

## TERAPIA DE LAS QUERATOSIS ACTINICAS CON 5-FLUOROURACILO

Rafael Falabella F., M.D.\*

*Las queratosis actínicas son lesiones premalignas que son producidas por la irradiación ultravioleta solar y exposición a la misma durante varios años. El 5 Fluorouracilo ha sido empleado tópicamente en los últimos 10 años con una mejoría mayor del 95% de las lesiones tratadas.*

*Se presenta el resultado preliminar de un grupo de 20 pacientes tratados con 5-FU, en el cual las lesiones regresaron total o casi totalmente; solamente en 1 caso se observó irritación causada por la droga lo cual no disminuyó el efecto terapéutico.*

*Se hace énfasis en considerar esta droga como un elemento valioso en el tratamiento de las queratosis actínicas.*

Las queratosis actínicas o seniles son lesiones hiperqueratoticas de aspecto verrugoso y usualmente amarillentas, ligeramente pigmentadas o aún grisáceas, localizadas principalmente en la cara, orejas, dorso de las manos o antebrazos.

Su localización en áreas expuestas denota claramente su origen a causa de la exposición crónica al sol durante años. Son lesiones precancerosas y con relativa frecuencia dan origen a carcinomas espinocelulares. Por consiguiente su tratamiento precoz es imperativo y de alto valor profiláctico.

Durante los últimos 10 años se ha utilizado con mayor frecuencia el 5 Fluorouracilo (5-FU), para el tratamiento de las lesiones malignas y premalignas de la piel y mucosas y se han hecho numerosas publicaciones al respecto<sup>1,2,3</sup>.

El 5-FU es un antagonista de la pirimidina y pertenece al grupo de los antimetabolitos que poseen propiedades inhibitorias de tumores; interfiere con la formación de ácido timidílico y consecuentemente con la síntesis de DNA lo cual altera la división y crecimiento celular<sup>4</sup>.

El 5-FU ha sido utilizado en concentraciones variables pero se ha encontrado que no hay diferencia, cuando se aplica en concentraciones del 5% y 20% en cuanto a efectividad de la droga se refiere<sup>5,6</sup>.

Esta observación ha sido igualmente cierta en el tratamiento de carcinomas basocelulares superficiales pero no en el carcinoma basocelular nodular y espinocelular cuya tasa de curación con el 5-FU es inferior a los procedimientos quirúrgicos usuales o de radioterapia.

En las queratosis actínicas se produce una desaparición del 98% de las lesiones y en el carcinoma basocelular superficial una curación del 95% de las lesiones cuando se utiliza una crema de 5-FU al 5%<sup>3</sup>.

El objeto de esta comunicación es el de presentar los resultados en un grupo de 20 pacientes tratados con crema de 5-FU al 5% y recalcar el valor de esta droga tópica como un recurso adicional en el manejo de las queratosis actínicas.

### MATERIALES Y METODOS

Se escogió un grupo de 20 pacientes provenientes de la consulta externa del Hospital Universitario Evaristo García. A cada paciente se le instruyó sobre el uso de la crema de 5-FU al 5% la cual debería ser aplicada en toda la cara, únicamente al acostarse. Cada paciente fue controlado inicialmente cada semana durante el período de aplicación de la droga y posteriormente a períodos variables usualmente de dos semanas hasta completar 12 semanas de observación.

Todos los casos fueron comprobados por biopsia antes de iniciar el tratamiento. La aplicación de la droga se efectuó durante 4 semanas consecutivas y solamente se interrumpió ésta en un caso por excesiva irritación de la droga, a la 3a. semana de aplicación.

La valoración final se efectuó a las 12 semanas de iniciado el tratamiento (Cuadro 1 que determina el porcentaje aproximado de desaparición de las lesiones).

### RESULTADOS

De los 20 pacientes que iniciaron la prueba, uno de ellos

\* Profesor Asociado, División de Salud, Universidad del Valle, Cali.

