



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**

**DERMATOLOGÍA**

**EFICACIA DE MICROPUNCIONES Y 5-FLUOROURACILO TÓPICO PARA EL  
TRATAMIENTO DE VITILIGO NO SEGMENTARIO: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**BIBLIOGRÁFICO**

**PRESENTADO POR**

**DIANA MIROSLAVA ZAMORA BENZE**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**DERMATOLOGÍA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ**

**MARZO 2022- FEBRERO 2025**

**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CD. MX. 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Eficacia de micropunciones y 5-fluorouracilo tópico para el tratamiento de vitiligo no segmentario: una revisión sistemática**

Autor: Diana Miroslava Zamora Benze

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dra. Claudia María Mesa Dávila  
Directora de Formación y Actualización Médica e Investigación  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Eficacia de micropunciones y 5-fluorouracilo tópico para el tratamiento  
de vitiligo no segmentario: una revisión sistemática**

Autor: Diana Miroslava Zamora Benze

**Diana Miroslava Zamora Benze**  
Dermatología



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Martha Alejandra Morales Sánchez**  
Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Resumen</b>	<b>6</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>II. Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>III. Antecedentes</b>	<b>11</b>
<b>IV. Planteamiento del problema</b>	<b>14</b>
<b>V. Pregunta de investigación</b>	<b>15</b>
<b>VI. Justificación</b>	<b>15</b>
<b>VII. Hipótesis</b>	<b>16</b>
<b>VIII. Objetivo general</b>	<b>16</b>
<b>IX. Objetivos específicos</b>	<b>16</b>
<b>X. Metodología</b>	<b>16</b>
10.1 Tipo y diseño de investigación	17
10.2 Universo de estudio	17
10.3 Definición de la muestra	17
10.4 Tipo de muestreo	17
10.5 Variables a medir	18
10.6 Mediciones e instrumentos de recolección de datos	18
10.7 Análisis estadístico	19
<b>XI. Implicaciones éticas</b>	<b>20</b>
<b>XII. Resultados</b>	<b>20</b>

12.1 Estrategia de búsqueda y descripción de estudios	20
12.2 Riesgo de sesgo	20
12.3 Resultados obtenidos	21
12.4 Efectos adversos	21
<b>XIII. Discusión</b>	<b>21</b>
<b>XIV. Conclusiones</b>	<b>22</b>
<b>XV. Referencias bibliográficas</b>	<b>23</b>
<b>XVI. Anexos</b>	<b>26</b>
16.1 Figuras	26
16.2 Tablas	27

## **RESUMEN**

*Introducción:* El vitiligo es una enfermedad despigmentante adquirida que afecta piel y mucosas, con respuesta difícil al tratamiento existente y causada por una destrucción selectiva, parcial o completa, de melanocitos. A pesar de su amplia incidencia, sigue siendo difícil encontrar tratamientos eficaces y concluyentes para esta patología, y la eficacia de las opciones terapéuticas disponibles varía individualmente, lo que con frecuencia produce resultados insatisfactorios.

*Objetivo general:* Establecer la eficacia de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico para repigmentación en vitiligo no segmentario comparada con otros tratamientos tópicos mediante una revisión sistemática de la literatura.

*Hipótesis:* Los pacientes con vitiligo no segmentario tienen mayor porcentaje de repigmentación con micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico comparado con otros tratamientos tópicos para vitiligo.

*Metodología:* Se realizó una búsqueda de artículos a incluir en la revisión sistemática en las bases de datos en línea *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* y *SciELO*. Se utilizó el programa *Review Manager (RevMan 5.4)* de Cochrane para realizar el análisis estadístico.

*Resultados:* Se incluyeron 11 estudios que comprendieron un total de 884 manchas de vitiligo tratadas. El resultado final reveló que el tratamiento combinado de *microneedling* y 5-fluorouracilo tópico fue más efectivo que el tratamiento control para lograr una repigmentación de buena a excelente (50-100%) en pacientes con vitiligo no segmentario, con una diferencia significativamente estadística ( $p < 0.00001$ ).

*Conclusiones:* El tratamiento de *microneedling* seguido de 5-fluorouracilo tópico para vitiligo no segmentario es un procedimiento eficaz, superior a otros tratamientos tópicos y tolerable, que puede aportar valor a manchas acrómicas que hayan presentado falla terapéutica a otros tratamientos de uso común en vitiligo o en topografías en las que las manchas tarden más en responder.

## I. INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad despigmentante adquirida que afecta piel y mucosas, con respuesta difícil al tratamiento existente y causada por una destrucción selectiva, parcial o completa, de melanocitos. De todas las dermatosis, el vitiligo representa entre el tercer y quinto motivo de consulta más frecuente en dermatología en nuestro país, con una prevalencia del 3-5%. A nivel mundial, la prevalencia va de 0.5-2%. Su etiología aún sigue siendo motivo de debate, aunque actualmente la teoría más aceptada es la autoinmune asociada a predisposición genética (1,2).

La carga psicosocial del vitiligo, impulsada por la necesidad de ocultar las lesiones y los estándares de belleza actuales, genera estrés, tristeza y baja autoestima en el paciente. La ansiedad y la depresión son comunes debido a diferencias físicas visibles y presiones sociales, particularmente en pacientes con fototipos más oscuros y con lesiones en zonas visibles. Si bien el vitiligo no representa una enfermedad que genere riesgo de muerte en el paciente, su repercusión en el bienestar y la calidad de vida es considerable y no está relacionado con la severidad de la enfermedad (3).

A pesar de su amplia incidencia, sigue siendo difícil encontrar tratamientos eficaces y concluyentes para esta patología, y la eficacia de las opciones terapéuticas disponibles varía individualmente, lo que con frecuencia produce resultados insatisfactorios (3). Existen distintas modalidades terapéuticas, entre las que se encuentran terapias tópicas, fototerapia y procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, los tratamientos actuales para el vitiligo siguen dando resultados subóptimos y pueden no ser igualmente efectivos en todos los pacientes con vitiligo (4).

Debido a lo anterior, con frecuencia surgen terapéuticas nuevas, tratando de lograr una repigmentación completa en todos los pacientes. El tratamiento combinado de *microneedling*, o micropunciones, seguidas de la aplicación tópica del antimitótico 5-

fluorouracilo (5-FU), es una alternativa terapéutica que ha emergido recientemente, con pocos estudios clínicos publicados en la literatura y que se han realizado exclusivamente en pacientes originarios del Medio Oriente y Asia.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis y síntesis rigurosos de todos los ensayos clínicos que evalúan esta modalidad de tratamiento, y de acuerdo con esto, elaborar una revisión sistemática para brindar datos fidedignos y con la más alta evidencia sobre la eficacia de las micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo en lesiones de vitiligo.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### *2.1 Generalidades*

El vitiligo es una patología crónica, adquirida y despigmentante de la piel, causada por una destrucción selectiva de los melanocitos. La palabra deriva del latín *vitium*, que significa “defecto” o “mancha” (5). Dependiendo de la evolución, se pueden afectar tanto piel como pelo. Clínicamente, las lesiones se observan como manchas acrómicas de aspecto lechoso, no escamosas, con límites bien definidos (6).

