

Tratamiento de la erupción acneiforme por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico con tetraciclinas orales

Montse Fernández-Guarino^a, Bibiana Pérez García^a, Isabel Aldanondo Fernández de la Mora^a, Cristina García-Millán^a, Pilar Garrido López^b y Pedro Jaén Olasolo^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bServicio de Oncología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen.—*Introducción.* Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son unos nuevos agentes antineoplásicos en creciente desarrollo. Se utilizan fundamentalmente como tratamiento de segunda línea de tumores en estadios avanzados. La aparición de una erupción acneiforme facial en pacientes tratados con estos fármacos es frecuente y característica. La literatura propone múltiples opciones de tratamiento, tanto tópico como sistémico. Hasta el momento, no hay una evidencia clara sobre ninguno de ellos.

Pacientes y métodos. Realizamos un estudio descriptivo de 6 pacientes que han sido tratados con doxiciclina en dosis de 100 mg diarios durante 3 semanas. Analizamos las características clínicas de los pacientes y la eficacia del tratamiento.

Resultados. Cinco de los seis pacientes alcanzan la curación total de la erupción acneiforme con este tratamiento. Un paciente alcanza una respuesta parcial. Tras largos períodos de seguimiento, y a pesar de continuar el tratamiento con los inhibidores del EGFR, no se observa recaída.

Conclusiones. La doxiciclina se plantea como un tratamiento eficaz en esta patología. A pesar de ser una serie corta, los resultados en nuestros pacientes avalan dicha eficacia.

Palabras clave: receptor del factor de crecimiento epidérmico, erupción acneiforme, tetraciclinas.

TREATMENT OF ACNEIFORM RASH BY EPIDERMAL GROWTH FACTOR INHIBITORS WITH ORAL TETRACYCLINES

Abstract.—*Introduction.* Epidermal growth factor inhibitors (EGFR) are new antineoplastic agents that are increasingly being developed. They are basically used as second line treatment in advanced stage tumors. Appearance of a facial acneiform rash in patients treated with these drugs is common and characteristic. The literature proposes multiple topical and systemic treatment options. Up to now, there is no clear evidence on any of them.

Patients and methods. A descriptive study of 6 patients who were treated with 100 mg daily dose of doxycycline for 3 weeks was conducted. Clinical characteristics of the patients and treatment efficacy were analyzed.

Results. Five of the six patients achieved total resolution of the acneiform rash with this treatment. One patient achieved partial response. After long follow-up periods and in spite of following treatment with the EGFR inhibitors, no relapse was observed.

Conclusions. Doxycycline is suggested as an effective treatment in this disease. Even though it is a short series, the results in our patients support this efficacy.

Key words: epidermal growth factor receptor (EGFR), acneiform rash, tetracyclines.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son agentes antineoplásicos desarrollados en los últimos años. Se usan en diferentes tipos de cánceres en estadios avanzados y presentan mejor tolerancia que la quimioterapia convencional. Pertenecen a este grupo de fármacos gefitinib (fue el primero en desarrollarse), erlotinib y cetuximab. Los dos primeros se administran vía oral, y actúan inhibiendo la tirosinquinasa acoplada al EGFR. Cetuximab se administra por vía intravenosa y es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR. Otros fármacos están en desarrollo, entre ellos otros dos anticuerpos mono-

clonales, panitumumab y matuzumab. Este grupo de fármacos presentan toxicidad cutánea en un porcentaje importante de los pacientes. La más frecuente y característica es una erupción acneiforme facial, que es dosis dependiente. Desde el comienzo de su empleo, se han publicado múltiples opciones terapéuticas para el manejo de estas erupciones acneiformes, sin llegar a un consenso. En los últimos meses se ha divulgado el uso de tetraciclinas orales como tratamiento efectivo cuando la afectación facial es moderada-severa. Presentamos cinco pacientes con erupción acneiforme secundaria al tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa del EGFR (gefitinib y erlotinib) con buena respuesta al tratamiento con tetraciclinas orales.

