

Revisión bibliográfica comentada:

# Otras indicaciones del 5-fluorouracilo tópico

Dr. Manuel Ballesteros Redondo - Dr. Enrico G. Morales Tedone  
Servicio de Dermatología y Venereología Médico-Quirúrgica  
Hospital Clínico Universitario de Valencia

- 1** 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals.

---

- 2** Randomised controlled trial of 1% and 5% 5-fluorouracil creams compared with 90% trichloroacetic acid solution for anogenital wart treatment.

---

- 3** Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment.

---

- 4** Porokeratosis of Mibelli: Successful treatment with 5 percent topical imiquimod and topical 5 percent 5-fluorouracil.



Pierre Fabre



**1** Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EM.

## **5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals.**

Cochrane Database Syst Rev.  
2010;2010(4):CD006562.

---

Las verrugas genitales, también conocidas como condilomas acuminados, son una de las infecciones de transmisión sexual más comunes y afectan principalmente a personas jóvenes. La enfermedad es causada generalmente por los serotipos 6 y 11 del virus del papiloma humano (VPH), que normalmente no están asociados con cáncer. Sin embargo, la asociación con los genotipos 16 y 18 del VPH puede dar lugar a lesiones subclínicas asociadas con neoplasias.

Las verrugas genitales pueden tener un aspecto similar a pequeñas protuberancias de color carne o tener una apariencia similar a una coliflor. Se estima que se presentan 32 millones de casos sintomáticos cada año en todo el mundo, por lo que constituyen una preocupación prioritaria para la salud pública.

En una extensa revisión sistemática, se ha recopilado la evidencia del tratamiento de los condilomas con 5-FU y se ha comparado con algunas de las alternativas que existen en el momento actual (láser CO<sub>2</sub>, ácido tricloroacético, podofilotoxina, crioterapia, inmunoterapia tópica con imiquimod, raspado, escisión quirúrgica, cauterización). En dicha revisión se evaluó la respuesta clínica y la tasa de recurrencia.

El 5-fluorouracilo es un antimetabolito que actúa como agente antineoplásico bloqueando la síntesis del ADN. En varios países está siendo utilizado por profesionales de la salud a raíz del resultado de diversos ensayos clínicos. Este fármaco se administra para tratar condilomas uretrales desde principios de la década de los 90. También puede utilizarse en condilomas anogenitales aparentes o subclínicos con buenos resultados. No hay diferencias significativas en la literatura entre los efectos secundarios presentados por el 5-FU tópico y cualquier otro tratamiento para las verrugas genitales. Por lo tanto, esta revisión busca explicaciones del motivo por el cual se ha pasado por alto el 5-FU como opción terapéutica para las verrugas genitales, mediante el análisis de la eficacia de la forma tópica de 5-fluorouracilo (5-FU) en diferentes dosis y en combinación con otros tratamientos en pacientes con verrugas genitales.



## 5-FU frente a placebo

Tres estudios principales comparan el 5-FU al 5 % frente a placebo en un total de 163 pacientes. Se observó que el grupo tratado con 5-FU obtuvo mejores resultados de forma muy significativa en cuanto a la curación completa (RR 0,39; IC 95 % 0,23 – 0,67) y la mejoría parcial en comparación con el grupo placebo, en el que hubo más pacientes sin respuesta o resistencia al tratamiento. El índice de efectos secundarios fue bajo y, en todo caso, estos fueron leves, como la sensación urente en el sitio de aplicación. En un metaanálisis, se encontró que la crema de 5-FU es eficaz para el tratamiento de verrugas genitales, con una reducción significativa en la tasa de recurrencia y la reiteración de un bajo índice de efectos secundarios.

Study or subgroup	5-FU n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (non-event) M-H, Random, 95 % CI	Weight	Risk Ratio (non-event) MH, Random, 95 % CI
1 Female plus Male Botacini 1993	52/74	5/16		38.7 %	0.43 ( 0.27, 0.70 )
Syed 2000	25/30	4/30		23.2 %	0.19 ( 0.09, 0.43 )
Weismann 1982		8/29		38.1 %	0.05 ( 0.34, 0.90 )
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>134</b>	<b>75</b>		<b>100.0 %</b>	<b>0.39 ( 0.23, 0.67 )</b>

Imagen 1: tasa de curación 5-FU frente a placebo

## 5-FU frente a podofilotoxina

La podofilotoxina se encuentra entre los tratamientos de primera línea en muchas unidades de venereología. En los estudios que comparan 5-FU frente a podofilotoxina al 2 % y 4 % en un total de 116 pacientes, se demostró que el grupo de 5-FU y podofilotoxina presentaban tasas de curación similares, con una ligera superioridad del 5-FU que no era estadísticamente significativa (RR 1,26; IC 95 % 0,86-1,82). Respecto a la tasa de efectos secundarios, cabe mencionar que no se hallaron diferencias con significancia estadística entre ambos tratamientos .