### *2.2 Epidemiología*

El vitiligo es la enfermedad que ocasiona despigmentación más frecuente en todo el mundo. La prevalencia estimada va de 0.5-2%, y puede llegar a ser tan alta como de 8% en India (7). En México, Amado Saúl establece que el vitiligo ocupa el 3er a 5to lugar de todas las dermatosis, y en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, centro de referencia para enfermedades de piel, pelo y uñas, este padecimiento se encuentra dentro de las 10 dermatosis más frecuentes vistas en consulta general (8,9). Entre 15-20% de pacientes con este padecimiento tienen a un familiar inmediato con este mismo diagnóstico. Adultos, niños y ambos sexos se afectan de igual manera (7). En el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, entre 2016 y 2018, 57% de los pacientes afectados por vitiligo correspondieron al sexo femenino (10). El rango de edad más afectado osciló entre 10-30 años, por lo que se considera una enfermedad de personas jóvenes (7).

### *2.3 Fisiopatología*

La fisiopatología del vitiligo aún sigue siendo un tema de debate ya que existen numerosos mecanismos que pueden contribuir a la pérdida funcional de los melanocitos (6). De las numerosas teorías postuladas, destacan cuatro: la genética, la autoinmune, la de autotoxicidad y la neural (8).

La teoría autoinmune es actualmente la más aceptada y la que tiene mayor respaldo. Esta hipótesis se basa en la asociación clínica del vitiligo con otras enfermedades autoinmunes, principalmente tiroiditis. Se ha encontrado que un 19.4% de pacientes con vitiligo mayores a 20 años presentan autoinmunidad tiroidea (principalmente hipertiroidismo), comparado con el 2% de la población general. Otras enfermedad autoinmunes asociadas son artritis reumatoide, psoriasis, diabetes mellitus, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, alopecia areata y lupus eritematoso. Se han identificado aproximadamente 50 locus afectados que brindan susceptibilidad para vitiligo, incluyendo al gen *TYR*, que codifica para la tirosinasa. Se cree que *TYR* es un autoantígeno principal en vitiligo generalizado. Casi la totalidad de los genes de susceptibilidad encontrados codifican para componentes de la inmunidad innata, apoyando la teoría de una respuesta inmune desregulada en esta patología (5,6,10). A su vez, también se activa la inmunidad adaptativa, pues se ha encontrado que en los pacientes con vitiligo hay mayores cantidades de linfocitos T CD8 citotóxicos comparados con controles sanos. Estas células producen interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales contribuyen a la destrucción de los melanocitos (7).

Adicionalmente, se ha encontrado que los melanocitos de pacientes con este padecimiento son más sensibles al estrés oxidativo comparados con los melanocitos de individuos no afectados por esta enfermedad (6). Hay un desbalance en el sistema antioxidante con elevación de marcadores de estrés oxidativo (superóxido dismutasa, malondialdehído) y depleción de mecanismos antioxidantes (catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, tiroredoxina reductasa, tiroredoxina, metionina sulfóxido reductasa A y B) (6). Esto condiciona a una incapacidad heredada de los melanocitos para manejar estresores de procesos celulares normales, como la melanogénesis, o exposición a factores ambientales, como heridas o químicos (5). Ante un evento estresante, los melanocitos de estos pacientes liberan especies reactivas de oxígeno, con activación subsecuente de células de inmunidad innata, como las *natural killer* y las células dendríticas. Las especies reactivas de oxígeno, además, producen la proteína de choque térmico 70, con posterior liberación de citocinas proinflamatorias de los melanocitos, que antagonizan la función supresora reguladora de linfocitos T (5).

La proteína 1 relacionada con la tirosina (TRP1) es una proteína importante para la síntesis de melanina. El estrés oxidativo hace que TRP1 interactúe con el complejo de calnexina, lo que a su vez conduce a una disminución en la estabilidad de esta molécula, con la posterior producción de intermediarios tóxicos de melanina. La dihidropteridina reductasa es la última enzima en el proceso de reciclaje del cofactor esencial 6-tetrahidrobiopterina. El estrés oxidativo conduce a modificaciones del sitio activo de la dihidropteridina reductasa, lo que a su vez conduce a una síntesis y reciclaje alterados de biopterina. El reciclaje defectuoso de 6-tetrahidrobiopterina

aumenta la generación de peróxido de hidrógeno y disminuye los niveles de catalasa, lo que contribuye aún más a la muerte celular (6,7,10).

A su vez, se ha observado un desprendimiento de los melanocitos debido al estrés oxidativo, lo cual pudiera explicar el fenómeno de Koebner que se observa en pacientes con vitiligo. A diferencia de la adhesión entre los queratinocitos, que depende de los desmosomas, la interacción entre melanocitos y queratinocitos no depende de estructuras de adhesión específicas, sino más bien de moléculas de adhesión sencillas como caderinas e integrinas. En piel no afectada de pacientes con vitiligo, la expresión de caderinas se encuentra disminuida y la molécula anti-adherencia tenascina está incrementada. La fricción crónica puede activar a las células epiteliales, las cuales convierten la fuerza mecánica en señales bioquímicas con posterior alteración en la producción de caderinas (6,7).

#### *2.4 Clasificación*

De acuerdo con el consenso internacional más reciente, clínicamente se puede clasificar al vitiligo en dos formas: no segmentario y segmentario. El vitiligo no segmentario es la forma de presentación más frecuente, y se distingue por manchas acrómicas bilaterales y simétricas, con predilección por superficies extensoras. Se han descrito las variantes acrofacial, generalizado, universal, mixto y raro. El vitiligo segmentario es menos frecuente y tiene una distribución unilateral y “en banda”, un involucro temprano del reservorio folicular de melanocitos, inicio temprano y estabilización rápida (5). En el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, la frecuencia observada para vitiligo no segmentario fue de 57.3% y para el segmentario de 42.7% (10).

#### *2.5 Cuadro clínico*

El vitiligo puede afectar cualquier topografía, no obstante, tiene predominio por salientes óseas y superficies extensoras, zonas periorificiales, tronco en sitios de fricción, pliegues y piel cabelluda. La afectación de mucosas es menos frecuente, y las más afectadas son las de genitales (8). La leucotriquia se presenta en 10-60% de los pacientes, y no tiene correlación con la actividad de la enfermedad (11). La morfología es de manchas acrómicas rodeadas de piel sana y de formas redondas, ovals, lineares o irregulares. Los límites son bien definidos, convexos, como si el proceso de despigmentación estuviera invadiendo a la piel circundante. Sin embargo, cuando apenas van iniciando, estas lesiones pueden estar mal definidas y ser hipocrómicas. Las lesiones se extienden de manera centrífuga a velocidad variable (12).

Adicionalmente, el vitiligo puede afectar estructuras de la úvea (iris, cuerpo ciliar, coroides) y retina, ya que contienen melanocitos. La anomalía ocular mayormente asociada al vitiligo, por ende, es la uveítis, presente en el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (12).

