

# Manifestaciones cutáneas provocadas por agentes quimioterápicos en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú

Cutaneous manifestations caused by chemotherapeutic agents in a hospital

Farah Novoa-Boza<sup>1</sup>, Carlos Farfán-Tello<sup>2</sup>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las manifestaciones cutáneas más frecuentes provocadas por los agentes quimioterápicos en pacientes oncológicos del Hospital Nacional Luis N. Sáenz. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes oncológicos en quimioterapia del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" Policía Nacional del Perú (HN.LNS.PNP) que desarrollaron lesiones cutáneas provocadas por dicho tratamiento durante el periodo Setiembre 2009 - Febrero 2010. **RESULTADOS:** Se incluyó en el estudio a 102 pacientes con manifestaciones cutáneas más frecuentes provocadas por los agentes quimioterápicos. Las manifestaciones más frecuentes fueron las alteraciones pilosas (88,2%), alteraciones ungueales (52,9%), alteraciones en la pigmentación (33,3%) y xerosis cutánea (27,5%). Otros diagnósticos de menor frecuencia fueron eritema acral (9 casos), dermatitis de recuerdo de la radiación (1 caso) y dermatitis por extravasación (1 caso). Dentro de las manifestaciones pilosas, la más frecuente fue la alopecia difusa en el 100%. En las alteraciones ungueales, la más frecuente fue la hiperpigmentación (83,3%) y en las alteraciones en la pigmentación la principal fue la hiperpigmentación palmoplantar (82,4%). Los agentes quimioterápicos que se asociaron significativamente con algún tipo de manifestación cutánea fueron los taxanos y platino (Chi cuadrado,  $p < 0,05$ ) **CONCLUSIÓN:** La alopecia difusa fue la manifestación cutánea más frecuente provocada por el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos del Hospital Nacional Luis N. Sáenz. Los tratamientos en base a taxanos y platino se asociaron significativamente a manifestaciones cutáneas en pelo/uñas y piel/uñas respectivamente.

**PALABRAS CLAVES:** Manifestaciones cutáneas, quimioterápicos.

DERMATOL PERU 2015; 25 (1): 6-15

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Describe the most common cutaneous manifestations caused by chemotherapy in cancer patients from the National Hospital Luis N. Saenz of the National Police of Peru. **MATERIAL AND METHODS:** descriptive and prospective study. All cancer patients on chemotherapy from the National Hospital were included in this study "Luis N. Sáenz" national police of Peru (HN.LNS.PNP) who developed skin lesions caused by such treatment during the period September 2009 - February 2010. **RESULTS:** in the study 102 patients with frequent cutaneous manifestations caused by chemotherapy were included. The most frequent manifestations were hairy alterations (88.2%), nail

(52.9%), alterations in pigmentation (33.3%) and skin xerosis (27.5%). Other less frequent diagnoses were Erythema acral (9 cases), dermatitis of memory of radiation (1 case) and drug induced extravasation (1 case). Inside the hairy manifestations, the most frequent was in 100% diffuse alopecia. In the ungueal alterations, the most frequent was the hyperpigmentation (83.3%) and alterations in pigmentation in the main was palmoplantar hyperpigmentation (82.4%). The chemotherapy agents that were significantly associated with some type of cutaneous manifestation were taxanes and Platinum (Chi-square,  $p < 0,05$ ). **CONCLUSION:** Diffuse alopecia was the most frequent cutaneous manifestation caused by chemotherapy in cancer patients from the National Hospital Luis N. Saenz. Treatments based on taxanes and Platinum is significantly associated with Cutaneous manifestations in hair/nail and skin/nails respectively.

**KEY WORDS:** Cutaneous manifestations, chemotherapeutic agents.

1. Dermatóloga. Práctica Privada.  
2. Oncólogo Clínico. Práctica Privada.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer, incluye en la actualidad diversos métodos terapéuticos como son la cirugía, radioterapia, quimioterapia y agentes biológicos; encaminados a conseguir un incremento de la supervivencia ya sea mediante el control de la enfermedad o la curación definitiva<sup>(1)</sup>. Los quimioterápicos son agentes que actúan sistémicamente provocando por ello efectos no deseados en el resto del organismo, siendo frecuente las alteraciones que se aprecian en piel y mucosas<sup>(2)</sup>.