Study or subgroup	5-FU n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (non-event) M-H, Random, 95 % CI	Weight	Risk Ratio (non-event) MH, Random, 95 % CI
1 Female plus Male Botacini 1993	52/74	22/45		74.1 %	1.44 ( 1.03, 2.01 )
Wallin 1977	10/18	11/19		25.9 %	0.96 ( 0.55, 1.69 )
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>92</b>	<b>64</b>		<b>100.0 %</b>	<b>0.39 ( 0.86, 1.82 )</b>

Imagen 2: tasa de curación 5-FU frente a podofilotoxina

## 5-FU frente a láser CO2

Un total de 289 pacientes fueron aleatorizados para comparar el tratamiento con 5-FU y láser de CO2, empleado este último en muchas ocasiones para verrugas refractarias al tratamiento tópico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos en la tasa de curación sin recurrencia al cabo de 1 año (RR 0,69; IC 95 % 0,43- 1,11).

Study or subgroup	5-FU n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (non-event) M-H, Random, 95 % CI	Weight	Risk Ratio (non-event) MH, Random, 95 % CI
1 CA plus CP Relakis 1996	14/29	14/20		52.5 %	0.43 ( 0.43, 1.11 )
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>29</b>	<b>20</b>		<b>52.5 %</b>	<b>0.69 ( 0.43, 1.11 )</b>

Imagen 3: tasa de curación 5-FU frente a láser CO2

# 2

Anggraini I, Hoemardani AS, Nilasari H, Indriatmi W.

## Randomised controlled trial of 1% and 5% 5-fluorouracil creams compared with 90% trichloroacetic acid solution for anogenital wart treatment.

Int J STD AIDS. 2020;31(9):849-858.

---

En general, las tasas de curación de las verrugas anogenitales con los tratamientos disponibles varían entre el 60-90 %. Uno de los estudios más interesantes de la literatura sobre la aplicación de 5-FU en crema se llevó a cabo en Indonesia, donde realizaron un ensayo clínico controlado, aleatorizado, en 72 sujetos, en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de las cremas al 1 % y al 5 % de 5-fluorouracilo (5-FU) en comparación con el ácido tricloroacético (TCA) al 90 % para el tratamiento de verrugas anogenitales. Para el estudio, los sujetos se asignaron a tres grupos: 5-FU al 1 %, TCA al 90 % y 5-FU al 5 %. El TCA al 90 % se administró una vez por semana, mientras que la crema de 5-FU se aplicó tres veces por semana. La respuesta a la terapia y los efectos secundarios se evaluaron semanalmente durante siete semanas.

La terapia tópica estándar para las verrugas anogenitales en Indonesia es el ácido tricloroacético al 90 %, que debe ser aplicado por un médico aproximadamente de 4 a 6 veces hasta la desaparición completa de las verrugas. Un tratamiento a largo plazo y las visitas semanales pueden reducir el cumplimiento del tratamiento y, por lo tanto, la terapia autoaplicable para las verrugas anogenitales puede ofrecer resultados más favorables. El tratamiento de las verrugas anogenitales se clasifica en dos grupos: tópico (por ejemplo, podofilotoxina, crema de imiquimod al 5 % y al 3,75 %, sinecatequina al 15 %, podofilina y 5-fluorouracilo [5-FU]) o destructivo y quirúrgico (por ejemplo, TCA, crioterapia, electrocirugía, escisión y láser CO<sub>2</sub>).

El TCA es un ácido con efecto destructivo que causa la coagulación de proteínas y necrosis celular. El TCA es adecuado tanto para áreas no queratinizadas (mucosas) como queratinizadas. Sin embargo, no se recomienda para las verrugas genitales gigantes, ya que puede provocar ulceración si penetra en la dermis.

