



EFFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS DE LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Prof. Dr. Miguel Angel Allevato

El descubrimiento de los antineoplásicos fue accidental. Durante la Segunda Gran Guerra muchos soldados estuvieron expuestos al gas mostaza y esta eventualidad se asoció a la presencia de un número de glóbulos blancos anormalmente bajo. Se pensó, entonces que este agente podría tener un efecto similar sobre las células cancerosas y se iniciaron, en la década del 40, los trabajos clínicos en pacientes con linfomas avanzados. La respuesta fue excelente e impulsó una línea de investigación de nuevos fármacos antineoplásicos, alquilantes, antimetabolitos y antimitóticos con actividad antitumoral contra numerosos tipos de cáncer. Pero el costo/beneficio es un cociente que debe siempre analizarse ya que los efectos de destrucción celular afectan a los tejidos neoplásicos así como a los sanos, en especial a aquellos cuya tasa de proliferación es rápida como por ejemplo la piel y anexos.

Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas por los efectos adversos de la quimioterapia. Los descriptos con mayor frecuencia comprometen anexos especialmente el cabello (alopecia) y las uñas. Las glándulas sebáceas y sudoríparas también reciben el impacto negativo de la quimioterapia. En cuanto a las mucosas, en especial la boca, manifiesta las consecuencias de la acción citotóxica directa, infecciones, disminución de polimorfonucleares y recuento de plaquetas.

Entre los efectos adversos cutáneos los más frecuentes son hiperpigmentación, eritema acral y fototoxicidad.

Otros menos frecuentes son la dermatitis esclerodermiforme, síndrome de Raynaud y el síndrome de hipersensibilidad. Muchas de estas reacciones son específicas para un tipo de droga.

Estos efectos adversos en ocasiones alcanzan grados severos pero muy rara vez requieren suspensión del tratamiento, en general es suficiente con adaptar las dosis o instaurar terapias de prevención y control.

Se especula que la toxicidad dermatológica deriva de la acción antimitótica de los fármacos o por reacciones de hipersensibilidad pero, lo cierto es que, la patogenia de la mayoría de estas

reacciones cutáneas permanece en las sombras.

La toxicidad presentada por estos fármacos, tiene un curso temporal variable¹ y puede ser:

- Inmediata, cuando se desarrollan en el transcurso de horas.
- Precoz, aparecen en días o semanas.
- Retardada, se presentan a las semanas o meses del tratamiento.
- Tardía, aparecen después de meses e incluso años del tratamiento.

Entre ellos se incluyen un amplio espectro de reacciones muco-cutáneo-fanerales frecuentes y que forman parte importante de la morbilidad de los pacientes sometidos a tal tratamiento; algunas son autolimitantes y pueden controlarse con disminuciones o interrupciones breves de la droga y no requieren intervención activa. Otras, como las reacciones de hipersensibilidad y las mucositis se pueden anticipar y prevenir.

La alopecia y las alteraciones de las uñas constituyen las más frecuentes, en cambio son más raras las afecciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas. También son frecuentes las alteraciones de la pigmentación y el eritema acral. Algunas de estas complicaciones surgen de la interacción entre el antineoplásico y las radiaciones solares o radioterapia. El espectro de gravedad es amplio y va desde el eritema multiforme a la necrosis epidérmica tóxica.

Reconocerlas y manejarlas es fundamental para optimizar el control de los síntomas, prevenir la morbilidad asociada al tratamiento y facilitar la continuidad de la terapia anticáncer².

Anticipar y manejar los efectos colaterales. Contribuye a minimizarlos y a mejorar la calidad de vida de los pacientes que los padecen.

EFFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS DE LOS QUIMIOTERÁPICOS³

- ◆ Alteraciones pilosas (alopecia, elongamiento de las pestañas, oscurecimiento del pelo).
- ◆ Alteraciones de las uñas.
- ◆ Dermatitis bullosa.
- ◆ Edema.
- ◆ Erupciones (eritema acral; erupción acneiforme; eritema multiforme).
- ◆ Fotosensibilización.
- ◆ Hidradenitis neutrofílica ecrina.
- ◆ Hiperpigmentación.
- ◆ Lesiones en el área pericanular por goteo del fármaco.
- ◆ Lesiones orales.
- ◆ Lesiones vasculares.
- ◆ Metaplasia ecrina escamosa.
- ◆ Mucositis.
- ◆ Necrosis de piel.
- ◆ Piel seca (xerosis).
- ◆ "Radiation recall".
- ◆ Reacciones dérmicas esclerosantes.

Cuidado general de la piel del paciente que recibe quimioterapia

Piel: Duchas breves o baños de esponja, con agua tibia y jabones humectantes. Jabón antibacteriano. Humectantes hidrofílicos (Aplicar mientras la piel está húmeda).

Fotoprotectores SPF 15 o más, (óxido de zinc, dióxido de titanio). Usar protector labial. Vestimenta adecuada (sombreros; ropa de algodón). Maquillajes a base de minerales.

Consultar antes de aplicar cualquier tipo de producto.

Evitar: abrasivos, alcoholes. peelings, colonias y perfumes, lauril sulfato de sodio, retinoides.

Mucosa oral: Cuidado de los dientes. Enjuagues bucales.

Pelo. Champú suave para pelos dañados. Sombrero.

Uñas. No usar fortalecedores. Usar guantes. Consultar en caso de alteraciones en las cutículas.

Hipersensibilidad:

La mayoría se presenta a las pocas horas de la administración parenteral de la droga y se manifiesta con un **amplio espectro clínico** desde un simple prurito con edema, urticaria y eritema hasta reacciones cardiorrespiratorias dramáticas con riesgo vital. También pueden manifestarse en el espectro de reacciones que incluyen el eritema multiforme, el síndrome de Steven Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

En la mayoría de los informes, estas reacciones se han **localizado** en el área de acceso vascular. En algunos casos se trata de una reacción localizada en el sitio de la inyección con eritema, prurito y urticaria que aparece al aplicarse la primera inyección pero que no progresa. En ocasiones esta reacción localizada se confunde con una reacción por extravasación. Se trata de reacciones poco frecuentes relacionadas, en especial, con los taxanos, doxorubicina, daunorrubicina, citarabina, L-asparaginasa, etoposido y teniposido, procarbazona, cisplatino. Los anticuerpos monoclonales rituximab, cetuximab y trastuzumab causan estas reacciones en el 3,5 a 18% de los pacientes. También son desencadenadas por los vehículos. Según informa la revisión de Weiss y colaboradores⁴ los únicos para los cuales no han reportado casos son nitrosoureas, idarrubicina y dactinomicina. La incidencia de reacciones anafilactoides es en particular elevada cuando se usa daunorrubicina liposomal y doxorubicina (9 a 14%) y remite al suspenderse la infusión.

Puede ser causada, en la práctica, por cualquier agente. Se trata de reacciones de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE⁵. La profilaxis pretratamiento con antihistamínicos antiH1 y H2 y dexametasona puede prevenir los cuadros causados por asparaginasa o taxanos.

