromes de Peutz-Jeghers y Laugier-Hunziker y melanososis del fumador e inducida por fármacos. En cuanto a las variantes amelanóticas, deben distinguirse de linfomas, trastornos angioproliferativos y carcinomas indiferenciados (o metastásicos).

El descubrimiento de lesiones orales de color negro-marrón clínicamente sospechosas debe motivar

una biopsia y al establecimiento del diagnóstico específico mediante examen histológico.

Generalidades terapéuticas

La escisión quirúrgica con márgenes amplios es el pilar del tratamiento para el melanoma mucoso (así como el de cabeza y cuello), sin embargo, a pesar de lograr márgenes libres, existe una proporción significativa de pacientes con recurrencias o tumoración persistente. Hay una tasa de supervivencia a 5 años de entre 20 y 35%.

La radioterapia del sitio primario se reserva para pacientes inoperables o para casos en que existe una alta morbilidad quirúrgica; sin embargo, los estudios no han demostrado mejora en la supervivencia general a 5 años. Asimismo, el imiquimod tópico representa una adición significativa al tratamiento del melanoma oral debido a sus efectos inmunoestimulantes antitumorales y apoptóticos para las células neoplásicas.

En los pacientes con enfermedad en estadio III o superior, se recomienda terapia sistémica de acuerdo con el perfil molecular del tumor. Sin embargo, las terapias adyuvantes no han demostrado que produzcan supervivencia general prolongada; aunque las pautas vigentes recomiendan la terapia sistémica adyuvante, reconocen que la evidencia de beneficio es menor que en el melanoma cutáneo, ya que su comportamiento biológico es diferente.

El progreso en la caracterización molecular del melanoma ha llevado al desarrollo de terapias enfocadas a blancos específicos, como el imatinib, dasatinib e ilotinib, que son inhibidores selectivos de KIT y

pueden indicarse ante casos de melanoma mucoso previamente seleccionados.

La inmunoterapia es una de las modalidades más novedosas que se han estudiado en los últimos años, ya que el melanoma es uno de los cánceres más inmunogénicos, y consiste en la estimulación

del sistema inmune del propio paciente para combatir a la neoplasia. Estas moléculas son el pembrolizumab, el nivolumab y el ipilimumab (con tasas de respuesta de 37.1% si se combina este con nivolumab). No se conoce con exactitud la cifra para las neoplasias orales, aunque algunos autores reportan un porcentaje particularmente bajo de 15%.

30 Síndrome de Melkersson Rosenthal

Capítulo

Es una rara condición neurológica y mucocutánea que se manifiesta por la tríada clásica que incluye parálisis facial recurrente, inflamación orofacial de uno o ambos labios (queilitis granulomatosa) y lengua fisurada. Estas manifestaciones no siempre se observan completas ya que, en la mayoría de los casos, aparecen en diferentes momentos del curso de la enfermedad.

Aspectos epidemiológicos

Se calcula una incidencia aproximada de 0.08% en la población general, aunque se cree que probablemente esté subdiagnosticado debido a que la mayoría de los pacientes no manifiesta el cuadro clínico comple-

to. Se presenta con mayor frecuencia en individuos jóvenes entre la segunda y tercera décadas de la vida (aunque se ha descrito en sujetos entre 1 y 69 años) sin predilección racial, y con predominio en mujeres con una relación de 2:1 respecto de los varones.

Etiopatogenia

No se conoce con exactitud el origen de esta entidad, pero se cree que se debe a una condición genética de herencia autosómica dominante, al parecer, localizada en el cromosoma 9 p11, con afección de varios miembros dentro de la familia; pero también se han propuesto infecciones (en particular, debidas a herpes simple o micobacterias), deficiencias

inmunes, hipersensibilidad retardada a alimentos o sus conservadores, como es el caso del glutamato monosódico, alergia a cobalto, hipertrofia amigdalina, tonsilitis, infecciones periodontales y estrés (y, de forma más reciente, por la actividad de padecimientos autoinmunes subyacentes), sin que esto se haya comprobado.

Manifestaciones clínicas

La manifestación más temprana y frecuente es el aumento de volumen orofacial, que puede ser de uno o ambos labios, e incluso extenderse hasta el párpado inferior, y es llamada queilitis granulomatosa de Miescher y se presenta en 86% de individuos afectados (otras áreas de la boca que pueden sufrir este aumento de volumen incluyen, en orden decreciente, a la encía, mucosa bucal, paladar y lengua). Su consistencia es firme pero no dura, no es depresible y no deja fóvea a la presión; no hay ulceraciones, descamación ni fisuras, afecta con más frecuencia el labio superior y no se acompaña de síntomas [Figura 30-1].

La lengua fisurada se observa en 20 a 40% de casos (en ocasiones está presente incluso desde el nacimiento) [Figura 30-2] y la parálisis facial se presenta en 30 a 35%. Las manifestaciones se presentan de manera secuencial o incompleta, de modo que el cuadro clínico con todas las características completas sólo se encuentra en 8 a 25% de los casos; las formas más comunes son monosintomáticas u oligosintomáticas, lo cual convierte en un verdadero desafío al diagnóstico, mismo que se puede establecer con la presencia de una de las alteraciones.

Existen reportes que mencionan que el episodio inicial de edema orofacial es precedido de mo-



Figura 30-1. Síndrome de Melkersson Rosenthal. Edema orolabial unilateral que afecta hasta el párpado inferior.