CUADRO 1

Paciente No.	Edad	Duración de las lesiones (Años)	Regresión de las lesiones				Complicación	
			0-25%	25-50%	50-75%	75-100%*		
1	81	10	---	---	---	X	Moderada irritación	
2	68	3	---	---	---	X	0	
3	52	1	---	---	---	X	0	
4	65	5	---	---	---	X	Moderada irritación	
5	86	10	---	---	---	X	0	
6	48	2	---	---	---	X	0	
7	60	5	---	---	---	X	0	
8	68	4	---	---	---	X	0	
9	46	5	---	---	---	X	0	
10	61	10	---	---	---	X	0	
11	82	5	---	---	---	X	0	
12	66	10	---	---	---	X	0	
13	33	8	---	---	---	X	0	
14	72	1	---	---	---	X	0	
15	70	7	---	---	---	X	0	
16	70	4	---	---	---	X	0	
17	72	10	---	---	---	X	Marcada irritación	
18	53	10	---	---	---	X	0	
19	72	2	---	---	---	X	0	
20	49	10	Desertó					

Respuesta pobre: del 0% al 25%; respuesta regular del 25% al 50%; respuesta buena del 50% al 75%; respuesta excelente, del 75% al 100%.

desertó al iniciarla y no regresó. Los restantes fueron observados por un período de 12 semanas excepto los casos 18 y 19 que no volvieron a control después de las 4 y 5 semanas respectivamente.

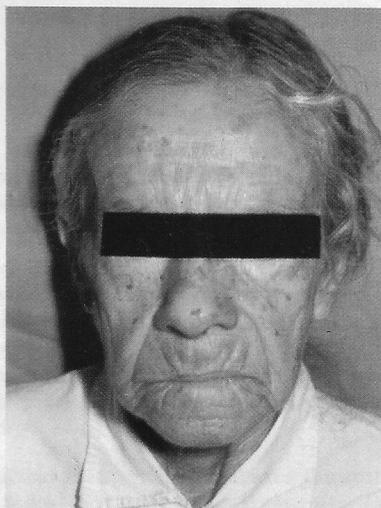
De los 19 pacientes que continuaron la prueba, en 14 la edad oscilaba entre los 60 y los 86 años; 12 de los pacientes eran mujeres y los 8 restantes, hombres. La duración de la enfermedad osciló entre 1 y 10 años. En los pacientes tratados, la iniciación del efecto ocurrió en todos los casos una semana después de iniciado el tratamiento. Solo 2 pacientes presentaron una moderada irritación en la piel tratada, la cual cedió rápidamente al suspender la medicación. Uno de los pacientes tuvo que suspender la medicación a la 3a. semana por excesiva irritación pero mejoró en pocos días con esteroides tópicos.

Todos los pacientes tuvieron una respuesta excelente

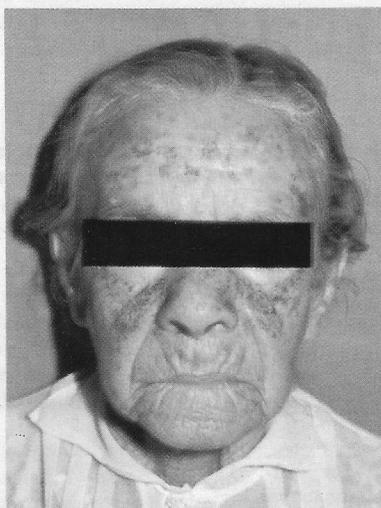
(mejoría del 75 al 100%). Solo 7 de los pacientes presentaban ligera evidencia de queratosis residuales aunque de menor tamaño que las originales y puede considerarse que estos pacientes tuvieron una mejoría en promedio del 95% o superior.

COMENTARIO

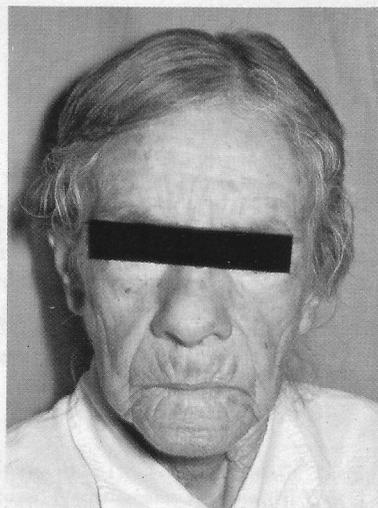
Estos resultados obviamente solo pueden ser considerados como preliminares puesto que el seguimiento solo tuvo una duración de 3 meses. Serán necesarias observaciones posteriores a largo plazo para determinar el valor real sobre la curación de las queratosis actínicas en estos pacientes aunque estudios previos efectuados por varios autores demuestran la utilidad del 5-FU como un método adicional excelente en la terapia de estas lesiones premalignas.<sup>2,7.</sup>