El 5-FU, por el contrario, es un antimetabolito, tal como hemos visto anteriormente, y no tiene las limitaciones mencionadas con respecto al TCA.



En el mencionado estudio, se demostró que en la evaluación de la semana 7 no hubo una diferencia significativa en la eficacia entre la crema de 5-FU al 1 % y el TCA al 90 % ( $p = 0,763$ ) o entre la crema de 5-FU al 5 % y el TCA al 90 % ( $p = 0,274$ ). Por este motivo, se postulaba como alternativa de tratamiento autoaplicable con menor gasto sanitario y mayores indicaciones y, por tanto, menos restricciones.

**Además, los efectos secundarios subjetivos con 5-FU 1 % fueron significativamente más leves que con el TCA al 90 %, según las observaciones en las semanas 2, 6 y 7. Los efectos secundarios subjetivos con 5-FU 5 % también fueron significativamente más leves que con el TCA al 90 %.**

Sin embargo, solo se observaron efectos secundarios objetivos significativamente más leves en la semana 2. Cabe mencionar que el efecto secundario notificado con mayor frecuencia de TCA fue dolor, mientras que con 5-FU fue prurito, que afectó a 1 de cada 3 pacientes sin comprometer la adherencia terapéutica en ningún caso.

**Se describió también que la respuesta al 5-FU comenzó tras dos semanas de terapia y las verrugas mejoraron de forma parcial o completa pasadas seis semanas.**

En el estudio se concluye que, dado que los tratamientos aplicados por el médico son más invasivos y más costosos, tanto el médico como los pacientes prefirieron principalmente el tratamiento aplicado por el propio paciente, en este caso el 5-FU.

Si hablamos de eficacia, un estudio previo realizado por Krogh *et al.* comparó la eficacia del 5-FU con respecto al tratamiento de las verrugas genitales del pene y la uretra, y llegó a la conclusión de que la eficacia del 5-FU 1 % en el grupo con verrugas genitales no tratadas previamente fue del 79 % (27 de 34), valor que lo situaba en el rango alto de eficacia respecto a los demás tratamientos tópicos disponibles. En el estudio mencionado anteriormente, la eficacia del 5-FU al 5 % en la semana 7 fue del 46 % en cuanto a una respuesta completa, y del 54 %, para una respuesta parcial. Estos resultados son similares a los del estudio realizado por Krebs *et al.* que incluyó a 49 mujeres con verrugas vulvares. Las diferencias en cuanto a eficacia entre estudios pueden deberse a la inclusión del 5-FU al 1 %, la localización de los condilomas y el tamaño de los mismos.

Los efectos secundarios con el 5-FU más frecuentes, según las distintas series, fueron eritema y escozor. Se apreciaron efectos más severos como erosiones y edema con pautas continuas de aplicación diaria (17 % de los pacientes) y mucho más leves y menos frecuentes en pautas como la del estudio anterior con aplicación intermitente 3 días por semana (10-13 % de los pacientes).

# 3

Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X.

## Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment.

### Poroqueratosis. Revisión de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020;111(7):545-560.

Las poroqueratosis son un grupo heterogéneo e infrecuente de dermatosis adquiridas o heredadas de etiología desconocida, caracterizadas por un trastorno de la queratinización secundario a una expansión clonal anómala de los queratinocitos. Clásicamente, se han asociado con inmunosupresión, radiación ultravioleta, enfermedades sistémicas, infecciosas y neoplásicas.

Aunque el diagnóstico es clínico, en casos atípicos pueden ser de ayuda tanto la dermatoscopia con el borde periférico hiperqueratósico “en doble riel”, como el examen histológico del borde periférico de la lesión que muestra la columna de células paraqueratósicas o “lamela cornoide”.

Dada su potencial malignidad que puede degenerar a enfermedad de Bowen, carci-

noma escamoso o basocelular, es importante su diagnóstico y seguimiento a largo plazo.

La poroqueratosis de Mibelli es la segunda forma clínica más frecuente. Tiende a presentarse en varones y se inicia a cualquier edad en forma de placas anulares con un centro atrófico o levemente hiperqueratósico, con afectación unilateral y crecimiento progresivo. Su asociación con cáncer cutáneo no melanocítico es del 8 % según las series. Suele afectar al tronco o extremidades, aunque también se han descrito casos a nivel facial, genital, de cuero cabelludo o mucosa oral. El diagnóstico diferencial se realiza en relación con la enfermedad de Bowen, el granuloma anular, la hipoqueratosis palmar/plantar circunscrita, el liquen simple crónico, la tiña corporis o la sarcoidosis.