### *2.6 Diagnóstico*

El diagnóstico de vitiligo es generalmente simple y realizado únicamente con la clínica, y no requiere de estudios complementarios. El diagnóstico se puede facilitar mediante el uso de la lámpara de Wood, un aparato que emana luz ultravioleta A y permite visualizar pérdida focal de melanocitos y detectar áreas sin pigmento que de otra forma serían difíciles de observar a simple vista. Con la luz de Wood, las manchas acrómicas emanan una fluorescencia azul-blanca (8). Adicionalmente, se puede hacer uso de la dermatoscopia, ya que el vitiligo se caracteriza por presentar pigmento perifolicular residual y telangiectasias, a diferencia de otras patologías que cursan con hipopigmentación (6). En caso de incertidumbre diagnóstica, se puede realizar una biopsia de piel, en donde se encuentra ausencia de melanocitos y ausencia de infiltrado inflamatorio, aunque en la periferia de las lesiones puede haber inflamación de tipo liquenoide o espongiótica (13).

### *2.7 Diagnóstico diferencial*

A pesar de que el diagnóstico de vitiligo es directo en la mayor parte de las ocasiones, en otras, puede haber duda diagnóstica con otras leucodermias. Se debe de diferenciar de morfea y de liquen escleroso, enfermedades que cursan con lesiones hipopigmentadas y con cambios en la textura de la piel. La pitiriasis alba, por otra parte, tiene escama fina en su superficie, es mal definida y de aspecto papular. La pitiriasis versicolor tiene predominio por el tórax y tiene escama fina en su superficie. La fase terciaria del mal de pinto puede causar confusión diagnóstica, sin embargo, una anamnesis adecuada con historial de viajes, además de serologías, ayudan a confirmar el diagnóstico. Finalmente, la leucodermia química presenta lesiones prácticamente indistinguibles del vitiligo (13).

### *2.8 Tratamiento*

El tratamiento de vitiligo sigue siendo uno de los retos más complicados en dermatología (6). La repigmentación espontánea ocurre únicamente en un cuarto de los pacientes. Las áreas topográficas que mejor responden a tratamiento son cara, extremidades y tronco, mientras que labios y zonas acrales son las más resistentes. El tratamiento para vitiligo se puede fraccionar en dos grandes brazos: aquellos que sirven para frenar la progresión, y otros (los menos) que ayudan a repigmentar. Se

requieren de 2-3 meses de tratamiento mínimo para determinar si un tratamiento es efectivo o no (12,13).

En cuanto a tratamiento tópico, los esteroides de alta y muy alta potencia son de primera elección, y se utilizan diariamente. Como alternativa a estos, se pueden recurrir a los inhibidores de calcineurina, de los cuales el que mayor evidencia tiene es el tacrolimus al 0.1%, dos veces al día. El tratamiento sistémico se reserva para vitiligo rápidamente progresivo; este término aún no tiene definición consensuada internacionalmente. Se sugiere el uso de betametasona oral 0.1 mg/kg dos veces por semana por 3 meses, seguido de destete. Alternativamente, se pueden usar dosis equivalentes de otros esteroides orales, como prednisona o mini pulsos con dexametasona. La modalidad terapéutica con luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB) es de primera línea para aquellos pacientes que no hayan respondido a tratamiento tópico o que tengan enfermedad extensa o progresiva, esta última definida como la aparición de nuevas lesiones o progresión de lesiones antiguas en los últimos 12 meses. Se sugiere realizar 2-3 sesiones semanales, no en días consecutivos, por un año. Se considerará el uso de radiación ultravioleta A con psoralenos (PUVA o PUVASOL) únicamente si no hay disponibilidad de NB-UVB o en caso de falla terapéutica a éste. Existen otras modalidades terapéuticas, como el láser excimer, con una longitud de onda de 308 nm, el cual se recomienda en vitiligo localizado y en combinación con tacrolimus al 0.1% (5,6,14).

Finalmente, existen alternativas quirúrgicas. Tienen un principio en común: realizar trasplante de melanocitos autólogos de una zona con pigmentación normal a una zona despigmentada. Existen diversas opciones, como injertos de tejido (injertos por sacabocado de espesor total, injertos de espesor parcial, injertos en ampolla por succión) e injertos celulares (melanocitos cultivados, injertos de láminas epiteliales cultivados e injertos de epidérmicos celulares no cultivados). Los candidatos para estas técnicas son los pacientes con vitiligo estable, segmentario o no segmentario, que no hayan respondido a otros tratamientos (11,14).

### **III. ANTECEDENTES**

El vitiligo es un padecimiento adquirido, actualmente catalogado como autoinmune, y en el que la genética tiene un papel muy relevante, pero aún no dilucidado por completo. A pesar de que la teoría autoinmune es la más aceptada en la actualidad, se propone también la teoría de convergencia, en la que se estipula que el vitiligo sucede por una interacción de factores inmunológicos, bioquímicos y ambientales en pacientes genéticamente predispuestos (15). Es debido a lo anterior, y a los efectos de mínimos a moderados logrados con tratamientos convencionales, que han surgido nuevas modalidades terapéuticas con la finalidad de lograr en todos los pacientes una repigmentación completa. Entre los tratamientos emergentes, se encuentran

inhibidores de fosfodiesterasa, factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores de factor de necrosis tumoral, secukinumab, pseudocatalasa, inhibidores JAK, además de procedimientos mínimamente invasivos, como los descritos a continuación (4).

El *microneedling*, o micropunciones, es una técnica mínimamente invasiva que se usa en dermatología para tratar numerosas condiciones. Estos aparatos contienen múltiples agujas finas, generalmente de 0.5 a 1.5 mm de largo, que se deslizan en la piel para crear numerosos micro canales desde el estrato córneo hasta la dermis papilar. Este dispositivo tiene generalmente forma de bolígrafo, además de ajustes modificables para controlar la velocidad y la profundidad de penetración de las agujas. Estas micro lesiones provocan la liberación de factores de crecimiento (proteína activadora de tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento del tejido conectivo, factor de crecimiento transformante alfa y beta y factor de crecimiento de fibroblastos) estimulando la formación de colágeno y elastina en dermis (16–18).

Los usos del *microneedling* se han expandido en los últimos años, e incluyen acné, cicatrices, rejuvenecimiento facial, despigmentación, alopecias, hiperhidrosis y administración transdérmica de medicamentos (16). Se ha propuesto que la inflamación inducida por el trauma de las micropunciones estimula la migración de melanocitos y queratinocitos en la fase de recuperación. También causa una transferencia mecánica de melanosomas desde el folículo piloso hasta la periferia de la lesión, por lo que pudiera ser útil para la repigmentación de lesiones de vitiligo (19).

El 5-fluorouracilo es un análogo estructural del uracilo, con un átomo de flúor en la posición C5 en lugar de un átomo de hidrógeno. Actúa inhibiendo irreversiblemente la timidilato sintetasa, interrumpiendo así la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). El 5-FU y sus metabolitos también se incorporan incorrectamente al ácido ribonucleico (ARN) e interfieren con la síntesis de ARN (20). La citotoxicidad con 5-FU ocurre sólo en las células de piel anormal que proliferan rápidamente. Su uso principal en la dermatología es para lesiones precancerosas y cancerosas de la piel y mucosas, aunque también se ha extendido su uso para lesiones benignas, psoriasis ungueal, poroqueratosis y rejuvenecimiento facial (21).

