

ADMINISTRACION TOPICA DE 5 FLUOROURACILO EN VITILIGO

Dra. Elsy Yépez Sosa**
Dra. Belkis Viamonte de Valerio***
Dra. Thais Lugo de Rojas***
Dra. Nilda Yépez de Pardi****

- (*) Trabajo realizado en el Centro Ambulatorio de Caricuao. IVSS.
(**) Dermatólogo del Centro Ambulatorio de Caricuao. IVSS.
(***) Residente de Postgrado de Medicina Familiar del IVSS.
(****) Farmaceuta del Centro Ambulatorio de Caricuao. IVSS.

RESUMEN

Se trataron 26 pacientes con Vitiligo aplicando 5 Fluorouracilo en crema y en loción al 5% previa erosión epidérmica apreciándose repigmentación en 81% de los pacientes tratados siendo 35% en forma total, y 46% en forma parcial. En 19% no hubo respuesta terapéutica. Se observa menor respuesta al tratamiento en lesiones de dorso de manos y pies. Recurrencia en 8 pacientes (38%) que habían respondido en forma moderada y total fue apreciada.

INTRODUCCION

El 5 Fluorouracilo ha sido usado en el tratamiento de lesiones premalignas y malignas de piel en forma tópica en concentraciones del 1%, 2%, 5% y 20% observando que aproximadamente el 6% es absorbido sistémicamente cuando se usa la concentración del 5%, sugiriendo que en áreas limitadas de piel no es absorbido en un grado que produzca toxicidad general.⁽¹⁾

Después de la aplicación local y sistémica de Fluorouracilo, ha sido notada hiperpigmentación de la piel,⁽²⁾⁽³⁾ lo cual sugirió el uso de este medicamento en forma tópica para inducir la pigmentación en lesiones de vitiligo.

Tsuji T.⁽⁴⁾ y colaboradores usaron el 5 Fluorouracilo en forma local obteniendo resultados favorables en pacientes con vitiligo.

En nuestro estudio usamos un método de fácil aplicación del 5 Fluorouracilo en el tratamiento del vitiligo, evaluando la respuesta en 27 pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Se aplicó tratamiento en 26 pacientes, 20 pertenecientes al sexo femenino y 6 al sexo masculino con una edad que oscilaba entre 11 y 58 años. La evolución de la enfermedad era variable entre 8 meses y 26 años.

Se practicó diariamente erosión epidérmica, sin llegar a sangramiento local, sólo eritema, con material abrasivo (piedra pómez) o aplicador de madera

fragmentado, siendo este último el más utilizado debido a mayor facilidad para su manejo, esterilización y disponibilidad; posteriormente se administró el medicamento en forma tópica cubriendo con adhesivo durante 24 horas, efectuándose el tratamiento durante un lapso de 7 a 8 días.

La crema fue preparada en una base de crema fría al 5% de 5 Fluorouracilo y la loción en un vehículo de propilenglicol a igual concentración.

No se utilizó anestesia local. La sustancia se aplicaba previa limpieza con alcohol diariamente. No se aplicó otra sustancia para prevenir infecciones secundarias.

El adhesivo usado fue el leucoplast, adenaca y en los pacientes que requerían adhesivo hipoalergénico utilizamos el transpore.

El tamaño del área tratada variaba entre 1 y 10 cm. de diámetro y el número de lesiones a las cuales se aplicaba el medicamento en un paciente oscilaba entre 1 y 5.

Se indicaba evitar exposición solar en el período de administración del medicamento.

Simultáneamente se realizó erosión epidérmica y cura adhesiva sin aplicación del medicamento en otras lesiones de cada paciente. Igualmente algunas lesiones fueron tratadas con aplicación tópica de Fluorouracilo y cura oclusiva sin erosión previa por períodos de 24 horas en un lapso de 7 días.

En tres pacientes con lesiones en cara, dorso de pies y manos se les practicó el tratamiento por 7 días cada 2 meses en tres oportunidades debido a ausencia de respuesta.

Fueron practicadas biopsias de piel y se tiñeron con coloración Hematoxilina Eosina (H.E.) previas al tratamiento, presentando al estudio histológico los siguientes hallazgos:

Disminución y ausencia del pigmento en la capa basal, caída del pigmento, infiltrado mononuclear discreto perivascular. Se realizaron exámenes de laboratorio de rutina, determinaciones de función hepática y renal previamente, al mes y 6 meses después del inicio del tratamiento.