Figura 30-2. Edema orolabial y lengua fisurada.

lestias locales como dolor de cabeza o alteraciones visuales de duración variable. La evolución es crónica, recurrente y progresiva, los episodios clínicos a menudo repiten después de días y durante años, tras lo cual el edema orofacial se vuelve permanente. La parálisis facial se puede explicar como resultado del efecto compresivo del edema sobre el nervio facial, al momento que éste emerge a través del canal facial, o también es secundario a infiltración del propio nervio y llega a aparecer meses antes o después del edema, así como cursar de forma transitoria o volverse permanente.

Del mismo modo, la parálisis facial crónica propicia dificultades masticatorias por atrofia y debilidad de los músculos faciales.

Otros datos clínicos menos comunes incluyen neuralgia del trigémino, parálisis ocular, parestesias orolinguales, debilidad lingual, disfunciones de las glándulas salivales o lagrimales (ojo seco), disgeusia, migraña de predominio occipital, hipoacusia, vértigo, dolor auricular, anosmia, diplopía y queratitis. Algunos autores recomiendan evaluar la probable asociación con enfermedad de Crohn y con sarcoidosis, a fin de descartar estos padecimientos.

Diagnósticos diferenciales

Cuando la tríada de signos y síntomas aparece completa, no hay dificultad diagnóstica. Pero es factible

confundirlo con angioedema, sin embargo, el causado por este síndrome no responde a antihistamínicos y tiende a durar más tiempo, por lo cual el tejido termina por fibrosarse. Debe descartarse también la sarcoidosis. En ocasiones se asemeja a la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) y, cuando sólo hay manifestaciones linguales, puede semejar a lengua plicata. La parálisis facial debe diferenciarse de la parálisis de Bell, aunque esto es muy difícil.

Generalidades terapéuticas

Hay pocas opciones de tratamiento, mismas que incluyen medidas sintomáticas, como la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides intralesionales o sistémicos por varios meses, antibióticos como minociclina, doxiciclina o eritromicina y, en ocasiones, talidomida, dapsona, antimaláricos, antidepresivos, antihistamínicos, ciclosporina e inmunosupresores como infliximab o adalimumab en caso de resistencia al manejo con esteroides o ante una enfermedad autoinmune concomitante. En algunos pacientes se ha reportado la resolución espontánea de la parálisis facial. Si hay compresión nerviosa, debe realizarse la liberación quirúrgica. Deben llevarse a cabo revisiones periódicas a fin de evaluar si hay algún grado de avance de la enfermedad, dado su comportamiento.

Referencias

Sección I. Aspectos anatómicos

- Arthur-Nouel A. *Atlas de Enfermedades de la Mucosa Oral*, 1.^a Ed. Santo Domingo, ICDP, 2015: 13.
- Cardona-Tortajada F. *Atlas de Patología de la Mucosa Oral*. Navarra, Servicio de Efectividad y Seguridad Asistencial, 2019: 9
- Flowers FP, Zampogna JC. *Anatomía Quirúrgica de la Cabeza y el Cuello*. En: Bologna J, Jorizzo J, Rappini R. *Dermatología*, 1.^a Ed. Nueva York/ Madrid, Mosby-Elsevier, 2004: 2219–2226.
- Guzmán-Fawcett A. *Enfermedades de la Mucosa Oral*. En: Arenas R. *Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*, 7.^a Ed. México, McGraw Hill Interamericana Editores, 2019: 861-880.
- Martins Souza PR, Dupont L, Mosen G, Lima Dantas M, Abascal Bulcão L. *Variations of oral anatomy and common oral lesions*. *An Bras Dermatol* 2024; 99(1): 3–18.
- Qiu X, Jiang L. *New diagnostic classification of Cheilitis and its clinical diagnostic pathway*. *West China Journal of Stomatology*, 2021; 39 (2): 238 -244.
- Quiroz F. *Tratado de Anatomía Humana*, 43.^a Ed. (3era. Reimpresión). Tomo III. México, Editorial Porrúa, 2013: 63–64.
- Saúl A. *Lecciones de Dermatología*, 16.^a Ed. México, McGraw Hill Interamericana Editores, 2015: 19.

- Woo SB. *Disorders of the Oral Mucosa*. En: Barnhill R, Crowson AN. *Textbook of Dermatopathology*, 2.nd Ed. Barcelona, McGraw Hill Companies, 2004: 999.

Sección II. Queilitis principalmente reversibles

- Arenas R. *Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*, 7.^a Ed. México, Mc Graw Hill Interamericana Editores, 2019: 45–52.
- Aydin E, Gokoglu O, Ozcurumez G, Aydin H. *Factitious cheilitis: a case report*. *J Med Cas Reports*, 2008: 2: 29
- Cai L, Wei J, Ma D, Xu H, Qing M, Wang Z, Shen Y, Zhou Y. *Predisposition of hypersensitivity in patients with exfoliative cheilitis*. *J Dent Sci*, 2022; 17: 476-481.
- Cohen DE, De Souza A. *Irritant Contact Dermatitis* en: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 249-259.
- Fonseca A, Jacob SE, Sindler A. *Art of prevention: Practical interventions in lip-licking dermatitis*. *Int J Women Dermatol* 2020; 6: 377-380.
- García-López E, Blanco-Ruiz AO, Rodríguez-García LO, Reyes-Fundora D, Sotres-Vázquez J. *Queilitis. Revisión bibliográfica*. *Rev Cubana Estomatol*,