Alopecia:

La caída del cabello es el **efecto adverso más frecuente y, el más estresante** psicológicamente. Contrariamente a lo que usualmente se pensaba, ambos sexos se ven igualmente afectados por la alopecia secundaria a quimioterapia, hombres y mujeres creen que esta pérdida aguda del cabello pone en evidencia su condición de "enfermos de cáncer". La diferencia entre ambos sexos es que a los varones les preocupa, además de la caída del pelo de la cabeza y la cara, la pérdida del vello corporal⁶.

Usualmente ésta se **inicia entre los 7 y 10 días y continúa hasta el 2 o 3 mes**. La forma más frecuente es el **efluvio anágeno** por acción directa sobre los pelos en fase rápida de crecimiento. La mayoría de estos agentes dañan el ADN o interfieren con la formación del huso mitótico y, dado que la mayoría del cabello del cuero cabelludo se encuentra en anágena la mayor parte del tiempo la interrupción de la replicación de las células de la matriz induce una involución

catágena prematura con formación de pelos débiles proclives a la ruptura. La pequeña proporción de pelos en fase telógena de reposo, al ingresar a la fase anágena, sufren la misma transformación y completan la caída del cabello hasta alcanzar la pérdida total del pelo, también en el resto del cuerpo.

Se ha postulado que la disrupción del balance de la expresión del Bcl-2 es el factor etiológico responsable de la cesación de crecimiento del pelo. Experiencias de micro disección de folículo piloso humano en fase anágena, en cultivo con un metabolito de la ciclofosfamida sugieren que habría una incontinencia de melanina, con regulación en menos de los queratinocitos, inducción prematura de la fase catágena y regulación del p53⁸.

Los **taxanos** y las **antraciclinas** son las drogas relacionadas con ese efecto. La alopecia es universal y, en la gran mayoría de los casos, transitoria y **el cabello vuelve a crecer una vez concluido el tratamiento**. No obstante, se han reportado casos de **alopecia definitiva** asociados a **busulfan** (50% de los casos) y **ciclofosfamida**. La alopecia ocurre en el 50% de los pacientes tratados con interferones y es independiente de la dosis. La caída del pelo es reversible al suspenderse el tratamiento y en algunos casos, aún continuando la terapia. También se han reportado cambios en el color y la forma del pelo de estos pacientes, encanecimiento en el 18% de los casos⁷.

Se han ensayado estrategias para controlar la pérdida del cabello como el **enfriamiento** del cuero cabelludo mediante gorros hipotérmicos o el uso de bandas elásticas para reducir la cantidad de droga que llega



Alopecia por bleomicina.



Alopecia por metotrexato y purinetol.

al área pero ninguno ha resultado efectivo y se corre el riesgo de que aparezcan metástasis cutáneas en la cabeza¹.

En la actualidad se están ensayando modificadores del ciclo de crecimiento del pelo, **citoquinas y factores de crecimiento, antioxidantes**, modificadores del ciclo y proliferación celular, inhibidores de apoptosis. Algunos de estos fármacos tienen una actividad positiva limitada a determinados quimioterápicos, pero las experiencias se han hecho en modelos animales.

Recientemente se publicó un estudio fase I para la prevención de alopecia inducida por quimioterápicos con **lovastatin**, un hipolipemiente con acción inhibidora de la HMG-CoA reductasa. El fármaco se usó tópicamente en concentraciones crecientes en 8 pacientes tratados con doxorubicina y 4 pacientes con taxanos pero los resultados fueron poco alentadores⁹. Hasta el momento en humanos, el **minoxidilo** parece ser el más efectivo para reducir la severidad y acortar la duración de la alopecia pero no logra prevenir completamente la pérdida del cabello¹⁰.

Estudios en animales sugieren que la aplicación tópica de un inhibidor de las quinasas 2 podría proporcionar un control de la división celular de las

células de los folículos pilosos para prevenir la alopecia producida por la administración de quimioterapia. En los modelos de rata neonatales con alopecia inducida por la quimioterapia reduce la pérdida de pelo en el lugar de la aplicación entre el 33 y el 50 por ciento de los animales tratados¹¹.

Alteraciones ungueales^{3, 12}:

Una revisión de 74 pacientes con cáncer tratados con quimioterapia reveló bandas blancas trasversales en el 23% de las uñas e hiperpigmentación ungueal en el 19%¹³.

Los taxanos (docetaxel, paclitaxel) y etopósido son las principales drogas involucradas en las alteraciones de las uñas. Una revisión realizada por Mansutti y col, revela que la incidencia de alteraciones ungueales asociada a taxanos oscila entre el 0% y 44%¹⁴.

El 30 a 40% de los pacientes tratados con docetaxel experimentan alteraciones ungueales¹⁵. En un estudio sobre 58 pacientes tratados con paclitaxel 16 (27,6%) desarrollaron toxicidad ungueal, el 75% de grado 2 con pérdida total o parcial de la uña o



Pigmentación por ciclofosfamida.

Alteraciones ungueales asociadas a quimioterapia^{3, 12}.

- ◆ Líneas de Beau
- ◆ Onicolisis
- ◆ Onicomadesis
- ◆ Dolor, engrosamiento o adelgazamiento
- ◆ Melanoniquia trasversa
- ◆ Líneas de Muercke o leuconiquia estriada
- ◆ Hemorragia subungueal
- ◆ Supuración subungueal
- ◆ Paroniquia
- ◆ Granuloma piogénico

dolor en el lecho ungueal) y necesidad de suspender el tratamiento en dos de ellos¹⁶. Entre los varios casos reportados se pueden mencionar: hematoma subungueal con secreción purulenta dolor y finalmente onicolisis asociada a docetaxel¹⁷; onicolisis con exudado en el hiponiquio secundario a la terapia con paclitaxel y capecitabine¹⁸ y; también, asociados a la terapia con hidroxureas, perimetrexed¹⁹. La melanoniquia se asocia a antraciclina²⁰. En general la magnitud del daño depende de la cantidad de droga administrada y no hay medidas preventivas para evitarlo^{20, 21}. La uña dañada desaparece al crecer la nueva uña. Se trata de alteraciones con impacto cosmético pero que difícilmente comprometan las actividades diarias, en contados casos se indican AINEs para aliviar el dolor. En caso de paroniquia se emplean antibióticos tópicos. Si se trata de paroniquia asociada a inhibidores EGFR se indican tetraciclinas VO y corticoides tópicos o intralesionales en casos resistentes; en ocasiones es necesario la remoción de la uña²². El granuloma piogénico requiere cirugía.

En general el tipo de alteración se correlaciona con el número de ciclos administrados y no existen medidas preventivas eficaces²³.

Dermatosis bullosa o ampollar es una entidad **poco frecuente** (1/1000-10,000 casos tratados con quimioterapia) se postula que la acumulación del fármaco en áreas de edema favorece su depósito en el tejido subcutáneo y cutáneo aumentando los efectos tóxicos locales²⁴. La inmunofluorescencia es negativa.