El uso de 5-FU en lesiones de vitiligo fue introducido por primera vez en 1983 por Tsuki y Hamada (22). Debido a la hiperpigmentación como efecto secundario de su uso en terapia oncológica cutánea, se propuso su uso para vitiligo (19). Se cree que la pigmentación sucede posiblemente debido a la liberación de mediadores inflamatorios y metaloproteinasas, lo que facilita la migración de melanocitos provenientes de piel sana o de folículos pilosos circundantes. También se cree que esto provoca una sobreestimulación de los melanocitos foliculares, lo que ocasiona aumento en el número de melanosomas en queratinocitos que rodean a los folículos

pilosos (23,24). Se ha postulado además que por su actividad antimitótica, el 5-FU logra inhibir agentes o células que son capaces de destruir a los melanocitos (25).

La mayor parte de la información del 5-FU en el impacto de los melanocitos se ha obtenido de estudios experimentales. Se ha encontrado que a concentraciones bajas de 5-FU hay una destrucción selectiva de queratinocitos dentro de las primeras 3 semanas, mientras que los melanocitos no son afectados y continúan produciendo pigmento (26).

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El vitiligo es una enfermedad en la que el tratamiento médico es estándar, sin embargo, en casos refractarios, se puede optar por tratamiento invasivo, como el quirúrgico, con sus pros y contras, y con resultados variables. Requieren de habilidad, experiencia y equipo, lo cual es muchas veces costoso y consume una cantidad de tiempo considerable. Sin embargo, a la fecha, no hay ninguna modalidad terapéutica, ni médica ni quirúrgica, que brinde resultados satisfactorios en todos los pacientes (27).

Debido a los mecanismos de repigmentación anteriormente expuestos para el *microneedling* y el 5-fluorouracilo, a la respuesta variable de los tratamientos existentes de vitiligo, y a la necesidad de realizar procedimientos rápidos, mínimamente invasivos y no costosos en consulta, se postuló el tratamiento para lesiones de vitiligo con micropunciones seguidas de la aplicación de 5-fluorouracilo, utilizando al *microneedling* como una vía transdérmica para la administración de medicamentos.

Los primeros estudios se llevaron a cabo en 1983, pero en lugar de las micropunciones, se utilizó a la dermoabrasión seguida de la aplicación de 5-fluorouracilo. A partir de ese estudio, le siguieron otros utilizando igualmente dermoabrasión, llegando a obtener resultados de repigmentación clasificados como excelentes, aunque con presentación de efectos adversos como sobreinfecciones bacterianas, hiperpigmentación posinflamatoria, retraso en la cicatrización y formación de cicatrices queloides (28–31).

A partir del 2017, se sustituyó a la dermoabrasión por las micropunciones, con la finalidad de minimizar lo invasivo del procedimiento (y con esto, los efectos adversos) y ajustar la profundidad de las lesiones o micro canales para la administración transdérmica del 5-fluorouracilo (25). Surgieron desde reportes de caso hasta ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se compara este tratamiento con placebo, con micropunciones aisladas, con inhibidores de calcineurina, con láser excimer, con láser CO2 y con ácido tricloroacético, con resultados variables, aunque

casi siempre favorables para las micropunciones seguidas de 5-FU. Sin embargo, la cantidad de estudios son escasos y exclusivamente realizados en países pertenecientes al Medio de Oriente y Asia, y a la fecha, no se han sometido aún al máximo rigor metodológico en investigación: la revisión sistemática.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia de las micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico para la repigmentación en vitiligo no segmentario comparada con otros tratamientos tópicos para vitiligo?

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

Existen un sinnúmero de tratamientos para el vitiligo, entre los cuales se encuentran: esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina, esteroides orales, fototerapia, cirugía, suplementos orales, antioxidantes, inhibidores JAK cinasa, láseres ablativos y procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, debido a que las respuestas al tratamiento son variables (generalmente de pobres a moderadas), cada vez surgen nuevas modalidades terapéuticas buscando un resultado prometedor para todos los pacientes, y no sólo para algunos.

Se propone como alternativa terapéutica el uso de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico como método de repigmentación. Este es un procedimiento que puede realizarse en consultorio, consume poco tiempo, no es costoso y requiere de pocos materiales: dispositivo para realizar micropunciones, 5-fluorouracilo tópico (crema o solución) y de manera opcional un antimicrobiano tópico y materiales para oclusión de área tratada. Adicionalmente, el tiempo de recuperación es corto, permitiéndole al paciente retomar sus actividades usuales incluso el mismo día del tratamiento. Finalmente, la frecuencia con la que se realiza el procedimiento puede ir desde cada dos semanas hasta de manera mensual, facilitando el apego al tratamiento para los pacientes.

Debido a lo anteriormente expuesto, en este presente estudio, mediante la realización de una revisión sistemática, se busca describir, homogenizar, analizar y sintetizar los ensayos clínicos existentes sobre este método terapéutico, para así obtener información concisa para su extrapolación en población mexicana con vitiligo. Al día de hoy, no hay estudios en pacientes del continente americano. Los ensayos clínicos aleatorizados publicados se han realizado exclusivamente en pacientes con vitiligo pertenecientes al Medio Oriente y Asia, los cuales comparten fototipos similares a los encontrados en piel mexicana, y, por ende, se pueden esperar resultados similares en nuestra población.

En el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, el vitiligo está dentro de las 10 dermatosis más frecuentes atendidas en consulta general, por lo que se atiende un volumen considerable de pacientes con esta enfermedad. En nuestro centro, a los pacientes con vitiligo se les brinda tratamiento médico, y en algunos de ellos, se complementa con fototerapia, ya sea con radiación ultravioleta solar con psoralenos (PUVASOL) tópico u oral o en cabinas que emiten NB-UVB o luz ultravioleta A (UVA). Sin embargo, en concordancia con lo establecido en la literatura, hay casos de falla terapéutica incluso a estas modalidades. Debido a esto, se propone que mediante este estudio se obtenga la información necesaria para decidir si el implementar esta modalidad terapéutica en el centro sería benéfico para los pacientes de este, considerando su costo-efectividad y practicidad para realizarse dentro de las instalaciones.

## **VII. HIPÓTESIS**

Los pacientes con vitiligo no segmentario tienen mayor porcentaje de repigmentación con micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico comparado con otros tratamientos tópicos para vitiligo.

## **VIII. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la eficacia de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico para repigmentación en vitiligo no segmentario comparada con otros tratamientos tópicos para vitiligo mediante una revisión sistemática de la literatura.

## **IX. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar efectos adversos más comunes del procedimiento de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico.
2. Homogenizar protocolo de tratamiento de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo, incluyendo pasos a seguir, frecuencia de sesiones y duración total del tratamiento.
3. Valorar la viabilidad para la implementación de este procedimiento en consultorio o en servicios de salud pública.