- 2004; 41 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7507200400200009
- Girijala RL, Falkner R, Dalton SR, Martín BD. *Exfoliative Cheilitis as a Manifestation of Factual Cheilitis*. *Cureus* 2018; 10(5): e2565.
- Gonzaga AKG, Bezerra HIO, Cavalcante IL, Santana T, Oliveira PT, Medeiros AMC, et al. An update about cheilitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology* 2021;33: 555–560.
- Kai S, Lijun L, Xiaojie C, Weiwen J. *Treatment of exfoliative cheilitis with Traditional Chinese Medicine: a systematic review*. *J Tradit Chin Med* 2017; 37 (2): 147–158.
- Kim TW, Kim WI, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC. *Patch Testing with Dental Screening Series in Oral Disease*. *Ann Dermatol*, 2015; 27(4): 389–393.
- Loidi-Pascual L, Hervella-Garcés M, Larrea-García M, Santestéban-Muruzabal R, Agulló-Pérez A, Yanguas-Bayona I. *Eccema de labios. Experiencia en la Unidad de Eccema de Contacto de un centro terciario español*. *Anales Sis San Navarra*, 2015; 38(3). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272015000300005
- Lugovic-Mihic L, Ilic I, Budimir J, Pondeljnak N, Mravak-Stipetic M. *Common Allergies and Allergens in Oral and Perioral Diseases*. *Acta Clin Croat* 2020; 59: 318–328.
- Lugovic-Mihic L, Pilipovic K, Crnacic I, Situm M, Duvancic T. *Differential Diagnosis of Cheilitis—How to classify Cheilitis?* *Acta Clin Croat* 2018; 57 (2): 342-351.
- Minciullo PL, Paolino G, Vacca M, Gangemi S, Nettis E. *Unmet diagnostic needs in contact oral mucosal allergies*. *Clin Mol Allergy*, 2016; 14(10).
- Mowad CM, Marks Jr JG. *Allergic Contact Dermatitis*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.ª Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 233-248.
- Rai R, Dinakar D, Kurian SS, Bindoo YA. *Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing*. *Indian Dermatol Online J*, 2014; 5(3): 282–286.
- Rosen A, Yi Ng SS, Tosti A, Schachner L. *Allergic contact cheilitis in children and improvement with patch testing*. *JAAF Case Reports*, 2017; 3: 25–28.
- Scully C; Bagán JV, Carrozzo M, Flaitz CM, Gandolfo S. *Guía de Bolsillo de Enfermedades Orales*, 1.ª Ed, España, Elsevier–Churchill Livingstone, 2014: 199–202.
- Shetty SR, Rangare A, Babu S, Rao P. *Contact Allergic Cheilitis Secondary to Latex Gloves: a Case Report*. *J Oral Maxillofac Res*, 2011; 2(1): e5.
- Silva-Belluco PE, Feijó-Belluco RZ, Santiago-Reis CM. *Allergic contact cheilitis caused by propolis: case report*. *Einstein (São Paulo)*, 2022; 20: eRC6151.
- Thongprasom K. *Glycerin Borax Treatment of Exfoliative Cheilitis Induced by Sodium Lauryl Sulfate: a Case Report*. *Acta Stomatologica Croatica*, 2016: 50(1): 158–161.
- Van Amerongen CCA, De Groot A, Volkering RJ, Schuttelaar MLA. *Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin)—two cases*. *Contact Dermatitis*, 2020; 83: 126–129.

Sección III. Queilitis asociadas a consumo de fármacos

- Anderson HJ, Lee JB. *A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption*. *Medicina*, 2021; 57, 925.
- Barrera-Ochoa CA, Marioni-Manríquez S, Cortázar-Azuaque AM, Quijada-Ucelo ZM, Saba-Mussali AJ, Vega-Memije ME. *Use of Intravenous Immunoglobulins and Systemic Corticosteroids in Patients with Toxic Epidermal Necrolysis: Experience of a Hospital in Mexico City*. *Actas Dermosifilogr* 2022;113: T294-T299.

- Bel, B.; Jeudy, G.; Bouilly, D.; Dalac, S.; Vabres, P.; Collet, E. *Fixed eruption due to quinine contained in tonic water: Positive patch-testing*. *Contact Dermat*, 2009; 61: 242–244.
- Criado P. *Adverse Drug Reactions*, en: Bonamigo RR, Dornelles SIT. *Dermatology in Public Health Environments*. São Paulo, Springer, 2018: 519–576.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. *Neotrex, Ficha Técnica*. Disponible en: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/neotrex_capsulas/1019/101/8869/14
- French LE, Prins C. *Eritema Multiforme y Síndrome de Stevens Johnson*, en: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 319–334.
- Hasegawa A, Abe R. *Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [version 1; peer review: 2 approved]*. *F1000 Research*, 2020; 9 (F1000 Faculty Rev): 612.
- Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU, Kang HR. *Clinical Features of Fixed Drug Eruption at a Tertiary Hospital in Korea*. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014; 6(5): 415–420.
- Kapala J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. *Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis*. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19, 6463. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116463>
- Ornelas J, Rosamilia L, Larsen L, Foolad N, Wang Q, Li QS, Sivamani RK. *Objective Assessment of Isotretinoin-Associated Cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale*. *J Dermatolog Treat*, 2016; 27(2): 153–155.
- Pan Y, Tang S, Zheng S, Li S, Zhu D, Fang H, Qiao J. *Association between serum ferritin and the severity of drug Eruptions*. *J Clin Lab Anal* 2020; 34: e23043
- Pérez-Martínez J. *Medicina Cannabinoide en el Manejo del Dolor Crónico*, *Rev Soc Esp. Del Dolor*, 2017;24 (Supl. 1): 22–26.
- Revuz J, Valeyrie-Allanore L. *Drug Reactions*, en: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 335-357.
- Tavallae M, Mahmoudi RM. *Fixed drug eruption resulting from fluconazole use: a case report*. *J Med Case Reports*, 2009; 3: 7368.
- Thielen AM, Saurat JH. *Retinoids*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 2089-2103.
- Torres-Guerrero E, Navarro-Durán LL. *Principales Fármacos utilizados en Dermatología*. En: Arenas R. *Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*, 7.^a Ed. México, Mc Graw Hill Interamericana Editores, 2019: 969-988.
- Woodruff CM, Botto N. *The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2022; 62: 548-561.