Correspondencia:

Montse Fernández Guarino. Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Crta. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.
montsefdez@msn.com

Recibido el 27 de enero de 2006.

Aceptado el 12 de julio de 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo de los pacientes que han sido tratados con tetraciclinas por erupción acneiforme secundaria a tratamiento con inhibidores del

TABLA 1. GRADACIÓN DE LA ERUPCIÓN ACNEIFORME POR INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

Grado	Descripción	Tratamiento
1 Leve	Eritema facial, descamación leve, alguna pústula aislada, lesiones dermatitis seborreica-like	No indicado
2 Moderada	Erupción facial maculopapular, con abundantes pústulas foliculares	Indicado
3 Severa	Erupción acneiforme facial con pústulas foliculares, dolor, descamación intensa que provoca ulceración de la piel, formación de costras, desfiguración	Indicado

Fuente: Hidalgo et al⁸.

EGFR. Se trata de 6 pacientes remitidos desde el servicio de oncología de nuestro hospital con grados de afectación facial de moderada a severa. El grado de afectación facial se midió según los parámetros que se muestran en la tabla 1. El tratamiento con doxiciclina se inicia con dosis de 100 mg diarios por vía oral. Se revisa a los pacientes a los 2-3 días, a la semana y a las 3 semanas del inicio del tratamiento. Se define como respuesta completa la total desaparición de las lesiones. Se suspende la doxiciclina cuando se aprecia una respuesta completa. Una vez obtenida la curación se revisa a los pacientes de forma periódica cada 1-2 meses mientras continúan el tratamiento con inhibidores del EGFR.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2. Han sido tratados seis pacientes desde diciembre de 2004, cuatro de ellos son varones y dos son mujeres. La edad media de los pacientes era de 59,5 años, con un rango que va desde los 31 hasta los 82 años. Las neoplasias que afectaban a los pacientes eran carcinoma epidermoide de pulmón en tres de ellos, adenocarcinoma de pulmón en dos y adenocarcinoma renal en uno. Todos ellos con enfermedad avanzada y metastásica. Habían sido diagnosticados entre febrero de 2004 y mayo de 2005. Habían recibido para la enfermedad de base entre ninguno y dos tratamientos previos a la introducción de los inhibidores del EGFR. Fueron tratados con erlotinib (Tarceva[®]) 150 mg diarios cinco de los pacientes y uno de ellos con gefitinib (Iressa[®]) 250 mg diarios. Estos tratamientos se instauraron entre diciembre de 2004 y enero de 2006. Cuatro de los pacientes presentaban afectación facial moderada o grado 2 (figs. 1 y 2) y dos de ellos afectación severa o grado 3. El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento con el inhibidor del EGFR hasta que se consultó al servicio de dermatología fue de 9,7 días como media, con un rango que va desde los 4 a los 14 días. En todos los pacientes se instauró doxiciclina 100 mg al día durante 3 semanas, obteniéndose respuesta completa en 5 de ellos (fig. 3). Sólo en el paciente número 5 (fig. 4) se prolongó el

tratamiento 6 semanas y se obtuvo una respuesta parcial. Tras la valoración de la respuesta, se siguió a los pacientes mientras continuaban el tratamiento con inhibidores del EGFR. El período medio de seguimiento, en estos seis pacientes fue de 8,5 meses, con un rango que va de los 16 a los 3 meses. No se observó reaparición de las lesiones en ese período.

DISCUSIÓN

La alteración en la señalización mediada por el EGFR produce proliferación, migración de las células tumorales, angiogénesis y resistencia a la apoptosis¹. Esto convierte la inhibición del EGFR en una atractiva terapia antitumoral. En los últimos años han surgido fármacos capaces de inhibir el EGFR (gefitinib, erlotinib, cetuximab). Estos fármacos producen importantes reacciones cutáneas, que reflejan el significado del EGFR en la piel, que se expresa en los queratinocitos, las células sebáceas, los folículos pilosos y algunas células endoteliales².