También se han reportado casos de dermatosis lineal con depósito de IgA, un fenómeno autoinmune, subepidérmico asociado a la terapia con vancomicina y gemcitabina²⁵. Esta afección se manifiesta 12 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Edema: en pacientes tratados con inhibidores EGFR se informan casos de edema localizado en la cara y los miembros, es dosis dependiente. En algunos casos el edema es periférico y severo y requiere suspensión definitiva del fármaco y tratamiento con corticoides. Se asocia a la **gemcitabina**²⁴.

Eritema acral, síndrome de Burdorf, eritrodisestesia palmoplantar, síndrome mano-pie, eritema tóxico de palmas y plantas:

Se reconocen varios grados, el I se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad, sin interferencia en las actividades normales del paciente. El grado II se manifiesta como un eritema doloroso y tumefacción de manos con compromiso de las actividades de la vida diaria. El grado III se presenta como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso discapacitante.

Los grados II/III requieren interrupción del tratamiento hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado I; entonces puede reiniciarse con dosis más bajas²⁶.

Esta condición existe como un espectro de alteraciones inflamatorias y reactivas poco caracterizadas. Se sugiere que podría tratarse de un efecto tóxico directo por acumulación de las drogas en las glándulas ecrinas y, en consecuencia, el desarrollo de siringometaplasia escamosa caracterizada por metaplasia y necrosis focal del epitelio del ducto ecrino²⁷. Reportes de exámenes histológicos describen degeneración vacuolar de las células de la capa basal y ampollas espongióticas en la epidermis, conductos ecrinos atrofiados y edema papilar con infiltración perivascular moderada de mononucleares y neutrófilos hipersegmentados²⁸. Con técnicas de inmunohistoquímica se identificaron leucocitos mononucleares CD3-CD16+CD56+ del tipo natural killers. Los ductos ecrinos expresaban HLA-DR y moléculas de adhesión (ICAM-1). Sobre esta base se postula que el eritema acral podría ser la consecuencia de una interacción entre linfocitos natural killers y queratinocitos en el aparato ecrino²⁸.

En general se asocia a infusión prolongada de 5-FU, hidroxurea, MTX, citarabina, docetaxel, doxorubicina (incluyendo la forma liposomal), capecitabina e inhibidores de la tirosina quinasa.

Suele ser una afección auto limitada en 1 a 2 semanas aunque en ocasiones persisten el eritema y las disestesias. La entidad tiene tendencia a la recurrencia menos severa cuando se reinstala el tratamiento. La **vitamina B6** tiene un beneficio modesto como terapia de prevención. Una vez desarrollada los síntomas pueden ali-

viarse mediante **analgésicos** y **compresas frías**. Un punto importante, en pacientes con trasplante de médula ósea es establecer el diagnóstico diferencial con la enfermedad injerto contra huésped²⁹.

Eritema multiforme:

Se presenta como una erupción papulosa eritematosa, pruriginosa, con un área clara central, en las superficies extensoras de las extremidades. Puede desarrollarse hasta varias semanas después de la exposición y localizarse en el área de infusión o presentarse en forma difusa. El diagnóstico requiere confirmación con biopsia la cual muestra necrosis de células de la epidermis y cambios vacuolares con infiltrado linfocítico liquenoide en la unión dermoepidérmica. También pueden observarse espongiosis, dilatación de los vasos de la dermis, infiltrado perivascular y fragmentación de las fibras de colágeno. Se asocia a **mostrazas nitrogenadas** y suele **remitir espontáneamente** al suspenderse la droga³⁰.

Erupción acneiforme o foliculitis:

Se inicia como un eritema facial y posteriormente la aparición de pápulas y pústulas foliculares pruriginosas que se extienden a las áreas seboreicas (parte superior del tronco, cara, cuello y cuero cabelludo). No se forman quistes ni comedones. La **actinomicina D** es la causa más frecuente y también los **inhibidores del factor de crecimiento epidérmico** (EGFR) como el gefitinib y el cetuximab³¹. Los resultados de algunos estudios clínicos informan una correlación entre la intensidad de la erupción, la eficacia antineoplásica de los anti EGFR y el tiempo de sobrevida¹⁷. Histológicamente se observa una foliculitis purulenta con diferenciación desordenada y paraqueratosis focal³².



Las reacciones clase I son localizadas; su tratamiento incluye lavado con **jabones antisépticos, antibióticos tópicos** (eritro o clindamicina gel 1%) y **corticoides** clase II (hidrocortisona 1%) o **inhibidores de la calcineurina**. La terapia antineoplásica debe continuarse mientras que se trata la piel.

Los pacientes con erupciones de grado II-III deben recibir **hidrocortisona** crema al 1% o 2.5% con o sin **clindamicina gel** al 1% gel; y **tetraciclinas por vía oral** por su efecto antiinflamatorio, aun en ausencia de infección, durante 4 semanas (doxiciclina 100 mg o minociclina 100 mg dos veces al día)^{22, 33}. Si el prurito es intenso pueden agregarse antihistamínicos orales.

El grado III asocia síntomas sistémicos e interfiere con la vida del paciente; requiere un descanso de la quimioterapia con EGFR de 7 a 10 días y un curso breve de corticoides por boca (**metilprednisolona**). El grado IV requiere suspensión definitiva del tratamiento y asistencia en una unidad de quemados.

En cuanto al uso de retinoides,

algunos autores recomiendan pequeñas dosis de **isotretinoína oral** (10 a 20 mg/día) aunque pueden ocurrir exacerbación de la xerosis y paroniquia. Pero dado que estos efectos semejan los causados por el mismo antineoplásico no parece conveniente su uso, al menos en pacientes en los que sea prioritario mantener la terapia anticáncer²².

En el caso de compromiso del cuero cabelludo se indica clindamicina al 2% más triamcinolona acetónide 0.1% en partes iguales de propilenglicol y agua hasta la resolución del cuadro²².

Esclerosis de la dermis o esclerodermia-like. Se han reportado formas similares a una morfea, otras con apariencia de sistémicas progresivas incluyendo esclerodactilia con edema, induración de manos y antebrazos, piernas y pies, hiperpigmentación y fenómeno de Raynaud se han asociado a loa bleomicina. Estas reacciones son dosis dependientes y resuelven completa o parcialmente varias semanas después de haberse suspendido la administración del fármaco³⁴. Recientemente se han reportado casos de esclerodermia localizada en miembros inferiores, tronco y zona distal de los miembros superiores asociada al uso de docetaxel. También se han publicado casos relacionados con la administración de paclitaxel y gemcitabina³⁵.

Estos cuadros clínicos se inician como una reacción inflamatoria con edema indurado, cambios esclerodérmicos y pigmentación y una fase posterior de ablandamiento. Se sospecha que se trataría de toxicidad locorregional por acumulación de la droga y sus metabolitos en el celular subcutáneo.