## **X. METODOLOGÍA**

En el presente estudio se utilizó la declaración PRISMA para asegurar una revisión sistemática transparente y reproducible, en adición a la extensión PRISMA-P de preparación del protocolo para la revisión. Además, se registró prospectivamente esta revisión sistemática en PROSPERO (CRD42024464629).

### *10.1 Tipo y diseño de investigación:*

Revisión sistemática de la literatura.

*10.2 Universo de estudio:* artículos de ensayos clínicos para el tratamiento de vitiligo no segmentario con el uso de micropunciones seguidas de 5-fluorouracilo tópico.

### *10.3 Definición de la muestra*

#### *10.3.1 Fuentes de información:*

La búsqueda de artículos a incluir en la revisión sistemática se realizó en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* y *SciELO*. Estas bases de datos fueron seleccionadas pensando en la mayor cobertura en cuanto a la cantidad de artículos publicados.

#### *10.3.2 Algoritmo de búsqueda*

Se realizó la búsqueda inicial en las bases de datos electrónicas mediante la combinación de tesauros, palabras clave y los operadores booleanos *AND*, *OR* y *NOT*:

("vitiligo") AND ("microneedling" OR "needling") AND ("5-fluorouracil" OR "topical 5-fluorouracil" OR "5-FU" OR "fluorouracil")

### *10.4 Tipo de muestreo*

#### *10.4.1 Criterios de inclusión*

Se incluyeron en la revisión sistemática aquellas publicaciones que cumplían con los siguientes criterios:

1. Ensayos clínicos.
2. Sin restricción geográfica.
3. Artículos publicados y estudios realizados hasta el 31 de octubre de 2023.
4. Artículos en cualquier idioma.
5. Desenlace o efecto en salud: repigmentación cutánea.
6. Población de estudio: pacientes con vitiligo.

#### *10.4.2 Criterios de exclusión*

Se excluyeron de la revisión sistemática aquellos artículos que cumplieran con al menos uno de los siguientes criterios:

1. Estudios experimentales, comentarios, cartas al editor, reportes de caso, resúmenes expuestos en conferencias, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
2. Estudios realizados en animales.

#### 10.5 Variables a medir:

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Instrumento de medición</b>
Eficacia	Cualitativa ordinal	Si un fármaco demuestra una ventaja para la salud comparado con un tratamiento control cuando se examina en un contexto ideal, como en un ensayo clínico.	Pobre respuesta, moderada respuesta, buena respuesta, excelente respuesta.	Escala de repigmentación clínica evaluada por médicos: 0-25% (pobre respuesta), 25-50% (moderada respuesta), 50-75% (buena respuesta), 75-100% (excelente respuesta).
Seguridad	Cuantitativa continua	Porcentaje de eventos adversos del <i>microneedling</i> seguido de la aplicación tópica de 5-fluorouracilo	Porcentaje	Criterio médico

#### 10.6 Mediciones e instrumentos de recolección de datos

##### 10.6.1 Selección de estudios

Para la selección de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se leyeron el título y resumen completo de los artículos resultantes de la búsqueda definitiva. Se seleccionaron los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y se

descartaron aquellos que cumplían con al menos uno de los criterios de exclusión. Para los artículos restantes, se recuperó el texto completo a través de los enlaces encontrados en las propias bases de datos y la biblioteca universitaria. Posteriormente, se leyó el texto completo de los artículos y se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión.

#### *10.6.2 Extracción de datos de las publicaciones*

Para cada artículo se identificaron los siguientes datos:

1. Título, autoría, año de publicación y revista de publicación.
2. Diseño del estudio, país de origen, periodos relevantes (reclutamiento, exposición, seguimiento), población en estudio (tamaño de la muestra, criterios de elegibilidad, edad, sexo), fuentes y metodología de las variables de exposición y desenlace.
3. Definición del desenlace primario y criterios diagnósticos utilizados.
4. Métodos estadísticos utilizados, incluyendo los métodos para el ajuste por confusores.
5. Resultados principales: número de participantes al inicio y al final del estudio, estimadores de la asociación (riesgo relativo, odds ratio, intervalos de confianza, entre otros).
6. Interpretación general de los principales resultados del estudio.
7. Principales limitaciones.

#### *10.6.3 Evaluación de riesgo de sesgo*

Dos revisores independientes utilizaron la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane *RoB 2* para evaluar el riesgo de sesgo entre los estudios. Se evaluaron los siguientes dominios de sesgo: proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones, datos faltantes de resultados, medición de resultados y selección de resultados reportados. Cada aspecto de cada estudio se clasificó como de alto riesgo, de bajo riesgo y con algunas interrogantes. Cualquier divergencia de opiniones se resolvió mediante discusión.

#### *10.7 Análisis estadístico*

Se utilizó el software *Review Manager (RevMan 5.4)* de Cochrane para realizar análisis estadísticos. Para datos categóricos, se calcularon datos con el riesgo relativo y los intervalos de confianza del 95%. Para las variables continuas, se presentaron la diferencia de medias y los intervalos de confianza del 95%.

## **XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Una declaración de ética no es aplicable para una revisión sistemática ya que se basa exclusivamente en literatura publicada.

## **XII. RESULTADOS**

### *12.1 Estrategia de búsqueda y descripción de estudios*

Se identificaron preliminarmente 63 artículos de 4 bases de datos distintas de acuerdo con la estrategia de búsqueda previamente descrita. De estos, 27 artículos fueron excluidos por ser duplicados y 25 artículos no pasaron la revisión por título y resumen por los siguientes motivos: 7 estudios no comparativos, 3 revisiones sistemáticas o metaanálisis, 5 ensayos clínicos aún no concluidos, 4 reportes de caso y 6 por irrelevancia con la temática estudiada. Después de una lectura completa de los 11 artículos restantes, se concluyó que la totalidad de estos serían incluidos a la presente revisión sistemática. El proceso de búsqueda de la literatura y la selección de artículos se detallan en Figura 1.

Un total de 884 manchas de vitiligo no segmentario de pacientes provenientes de 3 países (Irán, Egipto e India) fueron estudiadas y comparadas con distintos esquemas terapéuticos. Las edades de los pacientes de los estudios incluidos variaron entre 3-64 años. Únicamente 2 estudios reportaron el Fitzpatrick de los pacientes, el cual varió entre III-IV. El tiempo promedio del tratamiento otorgado fue de 4 meses, con una media de aplicación del *microneedling* seguido del 5-fluorouracilo tópico cada 2 semanas. La información demográfica de los estudios incluidos en esta revisión se muestra en Tabla 1.

De acuerdo con las características del tratamiento otorgado, las intervenciones fueron divididas en dos grupos: aplicación de *microneedling* y 5-fluorouracilo y aplicación de otra modalidad terapéutica (grupo control). Las distintas modalidades empleadas en el grupo control fueron las siguientes: tacrolimus 0.1% tópico, láser excimer, pimecrolimus 1% tópico, ácido tricloroacético, micropunciones, micropunciones y tacrolimus 0.1% tópico, y 5-fluorouracilo tópico.