Los resultados clínicos fueron clasificados en la siguiente forma:

- Repigmentación total 75% ó más
- Repigmentación acentuada 50% ó 75%
- Repigmentación moderada 25% ó 50%
- Repigmentación discreta hasta el 25%
- Ausencia de repigmentación

Entre los antecedentes personales de los pacientes, tiroidectomía subtotal 6 años antes de presentar el vitiligo fue referida por un paciente del sexo masculino, una paciente comunicó haber recibido medicación oral (Tiroglobulinaprolid) en una oportunidad once años previo el comienzo del tratamiento con 5 Fluorouracilo; presencia de vitiligo en su madre y tía materna refirió una paciente de 12 años de edad. Un paciente con Vitiligo segmentario reportó padre y tío paterno que presentaban depigmentación del cabello en forma localizada desde los 5 años de edad.

RESULTADOS

Notamos repigmentación cuando se aplicaba el Fluorouracilo bajo oclusión posterior a erosión epidérmica. En los tres primeros días observamos eritema y discreta edema con formación de escasas costras en el sitio tratado que desaparecían entre los 5 y 8 días posteriores a la última aplicación del medicamento.

El tiempo en el cual aparecía la repigmentación variaba entre 5 y 15 días, ésta se iniciaba en los márgenes de las máculas acrómicas apreciándose aumento de la pigmentación de la piel normal adyacente a la lesión, en un área que variaba entre 0,5 a 3 cm. de diámetro. Sólo en 3 casos se apreció repigmentación perifolicular más evidente en el centro de la lesión.

La piel tratada y repigmentada se observaba más oscura que la piel normal en 50% de los pacientes al inicio de la respuesta al tratamiento que posteriormente llegaba a ser del color de su piel normal. Los resultados clínicos son mostrados en las tablas 1 y 2 y Figs. 1 al 8. Se observó repigmentación de discreta a total en 81% de los pacientes y ausencia de respuesta en 19% como se especifica a continuación:

Repigmentación total en 35%, repigmentación acentuada 11,5%, repigmentación moderada 19%, repigmentación discreta 15% y ausencia de respuesta en 19%.

De los 19 pacientes con vitiligo de tipo focal en 8(42%) hubo desaparición de lesiones, 2(11%) mostraron repigmentación acentuada, 5(25%) repigmentación moderada, 2(11%) discreta repigmentación y en 2 (11%) ausencia de repigmentación.

De los 6 pacientes con Vitiligo generalizado 1(17%) presentó repigmentación acentuada, 2(33%) discreta repigmentación y 3 pacientes (50%) ausencia de repigmentación. Apreciamos que la aplicación tópica del fluorouracilo sin erosión epidérmica no modificaba las lesiones.

El efecto traumático por sí solo no producía repigmentación, requería la aplicación posterior de medicamento para obtenerlo.

De los 21 pacientes tratados, que mejoraron, 8(38%) recayeron después de los 12 meses, procediéndose a utilizar igual esquema terapéutico obteniéndose la misma respuesta favorable, que fue moderada y total.

Apreciamos excelente respuesta en un paciente con vitiligo de tipo segmentario, localizado en piel de cara.

Se observó pigmentación en lesiones no tratadas distantes al sitio donde se practicó erosión y aplicación del medicamento en tres pacientes.

Una paciente quien presentaba acromía residual post-traumática en dorso de mano mostró repigmentación total. En el Vitiligo localizado en piel de dorso de manos y pies se apreció discreta o ausencia de repigmentación.

En 5 pacientes que presentaron Dermatitis por contacto al adhesivo se notaba en la zona periférica de las lesiones en el sitio de contacto, eritema, vesículas, costras que cedieron al omitir el uso de este material oclusivo, utilizándose al ceder los signos de inflamación adhesivo hipoaérgico, no presentando reacción alérgica posteriormente; se hace notar que en estos pacientes que presentaron dermatitis, 2(8%) con Vitiligo de tipo generalizado no respondieron al tratamiento y de 3(12%) con Vitiligo de tipo focal dos respondieron con repigmentación total y uno con repigmentación moderada.

Los resultados de exámenes de laboratorios no fueron modificados por el medicamento administrado.

DISCUSION

En todos los pacientes que presentaban lesiones bilaterales (50%) fue aplicado el medicamento sobre piel escoriada y en piel sana sin practicar erosión, observándose solo respuesta en la piel traumatizada previamente.

En un paciente con Vitiligo de tipo segmentario apreció repigmentación total presentando recaídas un al después del tratamiento.

