Inflamación de las queratosis actínicas en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia sistémica: revisión de las publicaciones médicas

Inflammation of actinic keratosis in patients receiving systemic chemotherapy: a literature review

Eugenio Del Valle-Espinosa* y María I. Arellano-Mendoza

Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La quimioterapia sistémica destruye las células malignas con alto recambio celular y altera de forma indirecta a otros tejidos como la piel. Las queratosis actínicas son lesiones premalignas con alto recambio que pueden inflamarse de manera indirecta con la quimioterapia sistémica. **Objetivo:** Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con inflamación de queratosis actínicas secundaria al uso de quimioterapia y mostrar las opciones terapéuticas. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de casos en PUBMED, LILACS y SciELO con los términos “queratosis actínicas” y “quimioterapia”. Se recolectó la información epidemiológica y se elaboró una tabla con la información más relevante. Los datos se analizaron con el programa Epidat 4.2. **Resultados:** Se identificaron 21 casos con administración de quimioterapia sistémica e inflamación de queratosis actínicas. La media de edad de los pacientes fue de 67.9 años y 42.9% de casos en mujeres. El tiempo promedio de aparición de las lesiones fue de 11.5 días. Las lesiones ocurrieron en sitios fotoexpuestos e iniciaron como un exantema pruriginoso. Doce casos se trataron con esteroides tópicos y experimentaron mejoría. **Conclusiones:** La inflamación de las queratosis actínicas por quimioterapia sistémica es un efecto adverso que requiere una atención con medidas generales mínimas y prescripción de antiinflamatorios tópicos con resolución de las lesiones. En ningún momento es necesaria la suspensión del tratamiento de la anomalía subyacente. Es importante reconocer este cuadro para tranquilizar al paciente, instituir tratamiento oportuno y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Queratosis actínica. Quimioterapia. Efectos adversos.

Abstract

Background: Systemic chemotherapy targets rapidly dividing cells, affecting many organs, including the skin. Actinic keratoses are premalignant lesions with a high dividing cell rate that may become inflamed with systemic chemotherapy. **Objective:** To identify the epidemiological and clinical characteristics of patients with inflammation of actinic keratoses receiving systemic chemotherapy and show treatment options. **Methods:** We searched the medical databases PUBMED, LILACS, and SciELO with the terms “actinic keratoses” and “chemotherapy.” We gathered epidemiological data from case reports, and we made a table with the most relevant information. Data were analyzed using Epidat 4.2. **Results:** A total of 21 cases were identified regarding the inflammation of actinic keratoses while using systemic chemotherapy. The mean age of the patients was 67.9 years, with 42.9% of cases occurring in women. The mean time for the lesions to appear was 11.5 days.

Correspondencia:

*Eugenio Del Valle Espinosa

E-mail: eugenio_delvalle@yahoo.com

Fecha de recepción: 03-10-2020

Fecha de aceptación: 26-02-2021

DOI: 10.24875/MCUT.20000149

Disponible en internet: 16-07-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(2):56-61

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Lesions mainly occurred in sun-exposed skin, appearing as a pruritic exanthema. Twelve cases were treated with topical steroids with an improvement of the lesions. **Conclusions:** The inflammation of actinic keratosis while receiving systemic chemotherapy is an adverse event that improves with minimal treatment and topical steroids. There is no need to stop chemotherapy. It is essential to recognize these events to offer appropriate treatment and improve the patients' quality of life.*

Key words: Actinic keratosis. Chemotherapy. Adverse events.

Introducción

La quimioterapia regular actúa sobre las células tumorales con tasas elevadas de proliferación. Sin embargo, esto también repercute sobre otros órganos y sistemas en los que el recambio celular es alto, incluida la piel. Aunque han surgido nuevos tratamientos dirigidos de forma selectiva a los mecanismos moleculares que intervienen en la aparición del cáncer, aún persiste la aparición de algunas reacciones cutáneas adversas¹. Las queratosis actínicas son lesiones premalignas de la piel que ocurren en particular en zonas con daño actínico crónico y que también muestran un alto recambio celular². De modo indirecto, durante la quimioterapia sistémica, estas lesiones pueden inflamarse y causar un cuadro clínico que preocupa al paciente y al clínico³. El objetivo de esta revisión es caracterizar de forma clínica y epidemiológica a los pacientes que muestran este efecto adverso, además de mostrar las opciones terapéuticas disponibles.