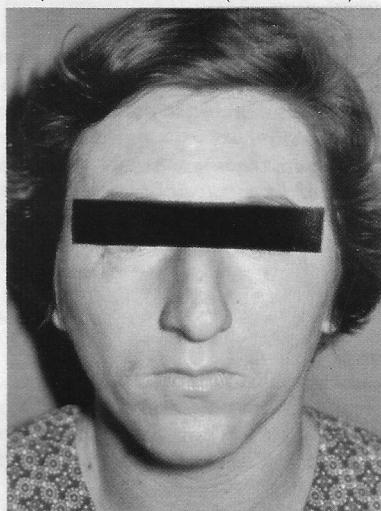
Queratosis actínicas en pómulos y dorso de la nariz. (Caso No. 11)



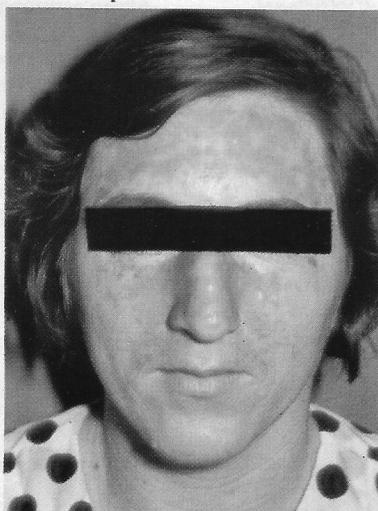
Cuatro semanas después de aplicar el 5 Fu.



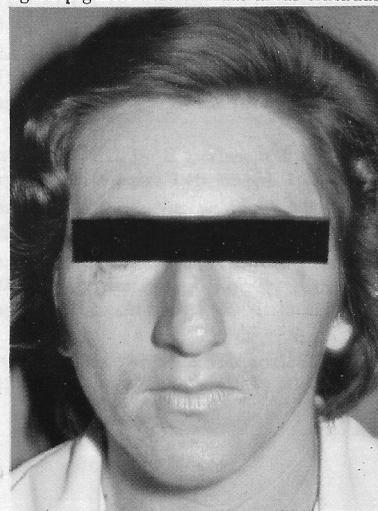
Once semanas más tarde solo se aprecia ligera pigmentación en las áreas tratadas.



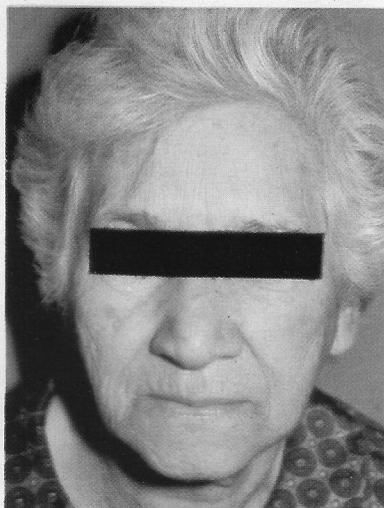
Paciente de 33 años con queratosis en la frente y nariz (Caso No. 13).



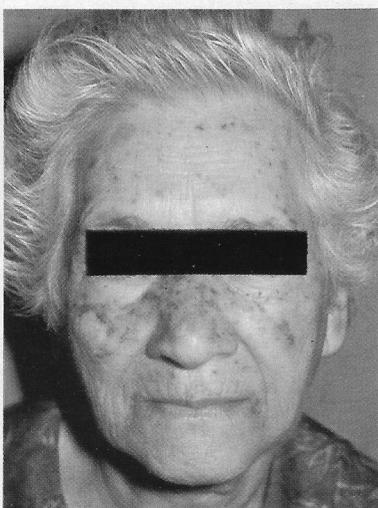
Al finalizar la 4a. semana se aprecia el efecto característico del 5-Fu.