Sección IV. Queilitis por agentes infecciosos

- Arenas R, Torres-Guerrero E. *Micología Médica Ilustrada*, 6.^a Ed. México, McGraw Hill Interamericana Editores, 2019: 249–269.
- Bharti AH, Chotaliya K, Marfatia YS. *An update on oral human papillomavirus infection*. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* 2013; 34 (2): 77–82.
- Calcagno-Reinhardt L, Da Silva-Nascente P, Silva-Ribeiro J, Etges A, Guerra-Lund R. *A single-center 18 year experience with oral candidiasis in Brazil: a retrospective study of 1,534 cases*. *Braz Oral Res* 2018; 32e92.

- Cerón García IA, Cerón Espinosa J, González Losa MR. *Hiperplasia epitelial multifocal: revisión de 71 casos*. DCMQ. 2011; 9(3): 176–180.
- Chaírez Atienzo P, Vega-Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Maya García IA, Cuevas González JC. *Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura*. Int. J. Odontostomat. 2015; 9(2): 233–238.
- Chen LK, Arai H, Chen LY, Chou MY, Djauzi S, Dong B, et al. *Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific*. BMC Infectious Diseases. 2017; 17:213
- Cohen EJ, Jeng BH. *Herpes zoster: A brief definitive review*. Cornea. 2021; 40(8): 943–949.
- Contaldo M. *Use of probiotics for oral candidiasis. State of the Art and perspective. A further step toward personalized medicine?* Front Biosci 2023; 15(1)6: doi: 10.31083/j.fbe1501006.
- Elewski B, Hughey LC, O Sobera J, Hay R. *Fungal Diseases*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1251–1284.
- Gheorghe DC, Niculescu AG, Catalina Birca A, Mihai Grumezescu A. *Biomaterials for the Prevention of Oral Candidiasis Development*. Pharmaceutics, 2021; 13: 803.
- Giacobbe DR, Maraolo AE, Simeon V, Magnè F, Pace MC, Gentile I, et al. *Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans Candida species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression*. Mycoses. 2020; 63: 334–342
- Goel K, Sardana K. *Herpetic Cheilitis*. Indian J Med Res 2015; 142: 229-230.
- Grewal RK, Sircar K, Bhat KG, Grewal DS, Tyagi KK, David S. *Detection of human papilloma virus-E6/E7 proteins of high-risk human papilloma virus in saliva and lesional tissue of oral squamous cell carcinoma patients using nested multiplex polymerase chain reaction: A comparative study*. J Oral Maxillofac Pathol. 2018; 22: 318–324.
- Hellstein JW, Marek CL. *Candidiasis: Red and White manifestations in the oral cavity*. Head and Neck Pathology 2019;13: 25-32.
- Huang CW, Hsieh CH, Lin MR, Huang YC. *Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children*. BMC Infectious Diseases 2020; 20: 782.
- Hwang JH, Kim KH, Han SB, Kim HH, Kim JH, Lee SY, et al. *A clinico-epidemiological multicenter study of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hospitalized children*. Clin Exp Vaccine Res 2019; 8: 116-123.
- Iwanaga J, Fukoka H, Fukoka N, Yutori H, Ibaragi S, Tubbs S. *A narrative review and clinical anatomy of herpes zoster infection following COVID-19 vaccination*. Clinical Anatomy 2022; 35: 45-51.
- John A, Canaday DH. *Herpes Zoster in the older adult*. Infect Dis Clin North Am. 2017; 31(4): 811–826.
- Johnson RW, Álvarez-Pasquín MJ, Bijl M, Franco E, Gaillet J, Clara JG, et al. *Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective*. Ther Adv Vaccines. 2015; 3(4): 109-120.
- Kao YS, Hsu Y, Hsu CY. *Radiotherapy Increases the Incidence of Herpes Zoster in Oral Cavity Cancer Patients –a National Population-based Cohort Study*. In Vivo. 2021; 35: 3547–3553.
- Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. *Fungal Nomenclature. Managing change is the name of the game*. Open Forum Infect Dis 2023; 10(1): ofac559. doi: 10.1093/ofid/ofac559.
- Kim SM. *Human Papillomavirus in Oral Cancer*. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016; 42: 327–336.
- Kirnbauer R, Lenz P. *Human Papillomaviruses*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1303–1320.