#### Poroqueratosis de Mibelli

<b>Frecuencia</b>	35 % (segunda en frecuencia)
<b>Epidemiología</b>	Infancia M >F (2-3:1)
<b>Factores desencadenantes</b>	Inmunosupresión en adultos
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Pápulas pequeñas, asintomáticas o levemente pruriginosas. Evolución lentamente progresiva a placas solitarias o escasas de varios centímetros de diámetro, usualmente en el tronco y/o las extremidades
<b>Asociación con cáncer cutáneo</b>	8 %

Este grupo de enfermedades tiende a tener un curso crónico y ser refractario al tratamiento, por lo que se considera una opción válida la conducta expectante con seguimiento y fotoprotección. No existen guías de tratamiento, pero se han notificado series de casos que se distinguen según el tamaño de las lesiones: en lesiones de pequeño tamaño se prefiere la



crioterapia, la terapia fotodinámica o cirugía, mientras que en las de mayor tamaño se han empleado análogos de vitamina D, retinoides tópicos o incluso combinaciones de 5-fluorouracilo e imiquimod al 5 % y se han logrado remisiones parciales o completas.

## 5-fluorouracil

Vía de administración	Tipo de estudios	Tipos de poroqueratosis	Respuesta a tratamiento
Tópica	6 casos descritos	3 casos de PM, 1 de PASD, 1 de PP y 1 de poroqueratosis tipo queratosis seborreica	Respuesta completa en un caso de PM (asociado con imiquimod) y respuesta parcial en los otros 5 pacientes

## 4 Venkatarajan S, LeLeux TM, Yang D, Rosen T, Orengo I. Poroqueratosis of Mibelli: Successful treatment with 5 percent topical imiquimod and topical 5 percent 5-fluorouracil.

Dermatol Online J. 2010;16(12):10.

Debido a su potencial de malignización, con una incidencia de 7,5-8 %, es preciso el tratamiento de la poroqueratosis de Mibelli (PM) o al menos su seguimiento clínico en consulta. Existen múltiples tratamientos disponibles, pero ninguno ha sido universalmente aceptado.

Venkatarajan *et al.* presentan un caso de curación completa de PM en la pierna izquierda en un varón de 83 años. Inicialmente, se recomendó la aplicación de 5-fluorouracilo por la mañana y de imiquimod al 5 % por la noche durante 1 mes. Ante la ausencia de mejoría, se modificó el plan de tratamiento y se recomendó imiquimod por la mañana y ambos fármacos por la noche durante 3 meses. Así se resolvió por completo la lesión y se observa únicamente una hiperpigmentación postinflamatoria a ese nivel a las 16 semanas. En visitas posteriores no se constató recidiva local.

El 5-fluorouracilo interrumpe la síntesis del ADN al inhibir la síntesis de la timidina, provocando un efecto citotóxico en la celularidad que se divide rápidamente en la fase S del ciclo celular. Debido a la naturaleza hi-

perproliferativa de la poroqueratosis, esta molécula administrada tanto por vía tópica como sistémica produce un efecto inflamatorio a la vez que terapéutico.

Imiquimod induce la producción de citocinas, que a su vez estimulan las células TH1. Esto da como resultado un aumento de las respuestas inmunitarias celulares innatas y adquiridas y, por lo tanto, resulta de utilidad en los casos de poroqueratosis asociados a estados de inmunosupresión.

El imiquimod se ha empleado con éxito en distintas variantes de poroqueratosis, y se recomienda su uso preferentemente en oclusión. El caso presentado se trató con la combinación de 5-FU e imiquimod en oclusión y se obtuvo una curación completa.

La conclusión es que el tratamiento con imiquimod al 5 % tópico y 5-fluorouracilo al 5 % tópico es otra opción terapéutica para la PM. A pesar de ello, son necesarios más estudios que investiguen la eficacia, tolerabilidad y los efectos secundarios que puedan producir imiquimod y 5-fluorouracilo en este cuadro clínico.