Metodología

Se realizó una revisión de las publicaciones médicas en PUBMED, LILACS y SciELO con los términos “queratosis actínicas” y “quimioterapia sistémica” en busca de los informes de caso de esta relación con corte la fecha del 06/08/2020. Con los resultados obtenidos se realizó a su vez una búsqueda en las referencias de cada artículo para incluir aquéllos no hallados en la búsqueda inicial. Se creó una tabla con los datos más relevantes y se condujo un análisis descriptivo mediante el programa Epidat 4.2.

Resultados

Epidemiología

Las queratosis actínicas representan una parte considerable de las consultas en dermatología. Sin embargo, la información con respecto a su aparición e inflamación relacionadas con la quimioterapia sistémica es escasa y se basa en informes de caso. La

primera relación de quimioterapia y aparición de eritema o fotosensibilidad se notificó en 1962 como efecto del uso de 5-fluorouracilo³. En esta búsqueda se reconocieron 21 casos de inflamación de queratosis actínicas vinculados con la aplicación de quimioterapia sistémica, los cuales se muestran en la [Tabla 14-17](#).

La media de edad de los pacientes fue de 67.9 años con un intervalo de 45 a 84. El 42.9% de los casos correspondió a mujeres. El motivo de la quimioterapia fue diverso. En siete casos, los pacientes tenían cáncer colorrectal, tres sufrían cáncer de mama y el resto padecimientos de otros orígenes, como los pulmonares, renales, vesicales, laríngeos, hipofaríngeos y biliares. De todos los informes, en nueve pacientes se identificó el antecedente de queratosis actínicas y en dos de ellos se refirieron incluso operaciones previas por cáncer de piel distinto del melanoma. La quimioterapia adjunta se basó en su mayor parte en capecitabina, seguida por 5-fluorouracilo sistémico. En dos casos se notificó la vinculación con sorafenib.

Cuadro clínico

El tiempo promedio de aparición entre el inicio de la quimioterapia hasta la inflamación de las queratosis actínicas fue de 11.5 días, con un intervalo de cuatro a 30 días. No obstante, en cuatro casos no se especificó este tiempo. En dos de ellos sólo se mencionó como varias semanas y se recibió el tratamiento quimioterapéutico con sorafenib cuando se detectó de modo repentino la aparición e inflamación de las queratosis actínicas. Tampoco se indicó algún cambio en la dosis o modificaciones en la terapéutica que se relacionaran con la aparición de las lesiones⁹. En el tercero de los casos, el paciente se hallaba bajo tratamiento con capecitabina por adenocarcinoma de colon y sólo se refirió que tras el segundo ciclo de quimioterapia inició la inflamación de las queratosis actínicas, lo cual empeoró al terminar el tercer ciclo con este medicamento, sin especificar el tiempo de evolución¹⁰.

En el más reciente informe de caso de esta entidad, un paciente con cáncer rectal presentó la inflamación de las queratosis actínicas dos meses después de

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con inflamación por queratosis actínicas durante la quimioterapia sistémica

Autor y año	Caso	Edad	Género	Tipo de cáncer	OxTx usada	Tiempo+	Antecedente de queratosis actínicas	Área	Morfología	Diagnóstico	Recidiva	Tratamiento
Hardwick, et al. 1986 ⁵	1	63	H	Leucemia mieloblástica aguda	Arabinósido, tioguanina, doxorubicina	11 días	N/D	Cabeza, tronco, MS, MI	Máculo-papular con escama	Histológico	Sí	Fluocinolona
Johnsons, et al. 1987 ⁶	1	68	H	Adenocarcinoma de tracto biliar	Fluorouracilo	1 semana	Sí	Cabeza, tronco, MS	Pápulas con escama, prurito	Histológico	No	Triamcinolona
	2	69	M	Adenocarcinoma uretral	Fluorouracilo; cisplatino	4 días	Sí	Cabeza, tronco, MS	Pápulas con escama, prurito	Clínico	No	Triamcinolona y desonida
	3	44	H	Melanoma	Dactinomicina, vincristina, dacarbazina	4 días	N/D	Cabeza, tronco, MS	Pápulas con escama, pústulas, prurito	Histológico	No	Desonida
	4	67	M	Carcinoma pulmonar de células escamosas	Doxorrubicina	1 semana	N/D	Cabeza, tronco, MS	Pápulas con escama, prurito	Clínico	Sí	Triamcinolona
	5	73	H	Carcinoma laríngeo de células escamosas	Fluorouracilo; cisplatino	6 días	N/D	Cabeza, tronco, MS	Pápulas con escama, prurito	Clínico	No	Hidrocortisona
	6	75	M	Linfoma; leucemia linfocítica crónica	Doxorrubicina; vincristina	1 semana	Sí	Tronco, MS	Pápulas, prurito	Clínico	No	Hidrocortisona
	7	74	M	Carcinoma hipofaríngeo de células escamosas	Fluorouracilo; cisplatino	2 días	Sí	Cabeza, tronco, MS	Inflamación de QA previas	Clínico	No	Emolientes
Lewis, et al. 2004 ⁷	1	84	M	Cáncer colorrectal metastásico	Capecitabina	12 días	No	Cabeza, MS	Pápulas, placas, escama	Histológico	No	Ninguno
Ilyas, et al. 2005 ⁸	1	61	M	Cáncer de mama	Doxorrubicina; ciclofosfamida	1 mes	Sí	Tronco, MS, MI	Pápulas queratósicas, dolorosas	Histológico	Sí	Esteroides de alta y baja potencia
Higa, et al. 2005 ⁹	1	78	M	Carcinoma ductal infiltrante de mama	Capecitabina	10 días	Sí	Cabeza, tronco, MS	Eritema, escama	Clínico	N/D	Difenhidramina