Los pacientes tratados con inhibidores de la tirosinquinasa del EGFR (gefitinib, erlotinib) presentan reacciones adversas cutáneas en más del 50 % de los casos³. De todas ellas, la más característica es la aparición de una erupción acneiforme facial, que también puede afectar a la parte superior del tronco y otras localizaciones. Consiste en la aparición de pápulas y pústulas foliculares, que pueden confluir hasta formar costras⁴. En ocasiones aparecen telangiectasias asociadas, remedando un acné rosácea⁵. Otras veces se produce eritema y descamación similar a una dermatitis seborreica⁵. No presentan comedones ni se halla ningún microorganismo en los cultivos de las lesiones⁴. Aparece en el 53 % de los tratados con gefitinib⁴ y en el 79 % de los tratados con erlotinib, relacionándose en este último con una mayor respuesta antitumoral⁶.

Algunos autores proponen una clasificación especial para medir el grado de afectación de esta erupción acneiforme, diferente de la propuesta por el *Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), que es la habitualmente usada para medir el grado de toxicidad.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Paciente	Sexo/ edad	Neoplasia/fecha del diagnóstico	Tratamientos previos	Inhibidor del EGFR/ inicio del tratamiento	Grado de erupción acneiforme	Intervalo entre inicio del inhibidor y el tratamiento con tetraciclinas (días)	Duración del tratamiento (doxiciclina 100 mg/día) (semanas)	Respuesta	Período de seguimiento sin reaparición de las lesiones* (meses)
1	V/75	Carcinoma epidermoide de pulmón en estadio IV/ febrero 2004	Taxol	ERL/diciembre 2004	2	8	3	RC	16
2	V/62	Adenocarcinoma de pulmón estadio IV/ julio 2004	Carboplatino + gemcitabina Docetaxel	GEF/febrero 2005	2	14	3	RC	14
3	M/82	Carcinoma epidermoide de pulmón estadio IV/ julio 2005	Ninguno	ERL/julio 2005	2	7	3	RC	8
4	M/31	Adenocarcinoma de pulmón estadio IV/ septiembre 2004	Cisplatino + gemcitabina Taxol + carboplatino	ERL/julio 2005	3	14	3	RC	3
5	V/65	Carcinoma epidermoide de pulmón estadio IV/ marzo 2005	Taxol + oxaliplatino	ERL/septiembre 2005	3	5	6	RP	5
6	V/42	Adenocarcinoma renal metastásico/ mayo 2005	Interferón/IL2 Capecitabina + gemcitabina	ERL/ enero 2006	2	10	3	RC	5

*Durante este período los pacientes continúan en tratamiento con inhibidores.
M: mujer; V: varón; ERL: erlotinib 150 mg/día; GEF: gefitinib 250 mg/día; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; IL: interleucina.



Fig. 1.—Paciente 2. Presenta afectación facial moderada a los días del inicio del tratamiento con erlotinib.



Fig. 2.—Paciente 5. Presenta afectación facial moderada a los 5 días de comenzar tratamiento con erlotinib en dosis de 150 mg/día.



Fig. 3.—Paciente 2. Se aprecia la curación de las lesiones a las 3 semanas de tratamiento.



Fig. 4.—Paciente 5. A las seis semanas del tratamiento. Persiste alguna pápula y pústula aislada, que no empeora a pesar de suspender las tetraciclinas y continuar con erlotinib en la misma dosis. Existe la posibilidad de que este efecto sea por el curso natural de la erupción acneiforme y no por la respuesta a las tetraciclinas.

dad cutánea de los fármacos antineoplásicos⁷. De esta forma, la intensidad de la afectación se gradúa de 1 a 3 (tabla 1)⁸; sólo el 10 % de los pacientes presenta afectación facial severa⁹. Esta clasificación es pragmática y está sujeta a susceptibilidades a la hora de su interpretación. La intervención terapéutica está indicada en los casos moderados-severos (2 y 3). La erupción acneiforme tiene un curso característico (fig. 5). Suele aparecer a la semana del inicio del tratamiento, es máxima en la segunda semana y se estabiliza a partir de la tercera semana, en la que tiende a disminuir de intensidad, a pesar de continuar tratamiento con las mismas dosis⁷. No obstante, hay casos aislados publicados de resolución de las lesiones sin supresión del tratamiento⁵.