- Kloch Bendsten S, Kronberg Jakobsen K, Fenger Carlander AL, Gronhoj C, von Buchwald C. *Focal Epithelial Hyperplasia*. *Viruses* 2021; 13: 1529.
- Kreuter A, Silling S. *Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a 7-year-old boy*. *CMAJ* 2018; 17: 190.
- Kubizna M, Dawiec G, Wiench R. *Efficacy of curcumin-mediated antimicrobial photodynamic therapy on Candida spp. A systematic review*. *Int J Mol Sci* 2024; 25(15): 8136. doi: 10.3390/ijms25158136.
- López Martínez R, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, Castañón Olivares R. *Micología Médica. Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio, 2.^a Ed. México, Trillas, 2006: 99–107.*
- Lopez-Villanueva ME, Conde-Ferrández L, Ayora-Talavera G, Cerón-Espinosa JD, González-Losa MR. *Human papillomavirus 13 in a Mexican Mayan community with multifocal epithelial hyperplasia: Could saliva be involved in household transmission?* *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 396–400.
- Lu S-Y. *Oral Candidosis: Pathophysiology and Best Practice for Diagnosis, Classification, and Successful Management*, J. Fungi. 2021; 7: 555.
- Mendoza N, Madkan V, Sra K, Willison B, Morrison LK, Tying SK. *Human Herpesviruses*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1321–1344.
- Mutnali K, Roopa BJ, Shivaprasad T, Yadav R. *Ayurveda management of oro-facial herpes: a case report*. *J Ayurveda and Integrative Med* 2020; 11: 357–359.
- Park MW, Cho YA, Kim SM, Myoung H, Lee JH, Lee SK. *Focal epithelial hyperplasia arising after delivery of metal-ceramic fixed dental prosthesis*. *J Adv Prosthodont* 2014; 6: 555–558.
- Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. *Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies*, *Front. Microbiol*. 2015; 6: 1391.
- Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques MCR. *Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis*. *Curr Med Chem* 2019;26(14): 2515–2528.
- Sasankoti Mohan RP, Verma S, Singh U, Agarwal N. *Acute primary herpetic gingivostomatitis*. *BMC Case Report* 2013-200074.
- Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, Peiteado D, Hernández G. *Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome*, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 1;25 (5): e700-5.
- Shah S, Singaraju S, Einstein A, Sharma A. *Herpes zoster: A clinicocytopathological insight*. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20 (3): 547.
- Shiboski C, Lee A, Chen H, Webster-Cyriaque J, Seaman T, Landovitz RJ, et al. *Human papillomavirus infection in the oral cavity of HIV patients is not reduced by initiating antiretroviral therapy*. *AIDS* 2016; 30: 1573–1582.
- Sukik L, Alfayei M, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. *Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analytics*. *PlosOne*. 2019; 14(4): e0215487.
- Suryana K, Suharsono H, Jarwa Antara IGP. *Factors Associated with Oral Candidiasis in People Living with HIV/AIDS: A Case Control Study*. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020;12: 33–39.
- Syrjänen S. *Oral manifestations of human papillomavirus infections*. *Eur J Oral Sci*. 2018; 126 (Suppl 1): 49–66.
- Tahmasebi E, Keshvad A, Alam M, Abbasi K, Rahimi S, Nouri F, Yazdaniyan M, et al. *Current Infections of the Orofacial Region: Treatment, Diagnosis, and Epidemiology*. *Life* 2023; 13:269.
- Tognarelli E, Palomino TF, Corrales N, Bueno SM, Kaleris AM, González PA. *Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 127.

- Torres-Guerrero E, Vásquez del Mercado E, Arenas R. *Infecciones por Candida spp. Datos clínico-epidemiológicos y de tipificación de Candida en un hospital de segundo nivel*. DCMQ. 2014;12(1): 18–23
- Truong NR, Smith JB, Sandgren KJ, Cunningham AL. *Mechanisms of Immune Control of Mucosal HSV Infection: A Guide to Rational Vaccine Design*. Front Immunol. 2019; 10: 373.
- Vila T, Sultán A, Montelongo-Jáuregui D, Jabra-Rizk MA. *Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity*. J. Fungi. 2020; 6: 15.
- Vourexakis Z, Vanoy J. *Mucosal and cutaneous lesions in mandibular zoster*. BMJ Case Rep 2014–204459.
- Xu X, Zhang Y, Li Q. *Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development*. Rev Med Virol. 2019; 29: e2054.
- Costan VV, Popa C, Hancu MF, Porumb-Andrese E, Toader MP. *Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review)*. Exp Ther Med. 2021; 22: 1335.
- Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. *Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies*. Front Immunol. 2019; 10: 1418.
- Kasperkiewickz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. *Pemphigus*. Nat Rev Dis Primers. 2017.26.3: 17026.
- Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. *An Updated Review of Pemphigus Diseases*. Medicina. 2021; 57: 1080.
- Messingham KN, Crowe TP, Fairley JA. *The Intersection of IgE Autoantibodies and Eosinophilia in the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid*. Front. Immunol. 2019; 10: 2331.
- Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Zenzo G. *Bullous Pemphigoid: Trigger and predisposing Factors*. Biomolecules. 2020; 10: 1432.
- Nosratzahi T. *Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments*. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(5): 1161–1167.
- Porro AM; Seque CA, Corsi Ferreira MC, Simões MM, Enokihara S. *Pemphigus vulgaris*. An Bras Dermatol 2019; 94(3): 264–278.
- Ranginwala AM, Chalisshar MM, Panja P, Buddhdev KP, Kale HM. *Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases*. J Oral Maxillofac Pathol. 2012; 16(3): 368–373.
- Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, Carey B, Carrozzo M, et al. *European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology—Part I*. JEADV. 2021; 35: 1750–1764.
- Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, Horváth B. *Oral Lesions in Autoimmune*