(Continúa)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con inflamación por queratosis actínicas durante la quimioterapia sistémica (*Continuación*)

Autor y año	Caso	Edad	Género	Tipo de cáncer	OxTx usada	Tiempo+	Antecedente de queratosis actínicas	Área	Morfología	Diagnóstico	Recidiva	Tratamiento
Lacouture, et al. 2006 ¹⁰	1	60	H	Carcinoma de células renales metastásico	Sorafenib	Meses*	N/D	Zonas fotoexpuestas	Eritema, escama	Histológico	N/D	N/D
	2	63	H	Carcinoma de células renales avanzado	Sorafenib	Semanas*	N/D	Cabeza, MS	Eritema, escama	Histológico	N/D	Imiquimod
Peramiquel, et al. 2006 ¹¹	1	65	H	Adenocarcinoma de colon	Capecitabina	N/D	N/D	Tronco, MS	Pápulas, escama	Histológico	Sí	Esteroides de alta potencia
Krathen, et al. 2007 ¹²	1	69	M	Cáncer de mama	Capecitabina	10 días	Sí	Cabeza, MS	Eritema, escama	Histológico	N/D	Fluocinolona
Serrao, et al. 2008 ¹³	1	67	H	Cáncer colorrectal	Capecitabina	28	N/D	Cabeza	N/D	Clínico	No	N/D
Al-Niamini, et al. 2012 ¹⁴	1	65	H	Adenocarcinoma de colon	Capecitabina	7 días	Sí	Cabeza	Inflamación de queratosis actínicas previas	Histológico	Sí	N/D
Stanciu, et al. 2012 ¹⁵	1	72	M	Adenocarcinoma rectal	Capecitabina	2 semanas	N/D	Tronco, MS	Pápulas, escama	Histológico	No	Betametasona e hidroxicina
Chambers, et al. 2014 ¹⁶	1	67	H	Carcinoma pulmonar de células escamosas	Carboplatino; paclitaxel	2 semanas	N/D	MS	Eritema, pápulas, vesículas hemorrágicas	Histológico	N/D	N/D
Pigem, et al. 2015 ¹⁷	1	74	H	Adenocarcinoma de colon	Capecitabina	20 días	Sí	Diseminado, respetaba cara, palmas, plantas y mucosas	Eritema, escama, prurito	Histológico	N/D	N/D
Antoniolli, et al. 2020 ¹⁸	1	64	H	Cáncer rectal	Capecitabina	N/D	N/D	Cabeza, MS	Pápulas, escama, prurito	Clínico	No	Mometasona, emolientes y fotoprotección

OxTx: quimioterapia; MS: miembros superiores; MI: miembros inferiores; N/D: sin datos especificados. +Tiempo desde el inicio de la quimioterapia hasta la aparición de las lesiones. *No se especifica el tiempo exacto

iniciar de forma concomitante tratamiento con capecitabina, sin especificar el tiempo de transcurrido entre el inicio de la medicación y el efecto adverso¹⁷.