La piel puede reaccionar de muchas formas a la quimioterapia, y muchos de los agentes quimioterápicos han sido vinculados a determinadas presentaciones clínicas. Se especula que la toxicidad dermatológica deriva de la acción antimetabólica de los fármacos o por reacciones de hipersensibilidad pero, lo cierto es que, la patogenia de la mayoría de estas reacciones cutáneas permanece aún desconocido. Aunque estas manifestaciones son excepcionalmente mortales, contribuyen significativamente a la morbilidad ocasionando problemas cosméticos y psicológicos en los pacientes<sup>(2)</sup>. El temprano reconocimiento y tratamiento de estas manifestaciones facilita un buen control de los síntomas, disminuyendo la morbilidad relacionada al tratamiento y evitándose en lo posible la suspensión del tratamiento quimioterápico<sup>(3)</sup>.

La tarea de evaluación de manifestaciones cutáneas en el paciente sometido a tratamiento quimioterápico puede ser todo un reto. Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas por los efectos adversos de la quimioterapia por ser la piel un tejido en constante recambio. Incluyen desde reacciones localizadas como mucositis, alopecia, alteraciones ungueales, reacciones por extravasación y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar hasta rash generalizado en el espectro de eritema multiforme y necrolisis epidérmica tóxica. Así en orden de frecuencia se describe que la alopecia y las alteraciones de las uñas constituyen las manifestaciones más comunes asociadas a la quimioterapia, 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.<sup>(4)</sup>

La reacción provocada por estos fármacos, tiene un curso temporal variable y puede ser inmediata, cuando se desarrolla en el transcurso de horas, precoz cuando aparece en días o semanas, retardada cuando se presenta a las semanas o meses del tratamiento y tardía cuando aparece después de meses e incluso años del tratamiento. Muchas

de estas reacciones son reversibles al suspender o disminuir la dosis de quimioterápico. Ciertas manifestaciones pueden ser tratadas o prevenidas permitiendo completar con éxito el tratamiento indicado, es así que se aplica la premedicación para prevenir reacciones de hipersensibilidad y el uso de colutorios profilácticos para prevenir la mucositis.<sup>(5)</sup>

En nuestro país, según los reportes estadísticos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) como de otras instituciones, los pacientes sometidos a quimioterapia representan un grupo importante, por lo que es necesario para los dermatólogos conocer adecuadamente los diversos efectos cutáneos provocados por los agentes quimioterápicos; de este modo, integrarse al equipo de trabajo multidisciplinario requerido en el tratamiento del cáncer, brindando su aporte en las evaluaciones y medidas terapéuticas adecuadas que posibiliten la continuidad del tratamiento en forma segura.<sup>(6-8)</sup>

El objetivo del presente estudio fue describir las manifestaciones cutáneas más frecuentes provocadas por los agentes quimioterápicos en pacientes oncológicos del Hospital Nacional Luis N. Sáenz.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional longitudinal, en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" de la Policía Nacional del Perú durante 6 meses (Setiembre 2009- Febrero 2010). Se incluyó en el estudio a los pacientes sometidos a quimioterapia que desarrollaron lesiones cutáneas durante el periodo de estudio, previo consentimiento informado. Se excluyó a los pacientes que no desearon participar en el estudio, a quienes desarrollaron lesiones cutáneas provocadas por tratamientos concomitantes a la quimioterapia, lesiones cutáneas de etiología infecciosa y lesiones cutáneas que correspondieron a exacerbación de dermatosis subyacentes ya diagnosticadas.

Si el paciente cumplía con los criterios de inclusión, se procedía a la recolección de datos y al registro fotográfico correspondiente. Se realizó biopsia cutánea en los casos que requirieron confirmación histopatológica y si la condición del paciente lo permitía. El diagnóstico se informaba a los médicos oncólogos, decidiendo en forma conjunta los casos que ameritaban disminuir o suspender la dosis del quimioterápico. Se realizó el seguimiento dermatológico y fotográfico mediante reevaluaciones a las 2 y 4 semanas, dependiendo del grado y tipo afección cutánea provocada por el tratamiento. Para esto se diseñó un instrumento de recolección de datos que fue validado en una prueba piloto.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0 para Windows. Se usó la prueba Chi-

cuadrado de Pearson para evaluar la asociación entre los agentes quimioterápicos y las localizaciones de las lesiones cutáneas desarrolladas. Se empleó, la prueba exacta de Fisher, como alternativa, cuando el valor esperado fue menor que cinco. Se determinó la significancia estadística con valor  $p < 0.05$ . Para las variables cuantitativas se obtuvo la media y mediana, mientras que para las variables cualitativas se obtuvo porcentajes.