Fue notada respuesta satisfactoria al tratar una pack te con acromía residual posterior a traumatismo en dorso de mano, evidenciándose la diferencia con los pacientes que presentan Vitiligo cuya respuesta es discreta cuando localización es en dorso de manos.

No apreciamos fotosensibilidad, dermatitis, alteraciones del plato ungueal, telangiectasias ni alopecia, las cuales han sido reportadas como efectos colaterales en publicaciones anteriores ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

**CUADRO No. 1
DATOS DE PACIENTES Y RESPUESTA TERAPÉUTICA**

Edad	Sexo	Evolución	Clasificación del Vitiligo	Área Tratada	Repigmentación	Recurrencia	Profesión	Observación Post-Tto.	Concomitantes	Reacción al Tto.	Color de piel	
1	43	F	3a.	Focal	Dorso de Pie	Ausencia	Ayudante de Laboratorio Banco de Sangre	1a.			B	
2	45	M	4a.	Focal	Regiones Axilares Muslo Brazos	Moderada (30%)	No	Contador	1a. 8m.	H.T.A. Aldomet	Alergia al Adhesivo	M
3	30	F	11a	Generalizada		Ausencia		Hogar	1m.	Fibromatosis Uterina Tiroglobulina oral		B
4	52	F	30a.	Generalizada	Antebrazos	Ausencia		Lavandera	2m.		Alergia al Adhesivo	B
5	36	F	12a.	Focal	Región Post. del Cuello	Total (75%)	Si	Revisión de Máquinas en Embotelladora	1a. 9m.	Histerectomía por Fibromatosis Uterina		M
6	22	F	1a. 6m.	Focal	Periumbilical Axilar	Total (75%)	Si	Relaciones Públicas	1a.			B
7	29	F	2a.	Focal	Regiones axilares Interarmaria	Moderado (50%)	Si	Hogar	1a. 5m.	Fibroadomas Mamarios, Hipercolesterolemia Ingesta Anticoncep.		M
8	30	F	1a. 6m.	Focal	Codos	Total (100%)	Si	Hogar	1a. 9m.		Alergia al Adhesivo	M
9	29	M	2a	Generalizada	Dorso Nasal Codos	Discreta (20%)	Si	Electricista	1a. 4m.	Tiroidectomía 1978 por Bocio Hiperf.		N
10	11	F	3a.	Focal	Rodilla, Pierna	Total (100%)	No	Estudiante	1a. 5m.	Asmática		M
11	24	M	1a.	Focal	Cara	Moderada (40%)	No	Fiscal en Proveeduría de Alimentos	1a. 9m.	Alergia a Penicilina		B
12	49	M	12a.	Focal	Cuello, Dorso Manos.	Moderada (30%)	No	Laboratorio de Cine Revelado de Películas	1a. 10m.	Madre y Tía terna con Vitiligo		M
13	33	F	26a.	Generalizada	Cuello. Dorso del Pie	Ausencia	No	Maestra	2m.		Alergia al Adhesivo	B
14	36	F	2a.	Focal	Mejilla Derecha	Total (100%)	Si	Hogar	1a. 10m.	Histerectomía total por Ca. Uterino (1978)	Alergia al Adhesivo	M
15	58	F	2a.	Focal	Región Retroauricular	Total (90%)	Si	Costurera	1a. 11m.	Rinitis Alérgica Hipertensión Arterial		M
16	12	M	3m.	Segmentario	Mejilla y Ceja Derecha	Total (100%)	Si	Estudiante	1a. 9m.	Padre y Tío Paternación Focal Cuero		N
17	18	F	8m.	Focal	Dorso Pie	Total (75%)	No	Recepcionista	7m.	Oligomenorrea		B
18	54	F	1a.	Focal	Pierna Dorso Dedos de Manos	Discreta (15%)	No	Costurera	1a. 10m.	Asmática		B
19	42	M	1a. 6m.	Focal	Región Ant. de Cuello Cara, Cuello	Total (75%)	No	Electricista	1a.			B
20	17	F	7a.	Generalizada		Acentuada (50%)	No	Estudiante	1a. 10m.	Un hermano asmático		M
21	31	F	9a.	Focal	Dorso Manos y Pies	Ausencia		Directora Preescolar	2m.			B
22	17	F	2a.	Acromia Residual	Dorso de Mano	Total (100%)	No	Estudiante	1a. 10m.			M
23	62	F	14a.	Generalizada	Cara Interna Muñecas	Discreta (15%)		Religiosa	1a. 10m.	Infarto Cardíaco Asmática		M
24	38	F	2a.	Focal	Dorso de Mano Espalda	Discreta (20%)		Hogar	1a.			M
25	32	F	2a.	Focal	Hombros, Cuello	Acentuada (60%)	No	Peluquera	úm.			B
26	38	F	3a.	Focal	Axilas	Acentuada (50%)	No	Hogar	3m.			B
27	25	F	10a.	Focal	Piernas	Moderada (40%)	No	Abogado	6m.			B