En la mayor parte de los casos, las áreas más afectadas fueron la cabeza y los miembros superiores. En la morfología, casi todos los casos señalan el inicio del cuadro como un exantema pruriginoso, súbito, con posterior aparición de lesiones de aspecto papular o placas eritematoescamosas, de aspecto brillante o inflamado. Algunos casos se refieren incluso como dolorosos.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se estableció de forma histológica en 13 casos y el resto fue clínico con base en la morfología y los antecedentes de los pacientes. Algunos informes indican que, a través de la dermatoscopia, se identificaron patrones consistentes con queratosis actínicas por lo que se decidió no tomar la biopsia.

En 12 de los casos notificados se emplearon esteroides tópicos para el control de las lesiones, incluidos los de alta, mediana o baja potencia, todos con adecuados resultados para el control de los síntomas concomitantes y mejoría de las lesiones, pero en muchos casos no se especificó la dosis exacta para conseguir este efecto. En algunos casos se añadieron emolientes y fotoprotección. Sólo en uno de los pacientes, luego de la aparición de las queratosis actínicas inflamadas con el uso de quimioterapia sistémica, los autores decidieron tratarlas con la aplicación de imiquimod tres veces por semana sobre las lesiones y encontraron mejoría con desaparición de éstas a los tres meses⁹. En uno de los casos se indica que decidieron suspender la quimioterapia⁵; sin embargo, el resto de los pacientes continuó con el tratamiento e incluso completó los ciclos programados de manera inicial.

Discusión

La inflamación de las queratosis actínicas secundarias a la quimioterapia sistémica es un cuadro que se ha reconocido más con el paso del tiempo y por lo tanto se ha comunicado en las publicaciones médicas. Una teoría establece que el origen de esta inflamación se debe al mecanismo de acción de los fármacos empleados en la quimioterapia. La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina que se administra por vía oral y requiere su activación a través de tres enzimas para obtener el efecto deseado. La última parte de la activación de este profármaco se debe a la

timidina fosforilasa, una enzima que se encuentra sobreexpresada en las células tumorales, lo cual permite generar el metabolito 5-fluorouracilo, que detiene la proliferación celular y lleva a la apoptosis. Por este motivo se presupone que el fármaco comienza a depositarse en las queratosis actínicas, dado que las células atípicas de estas lesiones son un blanco adecuado para el metabolismo y acumulación del 5-fluorouracilo, lo que propicia la destrucción de los queratinocitos y activa la reacción inflamatoria. Cuando la quimioterapia se administra directamente con 5-fluorouracilo sistémico, el resultado es similar^{18,19}.

Otros fármacos actúan de forma diferente. El sorafenib es un inhibidor de cinasas intracelulares cuyo blanco en las queratosis actínicas puede ser la vía de ras-raf-MAPK, la cual se encuentra con una actividad incrementada de forma constitutiva. Al inhibir a esta vía, se evita la proliferación celular acelerada y es posible redistribuir las células a las fases M y S del ciclo celular, de tal modo que se tornan más susceptibles a la apoptosis con la consecuente activación de la respuesta inflamatoria, y el efecto son las manifestaciones clínicas ya descritas^{2,9}.

Otros autores proponen que el mecanismo se relaciona con un fenómeno conocido en inglés como *recall dermatitis*. Diversos fármacos se han vinculado con esta reacción, entre ellos metotrexato, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, etopósido y doxorubicina. En este caso se presupone que la piel lesionada previamente por radioterapia, o incluso por la radiación solar, se convierte en un blanco fácil para la aparición de fototoxicidad inducida por medicamentos, con la consiguiente aparición de lesiones inflamatorias en esas zonas específicas¹.

En clínica, el cuadro que se describe en los diferentes informes revisados es similar a lo observado habitualmente cuando se indica tratamiento tópico a los pacientes con queratosis actínicas, como 5-fluorouracilo, imiquimod o ingenol-mebutato². Los pacientes muestran placas eritematoescamosas, en ocasiones con pústulas y muchas veces acompañadas de prurito que adoptan una distribución en zonas fotoexpuestas. Además, en muchos de ellos existe el antecedente de lesiones por daño actínico, lo cual ayuda a guiar el diagnóstico. En general, el tiempo de aparición de las lesiones inflamadas es muy corto con respecto al inicio de la quimioterapia sistémica. Debido a esta relación, resulta dudoso si es conveniente o no continuar con el tratamiento farmacológico o suspenderlo en virtud de lo que podría considerarse un efecto adverso. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, los pacientes muestran una

adecuada resolución de las lesiones mediante el empleo de medidas generales, como los emolientes y los anti-histamínicos. Aunque en uno de los casos notificados se empleó imiquimod para el tratamiento de las queratosis actínicas inflamadas⁹, la recomendación consiste en utilizar corticosteroides tópicos para ayudar a resolver la reacción y en ningún caso es indicación para suspender la quimioterapia sistémica.