Con el comienzo de la aplicación de tratamientos con inhibidores del EGFR, surgieron algunas publicaciones acerca del manejo de esta reacción facial^{4,5,7}. Se mencionaban en ellas múltiples tratamientos tópicos, sin una evidencia clara acerca de ninguno de ellos. Incluían povidona yodada, clindamicina y eritromicina tópica, ácido fusídico tópico e isotretinoína tópica. Sólo Jacot et al publicaban una serie de 20 pacientes en los que obtenían buenos resultados con peróxido de benzoilo en gel⁵. Con esta recomendación empezamos a tratar a algunos pacientes, con malos resultados, tanto por la mala respuesta terapéutica, como por la mala tolerancia, que llevaba a los pacientes al abandono del tratamiento. Tampoco obtuvimos mejoría con eritromicina, clindamicina o isotretinoína tópica. Van Doorn et al mencionaban la respuesta de un paciente al tratamiento con tetraciclinas orales¹⁰. Por

ello comenzamos en diciembre de 2004 a tratar las erupciones acneiformes en pacientes tratados con inhibidores del EGFR con doxicilina en dosis de 100 mg diarios vía oral. La respuesta fue muy buena, se apreciaba una mejoría rápida de las lesiones pustulosas y el eritema en 2-3 días, junto a una clara disminución del disconfort del paciente y su completa desaparición en dos-tres semanas, incluso en los casos más severos (paciente 1 y 5). Comparando este curso con el de la evolución natural de la erupción, las tetraciclinas son capaces de evitar que ésta llegue a ser máxima y aceleran el proceso de curación (fig. 5).

El tratamiento se prolongó durante 3 semanas y ninguno de los pacientes ha vuelto a tener lesiones durante el período de seguimiento, a pesar de continuar tratamiento con inhibidores del EGFR. Sólo el paciente 5 precisó seis semanas de tratamiento, tiempo tras el cual fue necesario suspenderlo por las molestias gástricas. En este paciente persiste, de manera estable, alguna pápula y pústula aislada. Pero su afectación facial no empeora a pesar de continuar en tratamiento con erlotinib. Existe la posibilidad de que en este paciente el tratamiento haya sido ineficaz y su mejoría se deba simplemente a la evolución natural de esta erupción hacia la mejoría y continuidad.

El mecanismo por el cual las tetraciclinas actúan de manera rápida y eficaz en estas erupciones acneiformes no está aclarado, probablemente se deba a su efecto antiinflamatorio. La inhibición del EGFR impide la maduración de los folículos de anágeno a telógeno y son selectivamente destruidos por un infiltrado inflamatorio que se traduce en la formación de pústulas. En el estudio histológico se aprecia la infiltración del folículo por polimorfonucleares neutrófilos, granulocitos e histiocitos. Se acompaña de una hiperqueratosis folicular. No se encuentran microorganismos ni se afecta la glándula sebácea¹⁰⁻¹². Las tetraciclinas tienen múltiples mecanismos de acción, además de su efecto antimicrobiano, destacando, sobre todo, sus propiedades antiinflamatorias. También son capaces de inhibir la angiogénesis y la muerte celular programada (apoptosis)¹³. Se necesitan más estudios para saber qué mecanismo actúa realmente controlando esta erupción acneiforme.