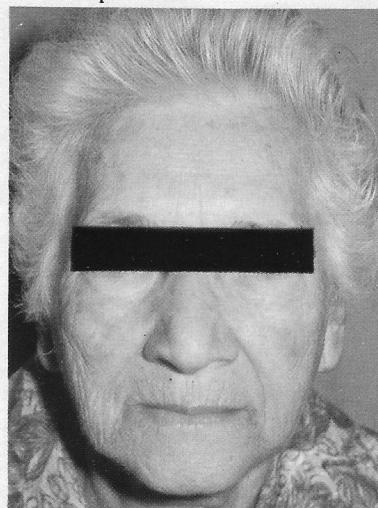
Tres meses después el aspecto de la piel es normal.



Discretas lesiones en pómulos y nariz (Caso No. 15).



Cuatro semanas más tarde el 5 Fu ha producido su efecto.



Tres meses después solo se nota ligero eritema residual.

Es interesante observar que no solo las lesiones clínicamente visibles son afectadas por el tratamiento, sino lesiones subclínicas o microscópicas que ni son visibles ni palpables al momento de iniciar la terapia.

Esto le confiere al 5-FU la característica de droga preventiva en el desarrollo de futuras lesiones, antes de que éstas sean evidentes. Una de las desventajas que ofrece la terapia tópica con el 5-FU es la posible irritación que puede presentarse durante el tratamiento, pero su frecuencia no es alta y usualmente es controlada al suspender la droga y aplicar esteroides tópicos.

Adicionalmente, los pacientes durante la terapia se quejan de ardor y prurito en las áreas tratadas, pero estos síntomas ceden una semana después de suspender el tratamiento.

En resumen el 5-FU ofrece muy buenas perspectivas desde el punto de vista de control de las queratosis actínicas convirtiéndose en un instrumento adicional para el manejo de estas lesiones precancerosas. Los efectos colaterales son mínimos y ceden rápidamente al suspender la terapia. Es muy posible que los pacientes tratados requieran cursos adicionales de 5-FU puesto que con frecuencia la piel de individuos afectados por esta dermatosis continúa presentando nuevas lesiones, no importa el medio de terapia que haya sido empleado para controlarlas. El 5-FU no parece ser una excepción a esta regla.

#### SUMMARY

Actinic keratoses are premalignant lesions caused by prolonged ultraviolet radiation from sunlight exposure. 5 FU has been used topically for the past 10 years and improvement of this type of keratoses has been over 95% of treated

lesions.

A preliminary report on 20 5-FU treated patients showed total or almost total disappearance of the lesions; only 1 case presented primary irritation due to the medication but the final result showed a good response.

The usefulness of 5-FU as a valuable tool in the treatment of actinic keratoses is emphasized.

#### REFERENCIAS

1. Klein, E.: Tumors of the Skin IX. Local Cytostatic Therapy of Cutaneous and Mucosal Premalignant Lesions. *N Y St J Med* 68: 886, 1968.
2. Dillaha, C. J., Jansen, G. T., Honeycutt, W. M. and Bradford, A. C.: Selective Cytotoxic Effect of Topical 5 Fluorouracil. *Arch Derm* 88: 247, 1963.
3. Klein, E., Stoll, H. L., Miller, E., Milgrom, Helm F. and Burgess, G.: The effects of 5-Fluorouracil (5-FU) ointment in the treatment of Neoplastic Dermatoses. *Dermatologica* 140, Suppl. 1: 21-33, 1970.
4. Bollag, W.: The Place of 5-FU in Experimental and Clinical Cancer Chemotherapy. *Dermatologica* 140, Suppl. 1: 1-16, 1970.
5. Dillaha, C. J., Jansen, G. T., Honeycutt, W. M. and Holt, G. A.: Topical 5-Fluorouracil. *Arch Derm* 92: 410-417, 1965.
6. Stoll, H. L. Jr., Klein, E. and Case, R. W.: Tumors of the Skin VII Effects of Varying the Concentration of Locally Administered 5-Fluorouracil on Basal Cell Carcinoma. *J Invest Derm* 49: 219, 1967.
7. Sams, W. M.: Untoward Response with Topical Fluorouracil. *Arch Derm* 97: 14-22, 1968.

5-Fluorouracilo, Efudix de Laboratorios Roche.