Derivado de los informes de inflamación de queratosis actínicas a consecuencia de la quimioterapia, se ha sugerido que alguno de estos fármacos podría prevenir la evolución de estas lesiones premalignas. Una revisión sistemática ha propuesto la capecitabina en dosis bajas en pacientes postrasplantados como una medida para reducir la incidencia de cáncer de piel distinto del melanoma, ya que ésta representa a una población de riesgo elevado en comparación con la población normal para la aparición de este tipo de tumores¹⁸.

Debido a la aparición de nuevos tratamientos para el cáncer, el aumento del acceso de varios de ellos y la mejoría de la sobrevida de los pacientes para los tumores de algunas estirpes celulares, resulta de capital importancia reconocer este tipo de reacciones adversas.

Conclusiones

La inflamación de las queratosis actínicas por el uso de la quimioterapia sistémica es un efecto adverso notificado con la administración de diversos fármacos, en especial la capecitabina y el 5-fluorouracilo. El cuadro se presenta en proporciones similares entre hombres y mujeres tratados por cáncer de diversos orígenes. Este efecto adverso se presenta en un tiempo promedio de 10 días después del inicio del tratamiento como un exantema pruriginoso o placas eritematoescamosas. La respuesta al uso de esteroides tópicos es adecuada y suficiente para el control de la mayor parte de los casos y no es necesario interrumpir la quimioterapia sistémica. El principal objetivo debe ser tranquilizar al paciente oncológico y explicarle el origen del cuadro, además de instituir el tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida de éste y evitar la suspensión del tratamiento indicado para la enfermedad neoplásica subyacente.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous adverse reactions of anticancer agents. *Dermatol Clin*. 2019;37:555-568.
2. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:637-656.
3. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Brit J Dermatol*. 1962;74:229-236.
4. Hardwick N, Murray A. Inflammation of actinic keratoses induced by cytotoxic drugs. *Br J Dermatol*. 1986;114:639-640.
5. Johnson TM, Rapini RP, Duvic M. Inflammation of actinic keratoses from systemic chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(2 Pt 1):192-197.
6. Lewis KG, Lewis MD, Robinson-Bostom L, Pan TD. Inflammation of actinic keratoses during capecitabine therapy. *Arch Dermatol*. 2004;140:367-368.
7. Ilyas EN, Grana G, Green JJ. Inflammatory actinic keratoses secondary to systemic chemotherapy. *Cutis*. 2005;75:167-168.
8. Higa GM, Kovach RF, Abraham J. Actinic keratosis and capecitabine therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11:151-153.
9. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann AE, Ratain MJ, et al. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:783-785.
10. Peramiqul L, Dalmau J, Puig L, Roé E, Fernández-Figueras MT, Alomar A. Inflammation of actinic keratoses and acral erythrodysesthesia during capecitabine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(5 Suppl):S119-120.
11. Krathen M, Treat J, James WD. Capecitabine induced inflammation of actinic keratoses. *Dermatol Online J*. 2007;13:13.
12. Serrão VV, Feio AB. Inflammation of actinic keratoses with capecitabine therapy for colon cancer. *Eur J Dermatol*. 2008;18:200.
13. Al-Niaimi F, Lyon C. Resolving actinic keratoses: an expected side-effect of capecitabine therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:68-69.
14. Stanciu M, Aubut N, Gagné E, Thibeault MM. Capecitabine-induced inflammation of actinic keratosis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2012;16:298-299.
15. Chambers CJ, Liu H, White CR, White KP, Sharon VR. Eruptive purpuric papules on the arms; a case of chemotherapy-induced inflammation of actinic keratoses and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2014;20:21246.
16. Pigem R, Maroñas-Jiménez L, Pau-Charles I, Mascaró JM Jr. Multiple inflammatory lesions in an oncology patient. *Int J Dermatol*. 2016;55:1301-1303.
17. Antonioli LP, Escobar GF, Peruzzo J. Inflammatory actinic keratosis following capecitabine therapy. *Dermatol Ther*. 2020;(e14082).
18. Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the use of capecitabine for the treatment and prevention of actinic keratoses, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2020;doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2327. Epub ahead of print.
19. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs*. 2008;19:447-64.