Además de provocar en la piel cuadros esclerodermia-like, los qui-

mioterápicos pueden precipitar la progresión de síndromes paraneoplásicos de esclerodermia potencialmente fatales³⁶.

Fotosensibilidad. El incremento de la sensibilidad a la exposición solar se manifiesta como un eritema, hiperpigmentación en áreas fotoexpuestas, erupciones severas con necrosis subtotal de la epidermis.

Este efecto es característico del fluorouracilo y se ha sugerido que podría ser consecuencia del daño del ADN más el adelgazamiento de la epidermis. En el caso de la dacarbazina se trataría de la acumulación de un metabolito inductor de daño en la epidermis.

La prevención es la estrategia indicada. Un proceso que suele ocurrir es, a pesar de la protección, la reaparición de reacciones solares en sitios en los cuales estas se habían presentado previamente, aun cuando hubiesen transcurrido meses y se hubieran resuelto completamente.

Se sugiere que este es consecuencia del daño de los queratinocitos, un grupo celular en rápida proliferación. Los fármacos que con más frecuencia causan estas reacciones son gemcitabina, MTX, docetaxel, etoposido y doxorubicina. En caso de producirse la reacción de fotosensibilidad el tratamiento incluye corticoides tópicos.

Hidradenitis ecrina neutrofílica es un cuadro benigno autolimitado caracterizado por el inicio súbito de pápulas eritematosas, placas o nódulos en el tronco, la cara y las extremidades, asimétricas y asintomáticas, asociadas con síndrome febril. Usualmente aparece entre 8 y 15 días después de iniciarse el tratamiento y se prolonga entre una semana y un mes antes de su resolución sin secuelas.

El diagnóstico es exclusivamente histológico a partir de la observación de neutrófilos alrededor de las glándulas ecrinas. Se han reportado casos de hidradenitis ecrina sin infiltrado neutrofilico³⁷. Es característica de los pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con citarabina pero también se la asociado a otros agentes como bleomicina, antraciclinas, MTX. El cuadro suele remitir espontáneamente en días o semanas; si es necesario pueden indicarse corticoides sistémicos, AINEs o dapsona para abreviar la duración de la erupción y calmar el dolor.

Hirsutismo/Hipertrichosis: asocia otros signos de hiperandrogenismo como acné y seborrea. Se han reportado casos relacionados con el uso de cetuximab, ciclosporina A, interferones y MTX., nitrosoureas, procarbazona, vincristina. La hipertrichosis más frecuente afecta el rostro, la espalda y las pestañas. Para la ciclosporina es

un efecto dosis dependiente y ocurre en más del 50% de los pacientes trasplantados tratados con dosis superiores a 5 mg/kg/día⁷.

Siringometaplasia ecrina escamosa es una entidad poco frecuencia que se desarrolla en la porción superior de las glándulas ecrinas. Sería una reacción inespecífica de las células cuboides del ducto, desencadenada por la inflamación crónica. Algunos autores proponen que se relaciona con la hidradenitis ecrina aunque el examen histológico revela infiltrado linfocitario. Se manifiesta como una erupción papulocostrosa, eritematosa, inespecífica, cuyo principal diagnóstico diferencial es el carcinoma de células escamosas. Es causada por las mostazas nitrogenadas; antraciclinas y antimetabolitos. En general remite espontáneamente en el término de 4 semanas. Se han reportado casos asociados a imatinib³⁸.

Hiperpigmentación: puede ser difusa o presentar una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración de los citostáticos. También se describe una forma **flagellata** causada por la **bleomicina** y se caracteriza por la presencia de estrías lineales amarillentas de 10 cm de largo, que parecen flagelos entrecruzados. Se sugiere que podrían ser causadas por el rascado (ya que la bleomicina induce prurito) y ello incrementa la extravasación de la droga.

La ciclofosfamida y el busulfán se asocian a formas generalizadas. El fluorouracilo, la vinorelbina y la daunorubicina pueden causar hiperpigmentación de la piel, uñas y la mucosa oral, siguiendo el patrón serpenteante de distribución venosa o simplemente formando máculas. Estas manchas suelen ser pruriginosas de modo que se pueden indicar **antihistamínicos**

y blanqueadores tópicos como la **hidroquinona**.

El aspecto histológico puede variar pero se evidencia un incremento moderado de melanocitos en la unión dermoepidérmica con melanófagos en la dermis papilar y, un infiltrado de linfocitos superficial y perivascular, con espongiosis y paraqueratosis.

En algunos casos desaparece al culminar el tratamiento. Puede recurrir al reinstaurar la terapia.

Lesiones orales:

Éstas pueden ser consecuencia de toxicidad directa, infecciones y reducción de polimorfonucleares o recuentos de plaquetas³⁹. **Comienza entre 7 y 10 días después de la quimioterapia y dura 7 a 14 días.** La recuperación coincide con la recuperación del recuento de neutrófilos.

En general se trata de **eritema, edema y atrofia mucosa** que pueden extenderse al resto del tracto gastrointestinal. Causa dolor y restricción de la ingesta que, en casos graves requiere alimentación parenteral y analgesia con narcóticos. Su presencia es un factor de riesgo para el desarrollo de periodontitis y hasta septicemias⁴⁰. Su patogenia consta de cinco fases. La primera de iniciación con estrés oxidativo y regulación en más de citoquinas pro inflamatorias en particular TNF-alfa. La segunda etapa se caracteriza por la participación de esfingomielinasas que contribuyen al daño tisular con aumento del eritema y atrofia epitelial al cabo de 4 o 5 días. Posteriormente se forman úlceras colonizadas por bacterias y liberación de más citoquinas inflamatorias con dolor. Finalmente acontece la reepitelización de las úlceras.

Esta complicación se asocia a los



Pigmentación flagelada por bleomicina.

agentes que afectan la síntesis del ADN, específicamente la fase S del ciclo, **MTX, 5-FU, doxorubicina, mel-falan, mercaptopurina, bleomicina y ciclofosfamida**. El diagnóstico se basa en la clínica y el recuento de neutrófilos que suele ser inferior a 500 células/microl. Los cultivos descartan el herpes y la biopsia el citomegalovirus.

El tratamiento consiste en extremar la **higiene** de los dientes y la boca, que debe ser suave para evitar el sangrado consecuencia de la trombocitopenia y la bacteriemia transitoria⁴¹. También se pueden emplear **mucolíticos y protectores de las mucosas** (kaolin/pectinas, difenhidramina, antiácidos orales, maltodextrinas). La descontaminación oral requiere el uso de **enjuagues** con antibacterianos y **antifúngicos** (nistatina, clotrimazol, anfotericina, flocinazol). Para el control del dolor se recomiendan **analgésicos tópicos** (cubos de hielo, solución de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, preparaciones con lidocaína 2% viscosa mezclada con difenhidramina y subsalicilato de bismuto en volúmenes iguales, solución de sulfato de morfina el agua) o narcóticos de acción central por vía sistémica⁴¹.