Sección V. Queilitis como parte de enfermedades inflamatorias y autoinmunes

- Abé T, Kitagawa N, Yoshimoto S, Maruyama S, Yamazaki M, Inai T, Hashimoto S, Saku T. *Keratin 17-positive Civatte bodies in oral lichen planus—distribution variety, diagnostic significance and histopathogenesis*. Scientific Reports 2020; 10: 14586.
- Amagai M. Pemphigus. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/China, Elsevier Saunders, 2009: 461–474.
- Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. *The Role of Eosinophils in Bullous Pemphigoid: A Developing Model of Eosinophil Pathogenicity in Mucocutaneous Disease*. Front Med. 2018; 5: 201.
- Bernard P, Borradori L. *Pemphigoid Group*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 475–490.

Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol. 2019; 20: 847–861.

Rotaru DI, Sofineti D, Bolboaca SD, Bulboaca AE. *Diagnostic criteria of oral lichen planus: A Narrative Review.* Acta Clin Croat. 2020; 59: 513–522.

Shiohara T, Kano Y. *Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses.* En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 183–202.

Sección VI. Queilitis asociadas a radiación ultravioleta

Cuevas-González JC, Rodríguez-Lobato E, Mancheno-Valencia A, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Soto L, Vega Memije ME. *Prurigo actínico; perfil demográfico de los últimos 20 años en la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México.* Dermatología, Revista Mexicana. 2014; 58(6): 508–513.

Gonzaga AKG, Bezerra HIO, Cavalcante IL, Santana T, Oliveira PT, Medeiros AMC, et al. *An update about cheilitis.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology 2021;33: 555–560.

González S, Aguilera J, Berman B, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Goh CL, Lim HW, et al. *Expert recommendations of the Evaluation of Sunscreen Efficacy and the Beneficial Role of Non-Filtering Ingredients.* Front Med. 2022; 31(9): 790207.

Hönigsmann H, Hojyo-Tomoka MT. *Polymorphous Light Eruption, Hydroa Vacciniforme, and Actinic Prurigo.* En: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*, 1.st ed. New York, Informa Healthcare, 2007: 149–168.

Ito T, Natsuga K, Tanimura S, Aoyagi S, Shimizu H. *Dermoscopic Features of Plasma Cell Cheilitis and Ac-*

tinic Cheilitis. Acta Derm Venereol 2014; 94: 593–594.

Lim HW, Hawk JLM. *Photodermatologic Disorders.* En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1470–1471.

Martins Souza PR, Dupont L, Mosená G, Lima Dantas M, Abascal Bulcão L. *Variations of oral anatomy and common oral lesions.* An Bras Dermatol 2024; 99(1): 3–18.

Rodríguez-Blanco I, Flórez A, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, et al. *Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain.* Acta Derm Venereol 2018; 98: 970–974.

Rünger TM. *Ultraviolet Light.* En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1455–1465.

Vasilovici A, Ungureanu L, Grigore L, Cojocarú E, Senila S. *Actinic Cheilitis – From Risk Factors to Therapy.* Front Med (Lausanne). 2022; 9: 805425.

Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Soto L. *Actinic prurigo cheilitis: Clinicopathologic analysis and therapeutic results in 116 cases.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94: 83–91.

Sección VII. Pigmentaciones labiales

Alawi F. *Pigmented lesions of the oral cavity: An update.* Dent Clin North Am. 2013; 57(4): 699–710.

Da Silva Albuquerque DM, Silva Cunha JL, Oliveira Corrêa Roza AL, Aristizabal Arboleda LP, Santos-Silva AR, Ajudarte Lopes M, Vargas PA, Jorge J, Paes de Almeida O, et al. *Oral pigmented lesions: a retrospective analysis from Brazil.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021;26 (3):e284–291.

- Duan N, Zhang YH, Wang WM, Wiang X. *Mystery behind labial and oral melanotic macules: Clinical, dermoscopic and pathological aspects of Laugier-Hunziker syndrome*. World J Clin Cases. 2018; 6 (10): 322–334.
- Guzmán Fawcett AJ, Fernández Blanco G. *Patología Oral. Lesiones pigmentarias y melanocíticas*. En: Ocampo Candiani J, Lupi O, Gatti CF. Eds. *Dermatología. Guías de Actualización Clínica*, 1.ª Ed. São Paulo, Brasil. Grupo Editorial Nacional, 2015: 667–678.
- Kim GW, Shin K, You HS, Jin HJ, Shim WH, Kim HS, Ko HC, et al. *Dermoscopic “Landscape Painting Patterns” as a Clue for Labial Melanotic Macules: An Analysis of 80 Cases*. Ann Dermatol 2018; 30(3): 331–334.
- Marangón Júnior H, Alencar Souza PE, Villamarim Soares R, Benevenuto de Andrade BA, Paes de Almeida O, Rebello Horta MC. *Oral Congenital Melanocytic Nevus: A Rare Case Report and Review of the Literature*. Head and Neck Pathol. 2015; 9: 481–487.
- Martins Souza PR, Dupont L, Mosena G, Lima Dantas M, Abascal Bulcão L. *Variations of oral anatomy and common oral lesions*. An Bras Dermatol 2024; 99(1): 3–18.
- Rosebush MS, Briody AN, Cordell KG. *Black and Brown: Non-neoplastic Pigmentation of the Oral Mucosa*. Head and Neck Pathology. 2019; 13:47–55.
- Toedtling V, Carwford FC. *Clinical and histopathological differential diagnosis of Laugier-Hunziker syndrome: An extremely rare case with unusual extensive oral hyperpigmentation*. Clin Case Rep. 2021; 9: 309–313.
- Uribe P, Collgros H, Scoyler RA, Menzies SW, Guitera P. *In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Melanoma and Melanotic Macules of the Lip*. JAMA Dermatol 2017; 153(9): 882–981.