Clasificación	No. de Casos	Repigmentación Total 75% o más	Pigmentación Acentuada 50 a 75%	Pigmentación Moderada 25 a 50%	Repigmentación Discreta al 25%	Ausencia de Repigmentación
Focal	19	8	2	5	2	2
Segmentario	1	1				
Generalizado	6				2	3
Acromia Residual						
TOTAL	26	9(34,6%)	3(11,5%)	5(19,23%)	4(15,38%)	5(19,23%)

Llama la atención no haber observado infecciones secundarias no habiéndose administrado sustancias bacteriostáticas o bactericidas en forma tópica u oral como medida preventiva.

Se desconoce el mecanismo de acción del Fluorouracilo por el cual origina la repigmentación en las máculas acrómicas tratadas con dicho medicamento; es un inhibidor potente de varias funciones celulares. Hay varias hipótesis responsabilizando al medicamento de estimular la división de melanocitos epidérmicos produciendo colonización de melanocitos en las áreas tratadas después de la reepitelización.

Takuo Tsuji invoca como mecanismo de acción de la droga la destrucción de células o agentes inhibitorios epidérmicos o dérmicos que a su vez destruirían las células pigmentadas.

En 1962 Ansfield ⁽⁷⁾ y colaboradores observaron dermatitis posterior a la administración de fluorouracilo por vía endovenosa, también Falkson y Schulz ⁽⁵⁾ reportaron fotodermatitis como efecto colateral del medicamento al ser administrado por igual vía. Diílla ⁽⁹⁾ describió foto-toxicidad al usar la vía tópica.

CONCLUSIONES

Se aprecia en las lesiones de Vitiligo incluyendo el tipo de enfermedad segmentaria y en acromias residuales respuesta favorable al tratamiento tópico con 5 Fluorouracilo.

Es notoria la facilidad del tratamiento y la respuesta es rápida con este método, observándose la repigmentación en un período variable entre 5 y 15 días después de haber iniciado la aplicación tópica del medicamento.

Se deduce según la respuesta ser indicación precisa en

la forma localizada de Vitiligo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dillaha C. J., Jansen G. T., Honeycutt W. M., et al: Further studies with topical 5 Fluorouracil. Arch Dermatol 1965; 92: 410-417.
2. Hrushesky W. J.: Unusual pigmentary changes associated with 5 Fluorouracil therapy. Cutis 1980; 26: 181-182.
3. Nurse D. S. Effect of antimetabolites on epidermal structure. Arch Dermatol 1963; 87: 258-265.
4. Tsuji T., Hornada T.: Topically administered Fluorouracil in Vitiligo. Arch Dermatol 1983; 119: 722-727.
5. Klein E., Milgrom H., Helm F., et al: Effects of local use of Cytostatic Agents. Skin 1962;1: 81-87.
6. Breza T., Taylor R. and Eaglsteim W. H.: Noninflammatory destruction of actinic keratoses by 5 Fluorouracil. Arch Dermatol. 1976; 112: 1256-1258.
7. Ansfield F. J., Schroeder J. M., Cursei A. R.: Five years clinical experience with 5 Fluorouracil. JAMA 1962; 181: 295-299.
8. Folkson G., Schuls E. J.: Skin Changes in patients Created with 5 Fluorouracil. Br. J. Dermatol 1962; 74: 229-236.
9. Dillaha C. J., Jansen G. T., Honeycutt W. M., Bradford A. C.: Selective cytotoxic effect of topical 5 Fluorouracil. Arch Dermatol. 1963; 88: 247-256.
10. Jansen G. T.: Use of topical 5 Fluorouracil. Arch Dermatol 1983; 119: 784-785.
11. Zelickson A. S., Mottaz J., Weiss L. W.: Effects of topical fluorouracil on normal skin. Arch Dermatol 1975; 111: 1301-1306.
12. Goette D. K.: Topical chemotherapy with 5 Fluorouracil. J. Am Acad. Dermatol 1981;4: 633-649.