## RESULTADOS

Participaron del estudio 102 pacientes. El 61,8% correspondió al sexo femenino y el 38,2% al sexo masculino. La edad promedio fue 58,3 años, situándose la mayor frecuencia entre los 41 y 70 años de edad el (83,3%). La mayor frecuencia recibía tratamiento por cáncer ginecológico (48,0%), de los cuales el 67,3 % correspondió

a cáncer de mama. Las neoplasias en el sistema digestivo fueron las segundas en frecuencia representando el 14,7% de los casos (Tabla 1). El 15,7% de los pacientes, recibía radioterapia concomitante a la quimioterapia.

Los agentes quimioterápicos fueron agrupados de acuerdo a su estructura química o mecanismo de acción. El 69,6% de casos recibían tratamiento con taxanos solo o asociado, el 41,2% tuvo terapia en base a platino y el 13,7% de ellos con antraciclinas (Tabla 2).

Los agentes quimioterápicos produjeron alteraciones pilosas (41,5%), de las uñas (24,8%), de la pigmentación (15,7%), de la hidratación (12,9%), erupciones (4,6%) y reacciones por extravasación (0,5%). La manifestación más frecuente, de manera aislada o en conjunto con otras fue la alopecia (88.2%) con un promedio de 15,4 días para su aparición desde el inicio de la primera sesión de quimioterapia, constituyendo ésta la manifestación que más tempranamente se presenta. Las alteraciones ungueales se expresaron en promedio a los 41,9 días tras empezar la quimioterapia; dentro de este grupo, la discromía fue el diagnóstico más común (83,3%). La alteración de la pigmentación más frecuente fue la hiperpigmentación palmoplantar la cual se presentó en el 82,4% de casos. Otros diagnósticos fueron la xerosis, erupciones y reacciones por extravasación (27,5%, 9,8% y 1,0%; respectivamente). Solo un caso, requirió biopsia para definir el diagnóstico de la lesión cutánea.

Según la localización de las manifestaciones cutáneas en piel, pelo y uñas, el 88,2% tuvo afección solo en pelo aisladamente o asociado a otra localización, 65.7% presentó manifestaciones en piel y en el 52% se presentó en las uñas.

De otro lado, se realizaron pruebas de asociación entre la localización de las manifestaciones cutáneas y cada uno de los grupos quimioterápicos que recibían los pacientes al momento del diagnóstico dermatológico, los cuales en su mayoría fueron terapias basadas en taxanos, antraciclinas o platino (Tabla 4).

**Tabla 1.** Diagnóstico oncológico en pacientes con manifestaciones cutáneas provocadas por los agentes quimioterápicos del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz".

Localización de neoplasia	Frecuencia	(%)
<b>Ginecológica</b>	<b>49</b>	<b>48,0</b>
Mama	33	67,3
Ovario	9	18,4
Cérvix	4	8,2
Vulva	2	4,1
Placenta	1	2,0
<b>Sistema digestivo</b>	<b>15</b>	<b>14,7</b>
Gástrico	4	26,7
Colon	4	26,7
Hepático	3	20,0
Recto	2	13,3
Vesícula biliar	2	13,3
<b>Urológicos</b>	<b>13</b>	<b>12,7</b>
Próstata	13	100,0
<b>Sistema respiratorio</b>	<b>9</b>	<b>8,8</b>
Pulmón	9	100,0
<b>Sistema hematológico</b>	<b>7</b>	<b>6,9</b>
Linfoma no Hodgkin	7	100,0
<b>Tejidos Blandos</b>	<b>4</b>	<b>3,9</b>
Sarcoma de partes blandas	2	50,0
Liposarcoma mixoide	1	25,0
Histiocitoma fibroso maligno	1	25,0
<b>Piel</b>	<b>3</b>	<b>2,9</b>
Melanoma maligno	3	100,0
<b>Sistema nervioso</b>	<b>2</b>	<b>2,0</b>
Cerebro	2	100,0

**Tabla 2.** Agentes quimioterápicos asociados a manifestaciones cutáneas en pacientes oncológicos del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz".