Sección VIII. Tumoraciones en labios

- Allen CM, Camisa C. *Oral Disease*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.ª Ed, New York/China, Elsevier Saunders, 2009: 1149–1170.
- Al-Noaman AS. *Pyogenic granuloma: Clinicopathological and treatment scenario*. J Indian Soc Periodont. 2020; 24(3): 233–236. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307466/>
- Ayhan E, Toprak SF, Kaya S, Akkaynak S. *Dermoscopy of oral mucocele: three types of extravasation mucoceles*. Turk J Med Sci. 2020; 50: 96–102.
- Azevedo LH, Galletta VC, De Paula Eduardo C, Migliari DA. *Venous Lake of the Lips Treated Using Photocoagulation with High-Intensity Diode Laser*. Photomedicine and Laser Surgery. 2010; 28(2): 263–265.
- Betz SJ, Jelmini JJ, Kim RY. *Early Stage Melanoma of the Vermillion with Mucosal Melanoma in Situ: A Clinical Conundrum*. Head & Neck Pathol 2023; <https://doi.org/10.1007/s12105-023-01552-y>
- Choi YJ, Byun JS, Choi JK, Jung JK. *Identification of predictive variables for the recurrence of oral mucocele*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019; 24(2): e231–235.
- Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. *Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma*. Indian Dermatol Online J 2013; 4(1): 12–17. Disponible en: https://journals.lww.com/idoj/full-text/2013/04010/clinical_variants,_stages,_and_management_of_basal.3.aspx
- Fania L, Didona D, Di Petro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, Donati M, et al. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches*. Biomedicines. 2021; 9: 171.
- Feller L, Khammissa RAG, Lemmer J. *A Review of the Aetiopathogenesis and Clinical and Histopathological Features of Oral Mucosal Melanoma*. The Scientific World Journal 2017; doi.org/10.1155/2017/9189812.

- García Rementería C. Melanoma. En: Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 7.^a ed. México, McGraw Hill Companies 2019. Pp 830–841.
- García Rementería C. *Tumores Cutáneos Premalignos y Malignos*. En: Arenas R. Op. Cit: 805–813.
- <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nf-kb>
- Hurník P, Chyra Z, Sevcikova T, Stembirek J, Smesny Trtkova K, Gaykalova DA, Buchtova M, Hrubá E. *Epigenetic Regulations of Perineural Invasion in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Front Genet* 2022; 13: 848557.
- Huynh NT, Veness MJ. *Basal cell carcinoma of the lip treated with radiotherapy*. *Australas J Dermatol* 2002; 43(1): 15–19.
- Hwang JR, Khachemoune A. *Lower lip basal cell and squamous cell carcinomas: a reappraisal of the similarities and differences in clinical presentation and management*. *Arch Dermatol Res* 2023; 315: 117–125.
- Jin H, Miao H, Nie YW, Lin YY. *Investigating resistin like beta (RETNLB) as a tumor promoter for oral squamous cell carcinoma*. *Head & face Medicine*. 2021; 17: 20.
- Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Yan Lui VW, Bauman JE, Grandis JR. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 6(1): 92.
- Joon Jung S, Ju Seo Y, Ju Park E, Woo Kim C, Jin Cho H, Ho Kim K, et al. *The Effect of 0.5% Sodium Tetracycl Sulfate on a Venous Lake Lesion*. *Ann Dermatol (Seoul)*. 2008; 20(4): 179–183.
- Lamichhane NS, An J, Liu Q, Zhang W. *Primary malignant mucosal melanoma of the upper lip: a case report and review of the literature*. *BMC Res Notes* 2015; 8: 499 DOI 10.1186/s13104-015-1459-3.
- Lee JS, Mun JH. *Dermoscopy of venous lake on the lips: A comparative study with labial melanotic macule*. *PLoS ONE*. 2018; 13(10): e0206768.
- Loh T, Rubin AG, Brian Jiang SI. *Management of Mucosal Basal Cell Carcinoma of the Lip: An Update and Comprehensive Review of the Literature*. *Dermatol Surg* 2016; 42(12): 1313–1319.
- Martins Souza PR, Dupont L, Mosená G, Lima Dantas M, Abascal Bulcão L. *Variations of oral anatomy and common oral lesions*. *An Bras Dermatol* 2024; 99(1): 3–18.
- Misztal CI, Green C, Mei C, Bhatia R, Velez Torres JM, Kamrava B, Moon S, et al. *Molecular and Cellular Mechanisms of Perineural Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma: Potential Targets for Therapeutic Intervention*. *Cancers* 2021; 13: 6011.
- Natarajan E. *Black and Brown Oro-facial Mucocutaneous Neoplasms*. *Head & Neck Pathol* 2019; 13: 56–70.
- North PE, Kincannon J. *Vascular Neoplasms and Neoplastic like Proliferations*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1922–1924.
- O’ Toole EA, Pontén F, Lundeborg J, Asplund A. *Principles of Tumor Biology and Pathogenesis of BCCs and SCCs*. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*, 3.rd Ed, New York/ China, Elsevier Saunders, 2009: 1759–1772.
- Piipponen M, Riihila P, Nissinen L, Kahari VM. *The Role of p53 in Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. *Cancers* 2021; 13: 4507.
- Pisano M, Sammartino P, Di Vittorio L, Landolo A, Caggiano M, Roghi M, et al. *Use of Diode Laser for Surgical Removal of Pyogenic Granuloma of the Lower Lip in a Pediatric Patient: A Case Report*. *Am J Case Rep*. 2021; 22: e929690-1–e929690-5.
- Prado Ribeiro AC, Santos Silva AR, Morais Faria K, Gomes Silva W, Simonato LE, Moutinho K, Brandão TB. *Radiation-related superficial oral mucoceles: An under-recognized acute toxicity in head and neck cancer patients*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018; 23(5): e518–523.