La xerostomía o síndrome de la boca seca puede ser consecuencia de una acción directa sobre las glándulas salivales. Su tratamiento consiste en el uso de **sialogogos** tipo bromhexina y en sustitutos de la saliva confeccionada con **metilcelulosa**¹. También se describen casos de queilitis.

Lesiones vasculares:

La vasculitis puede presentarse como livedo reticularis; ulceraciones y tromboembolismo. Se relacionan con el uso de bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina, rituximab. El diagnóstico requiere confirmación histológica y el tratamiento suspensión del tratamiento y corticoides sis-

témicos. El fenómeno de Raynaud, manifestación de toxicidad a largo plazo⁴², en una serie de 182 pacientes con cáncer testicular, el interrogatorio después de un año de remisión demostró que el 37% manifestaba síntomas, en especial aquellos tratados con bleomicina combinada con vinblastina⁴³. Esta condición se alivia con vasodilatadores del tipo calcio antagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y suele remitir al suspender el tratamiento.

Necrosis de piel, el término describe una piel oscura y descamada. El efecto es consecuencia de la extravasación de los citostáticos que alcanzan el tejido subcutáneo. El cuadro clínico se caracteriza por irritación con flebitis y celulitis química; o la formación de ampollas por necrosis tisular severa con formación de úlceras y eventualmente cicatrices¹. La extravasación tiene una incidencia del 0,1 al 6% y es más frecuente en pacientes neoplásicos debido a que suelen presentar venopunciones múltiples, flebitis (limita los sitios de acceso venoso), linfedema (por cirugía previa) y debilidad generalizada⁴⁴.

La doxorubicina está en particular asociada a los cuadros más severos.

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos requiere detener inmediatamente la administración y retirar el equipo de infusión, **no** la vía; extraer 3-5 ml de líquido a través del catéter, para intentar eliminar una parte del medicamento extravasado. Si existen ampollas que contengan fármaco se aconseja aspirar el contenido de las mismas. Además es conveniente marcar los bordes del área sospechosa de estar afectada para identificar la extravasación. Diluir el medicamento,

si es posible, dentro del área infiltrada administrando a través de la vía de perfusión 5-10 ml de suero fisiológico⁴⁴. Si procede, administrar medidas específicas (Tabla I) Se recomienda al paciente mantener elevada la extremidad afectada para mejorar el retomo venoso. No se deben aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada. Si persiste el dolor después de 48 horas, deberá consultarlo al especialista. En caso necesario se valorará la cirugía reparadora.

Necrosis epidérmica toxica o síndrome de Lyell y síndrome de Steven Johnson.

Son reacciones de hipersensibilidad poco frecuentes, afectan piel y mucosas, son difíciles de distinguir y ambos constituyen condiciones con riesgo de vida. Pueden ser reacciones de tipo idiosincrásica. La talidomida se ha vinculado con ambas entidades. El Sme de S-J se asocia, típicamente, con el uso de mostazas nitrogenadas y se manifiesta histológicamente por la presencia de un infiltrado denso de mononucleares con necrosis de queratinocitos y separación dermoepidérmica. La NET se asocia a tratamientos con vancomicina y procarbazona, mitramicina, MTX y citosina arabinósido^{40, 45}.

Radiation recall ocurre, con mayor frecuencia, cuando el paciente se ve expuesto a terapias combinadas de quimio y radioterapia. Es una **reacción inflamatoria** cutánea en áreas previamente irradiadas o expuestas a quemaduras solares intensas, quiescentes. También pueden desarrollarse en áreas de extravasación previa de citostáticos o en los sitios de infusión. Los síntomas suelen iniciarse días a semanas después de la exposición a la droga precipitante, aunque no hay un intervalo de tiempo fijo establecido, pudiendo incluso aparecer años más tarde.

Entre las **manifestaciones cutáneas**

ANTÍDOTOS RECOMENDADOS EN CASO DE EXTRAVASACIÓN⁴⁴

- ✓ **Dunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitomicina:** Aplicación tópica de DMSO (dimetilsulfóxido) en el área afectada, cada 2 hs, seguido de la aplicación de crema de hidrocortisona y frío* durante 30 m. Durante las primeras 24 h. Los 14 días siguientes aplicar DMSO cada 6 h, alternando con la aplicación tópica de hidrocortisona.
- ✓ **Dactinomicina:** Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml.
- ✓ **Cisplatino:** Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml, aspirar de nuevo y aplicar calor.
- ✓ **Docetaxel, Paclitaxel:** Infiltrar 1-3 ml de una mezcla de hidrocortisona y antihistamínico IV, en inyecciones subcutáneas de 0,2 ml. Aplicar calor* y administrar tópicamente un antihistamínico en crema.
- ✓ **Mecloretamina** Tiosulfato sódico al 3%: infiltrar 1-3 ml. Después infiltrar 100 mg de hidrocortisona y aplicar frío** de forma intermitente durante 12 h.
- ✓ **Etopósido, Tenipósido** Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 ml en y alrededor de la zona afectada.
- ✓ **Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina** Condroitinsulfatasa 100 T.R.U. Infiltrar una ampolla en inyecciones de 0,2 ml en y alrededor de la zona afectada. Aplicar calor.

* durante las primeras 24 h. En los 7 días siguientes aplicar una crema antiinflamatoria no esteroidea.

** ciclos de 15 minutos cada 30 minutos.

Tabla 1

se describen erupciones maculopapulares, vesículas, descamación o necrosis cutánea; en ocasiones puede causar mucositis oro faríngea, esofagitis, neumonitis o miositis. La biopsia revela hiperqueratosis folicular, pústulas foliculares, esclerosis de la dermis y atipias estromales y vasculares. También se observan balonamiento de queratinocitos e infiltrado inflamatorio mixto y, con menor frecuencia, acantosis y apoptosis de las células de la epidermis.

Se desencadena tras la exposición a taxanos y antraciclinas; gemcitabina, metotrexate, capecitabina, vinblastina, bleomicina, oxaliplatino, etopósido, hidroxiurea, melfalán,

interferón alfa o tamoxifeno⁵⁵. El tratamiento consiste en el cese de la administración del agente responsable, y la indicación de corticoides tópicos o sistémicos, según la intensidad clínica de la reacción.

Tricomegalia: es un efecto adverso frecuentemente relacionado con el uso de inhibidores de EGFR a largo plazo y se manifiesta como un crecimiento irregular y aberrante de las pestañas con elongación, oscurecimiento, tortuosidad de las pestañas⁴⁶. Suele estar asociado con otras complicaciones oculares como meibomitis y disfunción de la lacrimación. El manejo consiste en el recorte periódico de las mismas²².

Xerosis, la piel seca es una consecuencia frecuente de la terapia anti-neoplásica; en particular con los inhibidores EGFR se han reportado casos de sequedad vaginal y perineal con molestias al orinar¹⁷. La histología muestra grados variables de paraqueratosis y descamación.

