

«La aparición de una **erupción papulopustulosa** está estrechamente relacionada con la efectividad de un **fármaco** en los tratamientos de cáncer»

Rafael Salido Vallejo

Responsable de la Unidad de Oncología Cutánea en el Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Uno de los efectos adversos que más se pueden ver en las consultas está relacionado con las lesiones acneiformes que aparecen en la cara de pacientes adultos. Los fármacos que van a producir este tipo de efecto adverso de manera más frecuente son los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que son sobre los que más conocimiento se tiene, diferenciándose según el nivel de inhibición que provocan en el receptor. Los más utilizados son cetuximab (C) y panitumumab (P), que son anticuerpos monoclonales, y también unas moléculas, gefitinib, erlotinib y lapatinib, que son inhibidores específicos de la tirosina cinasa intracelular.

La sintomatología clínica es bastante similar, independientemente del fármaco que utilizamos.

Generalmente, se caracteriza por la aparición de unas pápulas y unas pústulas que van centradas en un folículo, de aspecto monomorfo, que va a producir un prurito que puede ser variable, con una distribución seborreica. El cuero cabelludo y la región cervical son zonas que pueden verse afectadas, y en ocasiones estas lesiones pueden aparecer también en el tronco de los pacientes. A veces, estas erupciones pustulosas pueden confluir y generar lesiones más grandes con presencia de pus, que van a terminar rompiéndose y produciendo costras, que con relativa frecuencia pueden infectarse.

Frecuentemente, los efectos adversos aparecen a partir de la primera o segunda semana de inicio del tratamiento, siendo más probable que se manifiesten a partir de la cuarta semana de inicio del mismo. Hay un porcentaje de pacientes en los que se suaviza la erupción papulopustulosa de forma limitada.

Con la utilización de estos fármacos, más del 65% de los pacientes desarrollan los efectos adversos descritos anteriormente, siendo sólo un 10% los enfermos que desarrollan reacciones graves. Existen factores que pueden agravar la aparición de estas erupciones papulopustulosas, fundamentalmente la radioterapia cuando se utiliza de forma concomitante, la radiación ultravioleta o la xerosis cutánea que pueda tener el paciente y que puede dejar determinadas secuelas que pueden ser permanentes como hiperpigmentaciones.

Algunos autores mantienen que los niveles plasmáticos de creatina cinasa (CK) pueden ser un factor predictor en cuanto que si son elevados pueden pronosticar que el paciente desarrolle una erupción papulopustulosa severa. Y lo que está demostrado es que la aparición de una erupción papulopustulosa va a ser marcador de efecti-



Dr. Rafael Salido Vallejo.

vidad de un fármaco. Realmente, va a medir la actividad del bloqueo del EGFR e incluso algunos autores proponen aumentar la dosis hasta que aparezca esa erupción y reformular así cuál sería la dosis adecuada.

Pero no sólo los inhibidores de EGFR van a producir este tipo de reacciones cutáneas, también los inhibidores de MEK que se utilizan para el tratamiento del melanoma, fundamentalmente trametinib, presentan una clínica bastante similar a la expuesta para los inhibidores de EGFR. Además, comparten otros efectos adversos clínicamente significativos, erupciones papulopustulosas, paroniquia, xerosis, prurito, fisuras de las puntas de los dedos y talones, queilitis angular, alopecia, telangiectasias e hiperpigmentación.

Los inhibidores de m-TOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) son bastante utilizados actualmente en la clínica. Everolimus y temsirolimus quizás sean los más usados; pueden producir erupciones papulopustulosas con una tasa de prevalencia muy baja y tienen un perfil de toxicidad que se tolera habitualmente bien. Entre los efectos adversos que pueden causar se encuentran las erupciones cutáneas, llagas en la boca, diarrea, pérdida de apetito, alteración de la función hepática, aumento de la glucosa en sangre y aumento de los niveles de lípidos en sangre. Son los únicos fármacos que pueden inducir estas reacciones papulopustulosas.

Hay otro grupo como los inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs), entre los que se encuentra imatinib, cuyos efectos adversos pueden aparecer sobre todo en tronco y extremidades. Hay algunos casos aislados descritos de trastuzumab, un tratamiento que ha entrado a formar parte de la primera línea de tratamiento para cáncer de mama Her-2 positivo (20-30% de los casos de cáncer de mama) en todas las situaciones de tratamiento, ya sea como tratamiento inicial antes de la cirugía, o complementario al tratamiento local del cáncer de mama o en situación de enfermedad metastásica.

Realmente es difícil caracterizar clínicamente diferencias en función de los fármacos que se utilizan; lo verdaderamente importante es poder predecir qué pacientes van a sufrir una mayor severidad en cuanto a la aparición de efectos adversos y preguntarnos si realmente estos efectos son acné. Es verdad que se utilizan términos de lesiones acneiformes pero al repasar la sintomatología se ve que existen diferencias bastante importantes: no hay presencia de

“Hay factores que pueden agravar la aparición de erupciones papulopustulosas, fundamentalmente la radioterapia cuando se utiliza de forma concomitante, la radiación ultravioleta o la xerosis cutánea”

comedones, ni nódulos ni quistes, y además estas erupciones van asociadas a la aparición de picor, una característica que en el acné no se da. Además, las lesiones papulopustulosas se corresponden con una foliculitis aséptica que puede producir la ruptura de folículo, dependiendo de la inflamación. Esto se debe a que el EGFR desarrolla una labor muy importante en la homeostasis cutánea (de hecho se encuentra expresado en una alta concentración), y cuando



“Es difícil caracterizar clínicamente diferencias en función de los fármacos que se utilizan; lo verdaderamente importante es poder predecir qué pacientes van a sufrir una mayor severidad en cuanto a la aparición de efectos adversos y preguntarnos si realmente estos efectos son acné”



bloqueamos este factor de crecimiento vamos a observar un aumento de la interleukina 1 y de la interleukina 2, así como del factor de necrosis tumoral.

Es interesante observar los cambios en la secreción sebácea de los pacientes; aquellos que desarrollan una erupción papulopustulosa tienen unos niveles de sebo que aumentan conforme van produciendo esa lesión papulopustulosa, a pesar de que no cambia en su composición.

Etiopatogénicamente se observan bastantes diferencias respecto al acné y también, evidentemente, respecto al tratamiento.

Las erupciones se pueden dividir según la escala de seguridad que se utiliza para todos los procesos oncológicos.

¿Cuáles son los tratamientos más adecuados para ayudar a nuestros pacientes? Hay unas medidas de carácter general que resultan útiles, como son el uso de antisépticos, emolientes que mejoran la situación del paciente, la aplicación de fotoprotección, antihistamínicos y evitar aquellos agentes irritantes, concretamente los retinoides tópicos, porque consideramos que etiopatogénicamente no tiene sentido utilizarlos. Un algoritmo terapéutico en fase temprana incluye en su base del tratamiento los antibióticos tópicos y los corticoides de baja potencia. **Se puede añadir doxiciclina en aquellos casos que no respondan al tratamiento inicial. Hay autores que aconsejan el uso de isotretinoína en dosis bajas.** Estas pautas van a mejorar la calidad de vida de los pacientes y además nos va a permitir no tener que modificar ni interrumpir las dosis prescritas.

CONSULTAS DE INTERÉS

Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 217.e1-217.e11.

Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 221-36.

Alter M, Satzger I, Mattern A, Kapp A, Gutzmer R. Treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinomas with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2013; 227: 289-94.