- Prouteau A, André C. *Canine Melanomas as Models for Human Melanomas: Clinical, Histological, and Genetic Comparison*. Genes 2019;10:501.
- Rahman M, Chang Lai Y, Husna A, Chen HW, Tanaka Y, Kawaguchi H, Hatai H, et al. *Transcriptome analysis of dog oral melanoma and its oncogenic analogy with human melanoma*. Oncol Rep 2020; 43: 16–30.
- Santana-Gutiérrez A, Guerrero-Putzu MD, Vázquez-Martínez O, Ocampo-Candiani J. *Basal Cell Carcinoma in the Mucosa of the Lower Lip: A Rare Location*. Dermatol Surg 2023; 49(9):893–894.
- Satish T, Khan S, Levin M, Carvajal R, Yoon A. *Treatment of recurrent mucosal melanoma of the oral cavity with topical imiquimod and pembrolizumab achieves complete histopathologic remission*. JITC 2021; 9: e001219. doi:10.1136/jitc-2020-001219
- Sharma S, Chandra S, Gupta S, Srivastava S. *Heterogeneous conceptualization of etiopathogenesis: Oral pyogenic granuloma*. Natl J Maxillofac Surg. 2019; 10(1): 3–7.
- Suryavanshi R, Abdullah A, Singh N, Astekar M. *Oral mucocele in infant with an unusual presentation*. BMJ Case Rep. 2020; 13: e234669.
- Togni L, Alberto Caponio VC, Zerman N, Troiano G, Zhurakivska K, Lo Muzio L, et al. *The Emerging Impact of Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinoma: Main Issues and Clinical Relevance of a New Prognostic Marker*. Cancers. 2022; 14: 3571.
- Trafalski M, Kozakiewicz M, Jurczyszyn K. *Application of Fractal Dimension and Texture Analysis to Evaluate the Effectiveness of Treatment of a Venous Lake in the Oral Mucosa Using a 980 nm Diode Laser—A Preliminary Study*. Materials. 2021; 14: 4140.
- Villaruel Dorrego M, Aguirre Urizar JM. *Cáncer y precáncer Oral. Aspectos clinicopatológicos y moleculares con implicación pronóstica*. En: Mosqueda Taylor A, Meneses García A. (Eds). Tópicos Selectos de Oncología Bucal. México, Planeación y Desarrollo Editorial S.A. de C.V, 2008: 81–97.

Sección IX. Queilitis granulomatosas

- Basman A, Gümüşok M, Degerli S, Kaya M, Toraman-Alkurt M. *Melkersson-Rosenthal Sendromu: Olgu Sunumu*. J Istanbul Univ Fac Dent. 2017; 51(1): 42–45.
- Bohra S, Kariya PB, Bargale SD, Kiran S. *Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome*. BMJ Case Rep. 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210138.
- Gaitán Quintero G, Camargo Camargo L, López Velásquez N, González M. *Presentation of Bilateral Facial Paralysis in Melkersson–Rosenthal Syndrome*. Case Reports in Neurological Medicine. 2021; Art ID 6646115.
- Jasinska D, Boczon J. *Melkersson–Rosenthal syndrome as an early manifestation of mixed connective tissue disease*. Eur J Med Res. 2015; 20: 100.
- Savasta S, Rossi A, Foadelli T, Licari A, Perini AME, Farello G. *Melkersson–Rosenthal Syndrome in Childhood: Report of Three Paediatric Cases and a Review of the Literature*. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 1289.
- Tagliari Estacia C, Gameiro Filho AR, Estacia da Silveira IB, Rosa Gameiro R, salabert Della Barba AL. *Melkersson-Rosenthal syndrome: a rare variant of the monosymptomatic form*. GMS Ophthalmology Cases. 2022; 12, ISSN 2193–1496.
- Torabi M, Afshar MK, Barati H. *Melkersson-Rosenthal Syndrome: a Case Report of the Classic Triad*. J Dent Shiraz Univ Med Sci. 2020; 21(4): 335–337.

En este texto, su autor aborda las patologías labiales más frecuentes en la práctica clínica del dermatólogo, el médico general y el estomatólogo; así abarca las generalidades anatómicas de los labios y se enfoca, por grupos, en los principales padecimientos labiales desde la perspectiva dermatológica, con un enfoque fundamentalmente diagnóstico, lo que lo hace muy útil para estudiantes de pregrado y posgrado y para aquellos profesionales de la salud que inician su práctica clínica.