La sequedad de la piel en la cara, el pecho y la espalda se trata con cremas o ungüentos hidratantes en base aceite/agua. Se recomienda evitar las lociones dado que podrían contener alcohol. Para las extremidades, donde la foliculitis es menos frecuente, se reservan las formulaciones con vehículos grasos; también responde a preparados emolientes con ph ácido. De hecho tras 3 semanas de tratamiento con una solución de lavado y un emoliente de pH 5,5, se observó un incremento significativo del estrato córneo y disminución de la pérdida transdérmica de agua lo cual indica una restauración de la función de barrera; también aumentaron los niveles de sebo y mejoraron los síntomas⁴⁷. Sobre las escalas e hiperqueratosis resultan efectivas las preparaciones con lactato de amonio y urea, aunque deben usarse con precaución sobre pieles sensibles²².

La formación de fisuras dolorosas en un tiempo promedio de 40 días es una consecuencia de la sequedad. Estas pueden tratarse con espumas de permanganato de potasio en solución acuosa 1/10000 o nitrato de plata en solución acuosa 1/200 o³³.

Reacciones menos frecuentes

Psoriasis. Se han reportado casos aislados de psoriasis clínicamente silente inducida o exacerbada por imiquimod⁴⁸ asociada a su efecto inductor de la producción de citoquinas IL-12 e interferón gamma, promotoras de la respuesta Th1 predominantes en la piel de pacientes con psoriasis.

Reacción liquenoide en la mucosa oral y la piel secundaria a imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa empleado en leucemia mieloide crónica. En general las lesiones desaparecen al suspender el imatinib e instaurarse un tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos; en ocasiones el cuadro dermatológico se mantiene controlado con corticoides sistémicos y tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento leucemia⁴⁹.

Eritema heliotropo, edema y eritema rojo oscuro peri orbitario y eritema difuso en tronco y miembros secundario a imatinib similar a la erupción en heliotropo de la dermatomiositis. El cuadro remite con corticoides tópicos sin necesidad de suspender el imatinib⁵⁰.

Dermopatía por hidroxurea, este agente se emplea en la terapia a largo plazo de las enfermedades mieloproliferativas. Su uso se asocia a úlceras en miembros inferiores en las regiones maleolares y a una dermatopatía característica de manos y pies. Esta entidad es una erupción liquenoide pápuloeritematosa, descamativa, que se desarrolla años después de iniciado el tratamiento y afecta la superficie dorsal de ambas extremidades. Histológicamente se describe hiper y paraqueratosis con epidermis engrosada; y atipia y necrosis de las células epidérmicas con infiltrado linfocítico liquenoide y alteraciones vacuolares.

Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra al inicio del proceso de transducción de señales que modula la proliferación y diferenciación celular. El EGFR es esencial para la morfogénesis normal pero, también suele tener un perfil de actividad aberrante con un rol destacado en el crecimiento de células tumorales.

Los efectos secundarios sobre la piel derivan de la amplia expresión del EGFR en este tejido, primariamente en los queratinocitos en etapa de proliferación y diferenciación de las capas basales de la epidermis, las glándulas sudoríparas y el folículo piloso. Ello explica los efectos negativos sobre la piel, los cuales son similares para todos los fármacos de esta familia y que incluyen deterioro del proceso de crecimiento y migración de queratinocitos e inducción de la expresión de quemoquinas inflamatorias; histológicamente se observa acantolisis epitelial e infiltrado inflamatorio en la dermis superior; ruptura folicular con perifoliculitis superficial, foliculitis purulenta, destrucción del folículo y, en los casos más severos formación de granuloma⁵⁴.

En un estudio prospectivo sobre 30 pacientes la reacción inicial (15 días) fue una **erupción folicular en las áreas seboreicas** (parte superior del torso, cara, cuero cabelludo y cuello). En segundo lugar se presentaron **xerosis** con descamación y **prurito, fisuras dolorosas** en palmas y plantas de los pies (pliegues ungueales, nudillos), y **paroniquia**. Meses más tarde se notaron elongación de las pestañas, retraso en el crecimiento del pelo o alopecia³³.

Los efectos adversos sobre piel y faneras de los inhibidores de los EGFR son dosis dependientes y revierten al discontinuarse el tratamiento. La erupción es la complicación que define la tolerancia y adherencia al tratamiento y, dado que puede evitarse o minimizarse mediante el manejo adecuado de la posología, educar al paciente y al médico es fundamental para facilitar la continuidad del tratamiento.

Riesgo laboral

La manipulación de antineoplásicos es una actividad de riesgo⁴⁴. La toxi-

Efectos cutáneos de los inhibidores EGFR

- ◆ Exantema.
- ◆ Edema.
- ◆ Sme Steven Johnson.
- ◆ Dermatitis exfoliativa/eritrodermia.
- ◆ Pustulosis exantemática aguda generalizada.
- ◆ Erupción liquenoide erosiva generalizada.
- ◆ Pitiriasis rosada.
- ◆ Hipopigmentación localizada/generalizada.
- ◆ Repigmentación del cabello gris.
- ◆ Oscurecimiento del pelo.
- ◆ Regresión de la psoriasis.
- ◆ Síndrome mano pie.
- ◆ Eritema acral.
- ◆ Inflamación de queratosis actínicas.

cidad cutáneo mucosa es la más manifiesta en las personas que manipulan estos medicamentos. Tienen especial relevancia las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de anafilaxia sistémica. Es por ello que todos los procesos relacionados con su preparación deben realizarse en una cabina de seguridad biológica (CSB) que garantice la protección del producto, la del trabajador, el medio ambiente laboral y comunitario⁵¹.

Recientemente se ha publicado un estudio en el cual se constata que las enfermeras que trabajan con pacientes oncológicos tienen alteraciones de la fertilidad. El contacto de la piel con mínimas dosis, en proporciones de nanogramos, se asocia con inconvenientes para lograr el embarazo, parto prematuro, bajo peso al nacer. Estos trastornos persisten aun en aquellas que usan guantes. En el estudio no encontraron asociación

con malformaciones congénitas ni aborto espontáneo. Sin embargo, estas contingencias podrían afectar a personal con mayor nivel de exposición⁵².

Son trabajadores de riesgo:

- Profesionales sanitarios involucrados en el proceso de preparación, distribución a los servicios y administración de estos medicamentos en los centros sanitarios (farmacéuticos, médicos, técnicos de farmacia, ATS/DUE, celadores).
- Personas que trabajan en los laboratorios en los que se realiza su síntesis y producción (farmacéuticos, químicos,.....)
- Personal encargado de la recogida de residuos y limpieza.

Para el trabajador que manipula estas sustancias las acciones pueden ser de tipo:

- Irritativo
- Tóxico
- Alérgico

Vías de penetración

- Inhalación de los aerosoles y microgotas* que se desprenden durante la preparación, administración, etc.
- Contacto directo*, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.
- Vía oral*: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados. Es la menos frecuente.
- Vía parenteral*: Introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de ampollas.