En el último semestre de 2005, nuevas publicaciones avalan el tratamiento con tetraciclinas orales en pacientes tratados con inhibidores del EGFR y erupciones acneiformes^{9,11}. Proponen un tiempo no inferior a tres meses de tratamiento y dar dosis altas cuando la afectación facial es intensa^{9,11,12}. Es más, en ensayos clínicos con cetuximab, ya se incluye el manejo de las erupciones acneiformes con doxicilina de 100 a 300 mg/día durante 12 semanas¹⁴. En nuestros pacientes, tanto en afectación moderada como severa, fueron suficientes dosis de 100 mg diarios y la prolongación del tratamiento una o dos semanas tras la desaparición de las lesiones (3-6 semanas). Este esquema se aproxima al de Herrera-Acosta et al¹⁵, que trata a es-

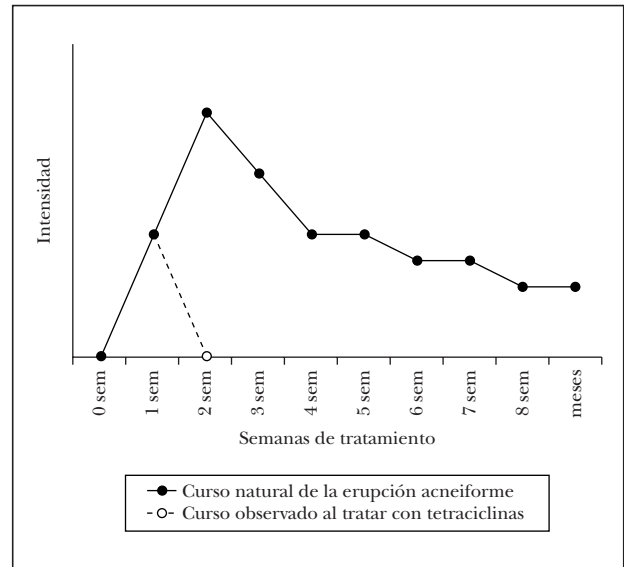


Fig. 5.—Curso de la erupción acneiforme por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico.

tos pacientes con 100 mg diarios de doxicilina durante dos semanas, con buena respuesta.

La aparición de erupciones acneiformes en la cara y parte superior del tronco es característica y frecuente en los pacientes tratados con inhibidores del EGFR. La generalización de su uso por sus buenos resultados como antitumorales hace imprescindible para el dermatólogo conocer el manejo de esta afección cutánea. Desde el inicio de su uso surgieron diferentes opciones terapéuticas. En la literatura reciente se propone el uso de tetraciclinas orales y nuestra experiencia es buena con este tratamiento. Una opción que habría que valorar es la introducción del tratamiento con tetraciclinas orales a la vez que el inhibidor del EGFR, para ver si es capaz de abortar la aparición de la erupción acneiforme. No obstante, se requieren más estudios con mayor número de pacientes para valorar las dosis, el tiempo de tratamiento y la respuesta.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento P, Magne N, Milano G. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol.* 2004;15:1007-12.
- Nanney LB, Magid M, Stoschek CM, King LE. Comparison of epidermal growth factor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol.* 1984;83:385-93.

3. Baselga J. New therapeutic agents targeting the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2000;18:549.
4. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD 1839), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:23-6.
5. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol*. 2004;151:238-41.
6. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3238-47.
7. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatological side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer*. 2003;4:366-9.
8. Hidalgo M, Siu LL, Neumunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2001;19:3267-79.
9. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16:1425-33.
10. Van Doorn R, Kirtsching G, Scheffer E. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1839 (Iressa) an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol*. 2002;147:598-601.
11. Segaert S, Taberero J, Chosidow O, Dirschaka T, Elsner J, Mancini L, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:599-606.
12. Guhl G, González de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:296-310.
13. Sapadin AN, Fleischmajer R. Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:258-65.
14. Clinical Data care 62202-655. Cetuximab & Concomitant-Boost Accelerated RT in Patients With Locally Advanced Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. [Actualizado 1 de febrero de 2006]: Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
15. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerro G, Iglesias M, Umbert P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:252-4.