### *12.2 Riesgo de sesgo*

El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta de Cochrane RoB 2. Se obtuvieron resultados variables. La evaluación RoB 2 de los estudios incluidos se detalla en la Tabla 2.

### *12.3 Resultados obtenidos*

Se tomaron en cuenta las manchas de vitiligo tratadas tanto con el tratamiento experimental como con el tratamiento control que obtuvieron resultados muy buenos a excelentes en repigmentación al finalizar el tratamiento (50-100% de repigmentación). Los detalles de los resultados obtenidos en cada estudio se muestran en Tabla 3. Con esta información, se utilizó el software *Review Manager (RevMan 5.4)* de Cochrane para realizar el análisis estadístico. El forest plot obtenido se muestra en la Figura 2, y el resultado final reveló que el tratamiento combinado de *microneedling* y 5-FU tópico fue más efectivo que el tratamiento control para lograr una repigmentación de buena a excelente (50-100%) en pacientes con vitiligo no segmentario al finalizar el tratamiento, con una diferencia significativamente estadística ( $p < 0.00001$ ).

#### 12.4 Eventos adversos

Ninguno de los pacientes en los estudios presentados tuvo una reacción adversa severa al tratamiento aplicado. Los eventos manifestados fueron los esperados post-procedimiento, e incluyeron eritema, sangrado puntual, dolor, prurito, hiperpigmentación posinflamatoria, ulceración y equimosis. En Tabla 4 se detalla esta información.

### XIII. DISCUSIÓN

A nivel mundial, hay escasos ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso de *microneedling* y 5-FU tópico con otras modalidades terapéuticas para vitiligo no segmentario. Debido a la poca difusión de esta alternativa terapéutica, se puede pasar por alto esta alternativa por los dermatólogos. La revisión sistemática presente es la primera en homogeneizar los resultados obtenidos de los estudios publicados a la fecha en cuanto a la repigmentación de manchas de vitiligo con este régimen.

La totalidad de los estudios incluidos utilizaron una escala de repigmentación clínica para la evaluación de la eficacia, la cual se divide en: 0-25% (pobre respuesta), 25-50% (moderada respuesta), 50-75% (buena respuesta) y del 75-100% (excelente respuesta). En la vasta mayoría de los artículos, el tratamiento experimental obtuvo mayor cantidad de manchas con repigmentación buena a excelente en comparación con el tratamiento control, y esto se comprobó al realizar el análisis estadístico y obtener una diferencia significativamente estadística con respecto a los grupos controles.

Se encontraron diferencias sutiles en cuanto a la método de aplicación del *microneedling* y 5-FU tópico. Pazyar y colaboradores anestesiaron con lidocaína tópica las manchas acrómicas previo a la realización de las micropunciones, para posteriormente realizar hemostasis con una gasa húmeda con solución salina y

finalmente aplicar 5- fluorouracilo en solución de 50 mg/ml y un vendaje por 24 horas (19). Por otro lado, Matharoo y colaboradores optaron por aplicar como primer paso 5- fluorouracilo crema 5% en las manchas acrómicas, para después realizar micropunciones hasta obtener un rocío sangrante y finalmente aplicar ácido fusídico y vendaje oclusivo (27). Adicionalmente, hubo diferencias entre los estudios en cuanto a la presencia o ausencia de tratamiento tópico aplicado entre las sesiones de micropunciones. Saad y colaboradores indicaron a sus pacientes que aplicaran 5- fluorouracilo crema 5% diario por una semana posterior a cada sesión de micropunciones (23), mientras que Jartarkar y colaboradores no indicaron tratamiento entre cada sesión (32). Finalmente, algunos autores, como Chhabra y colaboradores, realizaron el tratamiento experimental cada 2 semanas (33), a diferencia de Pazyar y colaboradores, quienes realizaron el tratamiento de manera semanal (19). El detalle de la duración total de aplicaciones de la terapéutica estudiada y la frecuencia de estas se detallan en Tabla 1.

Debido a que en la mayor parte de los estudios incluidos los efectos adversos sólo eran descriptivos y aceptables como resultados comunes post procedimiento de micropunciones (eritema, sangrado puntiforme, prurito y dolor), no se realizó un análisis estadístico de estos. No se produjeron eventos adversos significativos, excepto en 4 estudios en los que hubo pacientes con ulceración superficial secundaria al uso de 5-fluorouracilo tópico, sin embargo, ésta resolvió sin mayores complicaciones.

Entre las limitaciones de esta revisión sistemática, encontramos la heterogeneidad entre los grupos controles estudiados, los cuales variaron entre distintos medicamentos tópicos, ácidos y láseres. Además, el riesgo de sesgo fue alto en cuatro de los once estudios incluidos, lo que indica que es necesario que haya una estandarización con mayor rigor en investigaciones a futuro.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

De acuerdo con los resultados de esta revisión sistemática, el tratamiento de *microneedling* seguido de 5- fluorouracilo tópico para vitiligo no segmentario es un procedimiento eficaz, superior a otros tratamientos tópicos y tolerable, que puede aportar valor a manchas acrómicas que hayan presentado falla terapéutica a otros tratamientos de uso común en vitiligo o en topografías en las que las manchas tardan más en responder. Además, este procedimiento es de bajo costo, puede realizarse en consultorio, presenta pocos efectos adversos y no requiere de numerosas visitas por semana, por lo que puede ser parte del arsenal terapéutico del dermatólogo para esta patología. Este tratamiento únicamente se ha puesto en práctica en pacientes del Medio Oriente y Asia, con pacientes que comparten los fototipos que encontramos comúnmente en México, por lo que esto reafirma la seguridad para poder

implementarlo en nuestra población y la posibilidad de lograr resultados similares. Sin embargo, se requiere de una estandarización adicional de los protocolos con dosificación del tratamiento y más ensayos clínicos aleatorios para establecer un consenso sobre el uso de microagujas y 5- fluorouracilo a largo plazo en estos pacientes.

## **XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Arenas Guzmán R. Dermatología. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
2. Lecciones de dermatología. 16a edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2015.
3. Salama AH, Alnemr L, Khan AR, Alfakeer H, Aleem Z, Ali-Alkhateeb M. Unveiling the Unseen Struggles: A Comprehensive Review of Vitiligo's Psychological, Social, and Quality of Life Impacts. *Cureus* [Internet]. 2023 Sep 11 [cited 2024 Mar 20]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/186106-unveiling-the-unseen-struggles-a-comprehensive-review-of-vitiligos-psychological-social-and-quality-of-life-impacts>
4. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022 Aug 31;13:986918.
5. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jul 4;386(9988):74–84.
6. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatol Basel Switz*. 2020;236(6):571–92.
7. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Jun 4;1:15011.
8. Jurado Santa Cruz, Fermín. Vitíligo. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46(4):152–6.
9. Epidemiology of dermatologic disorders at a referral skin center in Mexico City. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):AB97.
10. Jurado Santa Cruz F, Morales Sánchez MA, Pérez Montesinos G, Peralta Pedrero ML, Trejo Ortega X, Guerrero Oliva G. Patogénesis de vitíligo. Teoría autoinmune. *Rev Cent Dermatológico Pascua*. 2020;29(2–3):61–76.

11. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Rook's textbook of dermatology. Ninth edition. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016. 1 p.
12. Bologna JL, editor. Dermatology. 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2018.
13. James WD, Elston DM, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus IM. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Thirteenth edition. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2020. 975 p.
14. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):18–29.
15. Perez-Bootello J, Cova-Martin R, Naharro-Rodriguez J, Segurado-Miravalles G. Vitiligo: Pathogenesis and New and Emerging Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 9;24(24):17306.
16. Hou A, Cohen B, Haimovic A, Elbuluk N. Microneedling: A Comprehensive Review. *Dermatol Surg*. 2017 Mar;43(3):321–39.
17. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Jan;71(1):1–14.
18. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):244–54.
19. Pazyar N, Hatami M, Yaghoobi R, Parvar SY, Radmanesh M, Hadibarhaghtalab M. The efficacy of adding topical 5-fluorouracil to micro-needling in the treatment of vitiligo: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023 May;22(5):1513–20.
20. Wolverton SE, Wu JJ, editors. Comprehensive dermatologic drug therapy. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
21. Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatol Treat*. 2012 Apr 1;23(2):83–9.
22. Kim S, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Clinical Efficacy of 5-Fluorouracil and Bleomycin in Dermatology. *J Clin Med*. 2024 Jan 6;13(2):335.

23. Saad MA, Tawfik KM, Abdelaleem HL. Efficacy and safety of micro-needling combined with topical 5-fluorouracil and excimer light vs. excimer light alone in treatment of non-segmental vitiligo: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Mar;22(3):810–21.
24. Nofal A, Eldeeb F, Shalaby M, Al-Balat W. Microneedling combined with pimecrolimus, 5-fluorouracil, and trichloroacetic acid in the treatment of vitiligo: A comparative study. *Dermatol Ther [Internet]*. 2022 Mar [cited 2024 Mar 3];35(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15294>
25. Mina M, Elgarhy L, Al-saeid H, Ibrahim Z. Comparison between the efficacy of microneedling combined with 5-fluorouracil vs microneedling with tacrolimus in the treatment of vitiligo. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Oct;17(5):744–51.
26. Gauthier Y, Anbar T, Lepreux S, Cario-André M, Benzekri L. Possible Mechanisms by Which Topical 5-Fluorouracil and Dermabrasion Could Induce Pigment Spread in Vitiligo Skin: An Experimental Study. *ISRN Dermatol*. 2013 Apr 9;2013:1–7.
27. Matharoo P, Sharma S, Kaur J, Bassi R. Comparison of the efficacy of microneedling combined with 5-fluorouracil 5% cream versus microneedling combined with tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of vitiligo. *TURKDERM*. 2022 Jun 30;56(2):64–9.
28. Mohamed E, Younes A. Efficacy of dermabrasion plus topical 5-fluorouracil in stable vitiligo. *Gulf J Dermatol Venereol*. 2013 Jan 1;20.
29. Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol*. 1983 Sep;119(9):722–7.
30. Garg T, Chander R, Jain A. Combination of Microdermabrasion and 5-Fluorouracil to Induce Repigmentation in Vitiligo: An Observational Study. *Dermatol Surg*. 2011 Dec;37(12):1763–6.
31. Sethi S, Mahajan BB, Gupta RR, Ohri A. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream, and dermabrasion combined with topical placentrex gel in localized stable vitiligo. *Int J Dermatol*. 2007 Aug;46(8):875–9.
32. Jartarkar S, Manjunath K, Harini S, Sampath S. A single blind active controlled study to compare the efficacy of microneedling and microneedling with 5-fluorouracil in treatment of stable vitiligo. *Dermatol Rev*. 2021;108(4):275–84.

33. Chhabra S, Chahar Y, Singh A. A comparative study of microneedling combined with topical 5-fluorouracil versus microneedling alone in treatment of localized stable vitiligo. Indian J Dermatol. 2021;66(5):574.

## XVI. ANEXOS

### 16.1 Figuras

Figura 1. Selección de estudios para revisión sistemática.

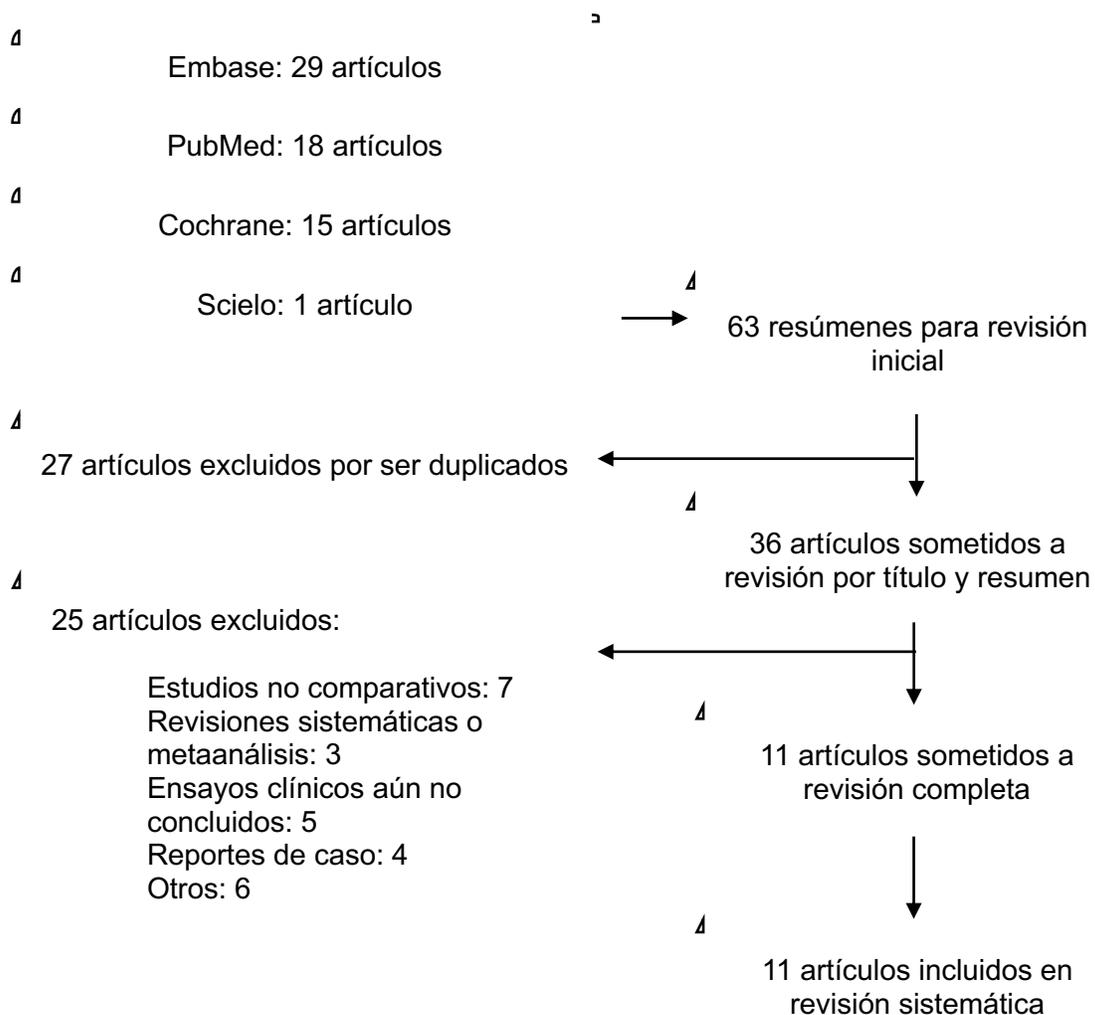
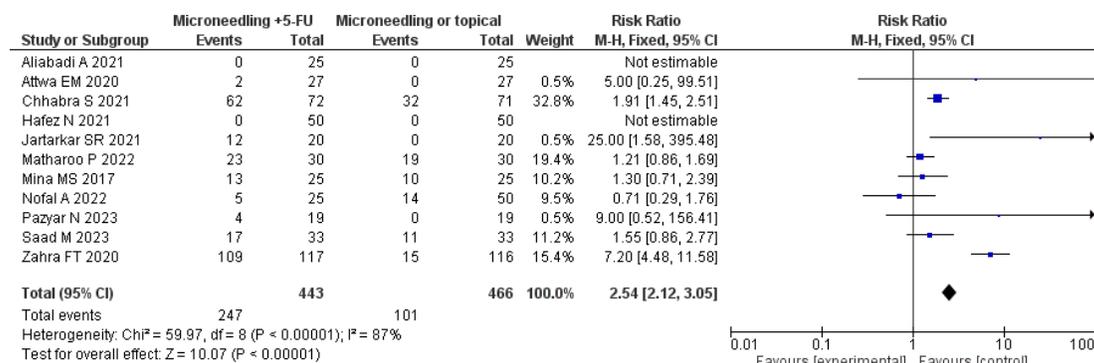