Todo el personal que maneje citostáticos debe:

Someterse a revisión médica con regularidad, por lo menos una vez al año; poseer información acerca de los efectos del medicamento. Riesgo para las personas y el medio ambiente; actuación en caso de peligro; medidas de primeros auxilios; limpieza de derrames.

Eliminación adecuada de residuos. Los citostáticos aparecen en las excretas entre 48 h. y 7 días después de su administración por lo cual deberán ser manipuladas con precaución y eliminadas diluidas en gran cantidad de agua.

Equipo básico de protección:

- Guantes quirúrgicos de látex.
- Bata de protección, preferentemente de un solo uso, de baja permeabilidad.
- Mascarillas de protección respiratoria (las quirúrgicas no protegen frente a los aerosoles citostáticos).
- Gorro desechable.

En caso de contaminación de la piel con citostáticos, la norma general es lavar con agua fría de forma intensa la zona durante 10 o 15 minutos.

Quimioterapia y calidad de vida

Indudablemente, la presencia de efectos adversos en la piel y faneras del paciente con cáncer agrega una complicación más a su condición clí-

nica, afecta negativamente su calidad de vida y hasta pone en riesgo su sobrevivencia.

Un estudio alemán⁵³, prospectivo en mujeres con quimioterapia adyuvante o paliativa por distintos tumores malignos avanzados investigó el impacto del tratamiento sobre su calidad de vida. Participaron 91 pacientes con neoplasias ginecológicas que recibieron entre 1 y 4 cursos de quimioterapia incluyendo taxanos, doxorubicina, epirrubicina, topotecan y otros agentes. La incidencia general de efectos adversos sobre la piel, el pelo y las uñas fue del 86,8% (n=79); 19 de ellas desarrollaron eritrodisestesia palmoplantar de las cuales 9 alcanzaron el grado 3. Los cambios ungueales se produjeron en 21 mujeres (23,1%) entre ellos hematomas subungueales, onicolisis, leuconiquia y pérdida de la unidad. El 75,8% (n=69) desarrolló alopecia. El cuestionario HRQL de calidad de vida reveló que los efectos cutáneos fueron los que más afectaron a las participantes comparados con otros efectos secundarios⁵³.

CONCLUSIÓN

La década pasada ha sido marcada por el descubrimiento de más y mejores agentes para luchar contra el cáncer. Lamentablemente, ninguna de ellas está exenta de efectos adversos y, la piel, es uno de los blancos predilectos de estos efectos indeseables. El tratamiento de la toxicidad cutánea es, en la mayoría de los casos, paliativo, siendo la suspensión del tratamiento la medida más efectiva. □

BIBLIOGRAFÍA

1. Benítez del Rosario M.A.; Asensio Fraile A. *Terapéutica en APS. Efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos*, 1998; 5 (7): 471 <http://db.doyma.es>
2. Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. *Cutaneous reactions to chemotherapy and their management.* *Am J Clin Dermatol.*, 2006; 7 (1): 45-63
3. *Skin toxicity of chemotherapy drugs*, August 2007. <http://dermnetz.org/reactions/chemotherapy-toxicity.html>
4. Weiss RB SO. *Hypersensitivity reactions.* *Semin Oncol.*, 1992;19 (5): 458-77.
5. Kitada E. N, Dan T, Takara K. *Oxaliplatin-induced hypersensitivity reaction displaying marked elevation of immunoglobulin*, *J Oncol Pharm Pract.*, 2007; 13 (4): 233-235
6. Hilton S, Hunt K, Emslie C. *Have men been overlooked? A comparison of young men and women's experiences of chemotherapy-induced alopecia.* *Psycho-Oncology.* Published Online 2007, Oct 23
7. Tosti A., Pazzaglia M. *Drug Reactions Affecting Hair: Diagnosis.* *Dermatologic Clinics*, 2007; 25 (2): 223-231
8. Bodó E, Tobin DJ, Kamenisch Y. *Dissecting the impact of chemotherapy on the human hair follicle: a pragmatic in vitro assay for studying the pathogenesis and potential management of hair follicle dystrophy.* *Am J Pathol.*, 2007; 171 (4): 1153-67
9. Joshi R, y col. *A phase I study to assess the safety and activity of topical lovastatin (FP252S) for the prevention of chemotherapy-induced alopecia.* *Support Care Cancer*, 2007; 15 (9): 1109-1112
10. Wang J, Lu Z, Au JL. *Protection against chemotherapy-induced alopecia.* *Pharm Res.*, 2006; 23 (11): 2505-14
11. Marx. *Preventing Hair Loss From Chemotherapy.* *Science* 2001; 291: 134-137.
12. Dasanu C.; Alexandrescu D.; Wiernik P. *Recognizing Nail and Skin Changes Associated With Chemotherapy.* *Resident and Staff Physician.*, 2006; 52 (9) http://www.residentandstaff.com/issues/articles/2006-10_03.asp
13. Chiewchanvit S, Noppakun K, Kanchanarattanakorn K. *Mucocutaneous complications of chemotherapy in 74 patients from Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital.* *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 508-514.
14. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF. *Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome.* *Ann Oncol.*, 2003; 14 (2): 333-7.
15. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF, y col.: *Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel.* *Ann Pharmacother.*, 1999; 33 (5): 584-6.
16. Spazzapan S, Crivellari D, Lombardi D, y col.: *Nail toxicity related to weekly taxanes: an important issue requiring a change in common toxicity criteria grading?* *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4404-4405.
17. Roh MR, Cho JY, Lew W.D. *Docetaxel-induced onycholysis: the role of subungual hemorrhage and suppuration.* *Yonsei Med J.*, 2007; 48 (1): 124-6.
18. Tejera A, Bosch RJ, López N, Herrera E. *Onycholysis with hyponychium exudate secondary to chemotherapy with paclitaxel and capecitabine* *Actas Dermosifiliogr.*, 2006; 97 (8): 536-8.
19. Dasanu CA, Wiernik PH, Vaillant A *complex pattern of melanonychia and onycholysis after treatment with pemetrexed for lung cancer.* *J Skinmed.* 2007 Mar-Apr;6(2):95-6.
20. Dasanu C, Alexandrescu D, Wiernik P. *Recognizing Nail and Skin Changes Associated With Chemotherapy.* *Resident and Staff Physician*, October 2006 o Vol 52 o No 9. <http://www.residentandstaff.com>
21. Correia O. , Azevedo C., Pinto Ferreira E. *Nail Changes Secondary to Docetaxel (Taxotere)* *Dermatology*, 1999; 198 (3): 288-290
22. Lacouture ME, Melosky BL. *Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective.* *Skin Therapy Lett.*, 2007; 12 (6): 1-5.
23. Correia O, Azevedo C, Pinto Ferreira E, y col. *Nail changes secondary to docetaxel (Taxotere).* *Dermatology.* 1999; 198(3): 288-90.
24. Aissa I., Khattab A., Zendah I. *Bullous dermatosis associated with gemcitabine therapy for non-small-cell lung carcinoma* *Respiratory Medicine*, 2006; 100 (8): 1463-1465
25. del Pozo J., Martinez W., Yebra-Pimentel MT. *Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine.* *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 891-893
26. Scheithauer W, Blum J. *Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine.* *Oncology (Williston Park).*, 2004;18 (9):1161-8
27. Tsuboi H, Yonemoto K, Katsuoka K, y col. *A case of bleomycin-induced acral erythema (AE) with eccrine squamous syringometaplasia (ESS) and summary of reports of AE with ESS in the literature.* *J Dermatol.*, 2005;32 (11): 921-5
28. Tsuruta D, Mochida K, Hamada T, y col.: *Chemotherapy-induced acral erythema: report of a case and immunohistochemical findings.* *Clin Exp Dermatol.*, 2000;25 (5): 386-8
29. Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdogan TB, y col. *Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases.* *Int J Dermatol.* 1997; 36 (8): 593-8.
30. Taylor SW, Barnhill DR, Burke TW. *Methotrexate-induced erythema multiforme.* *Gynecol Oncol.*, 1989; 33(3): 376-8
31. Gutzmer R, Werfel T, Kapp A. *Cutaneous side effects of EGF-receptor inhibition and their management.* *Hautarzt.*, 2006;57(6): 509-13.
32. Gencoglan G, Ceylan C. *Two cases of acneiform eruption induced by inhibitor of epidermal growth factor receptor.* *Skin Pharmacol Physiol.* 2007; 20(5): 260-2
33. Roé E, García Muret MP, Marcuello E. *Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients.* *J Am Acad Dermatol.*, 2006;55(3):429-37.

34. Kupfer I.; Balgueirie X.; Courville P., y col.: Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel: A case study. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48 (2): 279-281
35. Bessis D, Guillot B., Legouffe E. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51(2) S1: 73-76
36. Kochhar R, Umbreit JN. Fatal exacerbation of paraneoplastic systemic sclerosis after neoadjuvant chemotherapy in a breast cancer patient. *Clin Rheumatol.*, 2004;23(3): 269-71.
37. Greenbaum BH, Heymann WR, Reid CS, y col. Chemotherapy-associated eccrine hidradenitis: neutrophilic eccrine hidradenitis reevaluated: the role of neutrophilic infiltration. *Medical and Pediatric Oncology*, 2006; 16(5): 351 - 355
38. Van de Voorde, H. De Raeve, N. Van Regenmortel, J. Imatinib-induced eccrine squamous syringometaplasia. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55(2): S58-S59
39. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf.*, 2004;3(6): 579-87.
40. Scully C. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 2004; 15(4): 221-239
41. Sook-Bin Woo. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. 2006. <http://www.emedicine.com/>
42. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med.*, 1981; 95(3): 288-92.
43. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, y col. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer.*, 1995;31A(13-14):2229-38
44. Manejo de citotóxicos/citostáticos. Prevención de riesgos laborales. Departamento de Salud, consumo y servicios sociales. Diputación general de Aragón. http://www.areatres.org/Protocolos/Varios/MANEJO_DE_CITOTOXICOS.pdf
45. Jones R., Kirkup M., Guglani S., y col. Toxic Epidermal Necrolysis after PCV Combination Chemotherapy for Relapsed B-cell Lymphoma. *Clinical Oncology*, 2006; 18 (1): 90.
46. Zhang G, Basti S, Jampol LM. Acquired trichomegaly and symptomatic external ocular changes in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors: case reports and a review of literature. *Cornea*; 2007; 26(7): 858-60.
47. Fluhr JW, Miteva M, Primavera G. Functional assessment of a skin care system in patients on chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007; 20(5): 253-9.
48. Fanti P.A., y col. Generalized psoriasis induced by topical treatment of actinic keratosis with imiquimod. *IJD*, 2006; 45(12): 1464-1465.
49. Pascual J y col.: Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *IJD* 45(12): 1471-1472; 2006.
50. Kuwano Y, y col. Heliotrope like eruption mimicking dermatomyositis in a patient treated with imatinib mesylate for chronic myeloid leukaemia. *IJD* 45(10): 1249-1250, 2006.
51. Diaz Fernandez I. Manipulación de citostáticos. 2006. *Medicina laboral.* <http://www.portalesmedicos.com/>
52. Fransman W. y col. Dermal Exposure to Chemotherapy Drugs Impairs Fertility in Nurses. *Epidemiology* 2007;18:112-119.
53. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer.*, 2008; 16(3): 267-273.
54. Burgin S., Perelman R. New Drugs, New Rashes: Update on Cutaneous Drug Reactions. *Advances in Dermatology*, 2005; 21: 279-302.
55. Sánchez-Muñoz A. M. García Tapiador R. Dueñas García A. L. y col. Dermatitis por radiación recall inducida por gemcitabina. *Oncología (Barc.)*, 2006; 29 (1): 55-57.

Educación Continua Autoevaluación*

Señale lo correcto:

1. La aparición de los efectos adversos de los antineoplásicos puede ser:

- a) inmediata
- b) precoz
- c) retardada
- d) tardía
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a y b

2. El efecto adverso más frecuente es:

- a) alopecia
- b) eritema multiforme
- c) urticaria
- d) mucositis

3. Pueden darse como efecto adverso de los antineoplásicos:

- a) esclerodermia-like
- b) hidradenitis ecrina
- c) hiperpigmentación cutánea
- d) hipertrichosis
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas c y d

4. La alopecia por antineoplásicos se caracteriza por:

- a) efluvio telogénico
- b) aparecer alrededor de los 10 días de la administración del fármaco
- c) ser reversible
- d) ser definitiva
- e) todas son correctas menos d
- f) todas son correctas menos a

5. Las reacciones de hipersensibilidad se presentan como:

- a) prurito
- b) edema
- c) eritema
- d) eritema multiforme
- e) todas son correctas

6. La/s alteración/es ungueales asociadas a la quimioterapia es/son:

- a) melanoniquia
- b) surcos de Beau
- c) onicomadesis
- d) hemorragia subungueal
- e) todas son correctas

7. Reacciones adversas menos frecuentes son:

- a) psoriasis
- b) dermatosis ampollar
- c) reacción liquenoide
- d) eritema heliotropo
- e) todas son correctas

8. A nivel oral puede observarse:

- a) edema
- b) atrofia mucosa
- c) infecciones
- d) xerostomía
- e) todas son correctas

9. Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico pueden originar:

- a) erupción folicular
- b) pustulosis generalizada
- c) eritema acral
- d) exantema
- e) todas son correctas

10. En los trabajadores que manipulan quimioterápicos pueden generarse:

- a) efectos tóxicos
- b) efectos irritativos
- c) reacciones alérgicas
- d) todas son correctas

* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO ANTERIOR

Antineoplásicos

Prof. Dr. M. A. Allevato

Act. Terap. Dermatol., 2008; 31: 6

- | | | | |
|----|---|-----|---|
| 1. | a | 6. | d |
| 2. | d | 7. | e |
| 3. | e | 8. | d |
| 4. | d | 9. | d |
| 5. | a | 10. | e |