Figura 2. Forest plot para una repigmentación 50-100% con microneedling y 5-FU tópico vs grupo control.



## 16.2 Tablas

Tabla 1. Información demográfica de estudios incluidos.

Año	Autores	País de origen	Rango de edades de pacientes	Duración promedio de enfermedad	Fitzpatrick	Topografía de manchas	Duración y frecuencia de tratamiento de microneedling con 5-FU
2023	Payzar, N. et al	Irán	12-48 años	7 años	Sin información	Acral, extremidades inferiores, extremidades superiores y tronco	3 meses, aplicación semanal
2023	Saad, M.A. et al.	Egipto	3-56 años	3 años	III, IV	Acral, facial, tronco, codos, rodillas	6 meses, aplicación cada 2 semanas
2022	Nofal, A. et al.	Egipto	Sin información	Sin información	Sin información	Acral, no acral	3 meses, aplicación cada 2 semanas
2021	Chhabra, S. et al.	India	10-50 años	5 años	Sin información	Tronco, extremidades, acral	4 meses, aplicación cada 2 semanas
2020	Attwa, E. et al.	Egipto	9-66 años	6 años	Sin información	Sin información	3 meses, aplicación cada 2 semanas
2020	Zahra, F. T. et al.	India	14-40 años	7 años	Sin información	Tronco, extremidades, cabeza y cuello, acral	6 meses, aplicación cada 2 semanas
2017	Mina, M. et al.	Egipto	10-64 años	Sin información	III, IV	Acral, extremidades inferiores, codos, rodillas	6 meses, aplicación cada 2 semanas
2022	Matharoo, P. et al.	India	12-60 años	Sin información	Sin información	Extremidades, acral, tronco, cabeza y cuello	5 meses, aplicación cada 2 semanas

2021	Aliabadi A. et al.	Irán	Sin información	Sin información	Sin información	Extremidades, acral, facial y tronco	3 meses, aplicación cada 2 semanas
2021	Hafez N. et al.	Egipto	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
2021	Jartarkar, S. et al.	India	15-60 años	Sin información	Sin información	Extremidades, cabeza y cuello, tronco y acral	2 meses, cada 2 semanas

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo con herramienta Cochrane RoB 2.

Año	Autores	Riesgo de sesgo del proceso de aleatorización	Riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones	Riesgo de sesgo por datos faltantes de resultados	Riesgo de sesgo en medición de resultados	Riesgo de sesgo en selección de resultados reportados	Riesgo general
2023	Payzar, N. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Algunas interrogantes
2023	Saad, M.A. et al.	Alto	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Alto
2022	Nofal, A. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2021	Chhabra, S. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2020	Attwa, E. et al.	Alto	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Alto
2020	Zahra, F. T. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Algunas interrogantes
2017	Mina, M. et al.	Alto	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Alto
2022	Matharoo, P. et al.	Algunas interrogantes	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes
2021	Aliabadi A. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
2021	Hafez N. et al.	Alto	Bajo	Bajo	Algunas interrogantes	Bajo	Alto
2021	Jartarkar, S. et al.	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla 3. Detalle de resultados de repigmentación de buenos a excelentes (50-100%) en ambos grupos comparados.

Año	Estudio	Microneedling y 5-fluorouracilo con manchas con resultados buenos a excelentes	Total de manchas tratadas	Grupo control con manchas con resultados buenos a excelentes	Total de manchas tratadas
2023	Payzar, N. et al.	4	19	0	19
2023	Saad, M. et al.	17	33	11	33
2022	Nofal, A. et al.	5	25	14	50
2021	Chhabra, S. et al.	62	72	32	71
2020	Attwa, E. et al.	2	27	0	27
2020	Zahra, F. et al.	109	117	15	116
2017	Mina, M. et al.	13	25	10	25
2022	Matharoo, P. et al.	23	30	19	30
2021	Aliabadi A. et al.	0	25	0	25

2021	Hafez, N. et al.	0	50	0	50
2021	Jartarkar, S. et al.	12	20	0	20
	<b>Total</b>		<b>443</b>		<b>441</b>

Tabla 4. Efectos adversos de los estudios incluidos.

Año	Estudio	% de eventos adversos secundarios a micropunciones seguidas de la aplicación tópica de 5-FU
2023	Payzar, N. et al.	Sin información
2023	Saad, M. et al.	Sin información
2022	Nofal, A. et al.	100% dolor, 8% hiperpigmentación posinflamatoria, 4% infección, 12% eritema.
2021	Chabbra, S. et al.	78.26% dolor, 65.21% eritema, 43.47% prurito, 17.39% ulceración, 47.82% hiperpigmentación.
2020	Attwa, E. et al.	22.2% dolor, 11.1% prurito
2020	Zahra, F. et al.	40% dolor, 66.6% eritema, 33.3% prurito, 6.6 % ulceración
2017	Mina, M. et al.	16% hiperpigmentación, 12% inflamación, 4% ulceración
2022	Matharoo, P. et al.	23.7% ulceración, 6.7% equimosis
2021	Aliabadi A. et al.	0%
2021	Hafez, N. et al.	Sin información
2021	Jartarkar, S. et al.	100% dolor, 70% eritema, 15% prurito, 5% koebnerización