Agente quimioterápico	Frecuencia	%
Taxanos	38	37,3
Taxanos + platino	30	29,4
Platino	12	11,8
Antraciclinas	11	10,8
Taxanos + antraciclinas	3	2,9
Otros	8	7,8
Total	102	100,0

**Tabla 3.** Tipos de manifestaciones cutáneas diagnosticadas en pacientes con tratamiento quimioterápico en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz.

Tipo de manifestación cutánea	Frecuencia		Tiempo hasta la aparición de la lesión cutánea (días)		
	n	(%)	Promedio	Mediana	
	102	100.0	20.1	14	
<b>Alteraciones pilosas</b>	90	88.2	15.4	14	
Alopecia	90	100.0	15.4	14	
<b>Alteraciones ungueales</b>	54	52.9	41.9	30	
Discromía	45	83.3	43.6	30	
Líneas de Beau	3	5.6	30.0	30	
Estricción longitudinal	6	11.1	35.0	30	
<b>Alteraciones pigmentación</b>	34	33.3	39.8	30	
Hiperpigmentación palmoplantar	28	82.4	37.2	30	
Hiperpigmentación difusa	6	17.6	52.0	45	
<b>Alteraciones hidratación</b>	28	27.5	20.4	21	
Xerosis	28	100.0	20.4	21	
<b>Erupciones</b>	10	9.8	46.0	22	
	Grado 1	6	60.0	39.3	14
	Grado 2	2	20.0	90.0	90
	Grado 3	1	10.0	30.0	30
	Grado 4	0	0	0	0
Eritema acral (n=9, 8.8%)					
Dermatitis de recuerdo de la radiación*	1	10.0	14.0	14	
<b>Reacciones por extravasación</b>	1	1.0	1.0	1	
Dermatitis por extravasación	1	100.0	1.0	1	

\*Diagnóstico definido por biopsia.

**Tabla 4.** Asociación entre localización de manifestación cutánea y agentes quimioterápicos en pacientes oncológicos del Hospital Nacional Luis N. Sáenz.

Agente quimioterápico según localización	Sí	No	Total	Valor p
<b>Taxanos</b>				
Pelo	70 (98,6%)	20 (64,5%)	90 (88,2%)	<0,001
Piel	43 (60,6%)	24 (77,4%)	67 (65,7%)	0,099
Uñas	42 (59,2%)	11 (35,5%)	53 (52,0%)	0,028
Piel, pelo y uñas	71 (69,6%)	31 (30,4%)	102 (100,0%)	
<b>Antraciclina</b>				
Pelo	14 (100,0%)	76 (86,4%)	90 (88,2%)	0,210
Piel	8 (57,1%)	59 (67,0%)	67 (65,7%)	0,548
Uñas	10 (71,4%)	43 (48,9%)	53 (52,0%)	0,116
Piel, pelo y uñas	14 (13,7%)	88 (83,6%)	102 (100,0%)	
<b>Platino</b>				
Pelo	36 (85,7%)	54 (90,0%)	90 (88,2%)	0,545
Piel	33 (78,6%)	34 (56,7%)	67 (65,7%)	0,022
Uñas	9 (21,4%)	44 (73,3%)	53 (52,0%)	<0,001
Piel, pelo y uñas	42 (41,2%)	60 (58,8)	102 (100,0%)	

El tratamiento con taxanos se asoció significativamente con afecciones localizadas en pelo (Prueba exacta de Fisher,  $p < 0,001$ ). El 98,6% de los pacientes que recibieron tratamiento con taxanos (solo o asociado a otro agente quimioterápico) desarrollaron manifestaciones cutáneas en el pelo versus un 64,5% de pacientes en tratamiento con otros agentes quimioterápicos que desarrollaron manifestaciones en esta misma localización. En forma similar, el tratamiento con taxanos se asoció significativamente con alteraciones localizadas en las uñas (Prueba Chi-cuadrado de Pearson,  $p = 0,028$ ), diagnosticándose en el 59,2% de los pacientes tratados con taxanos versus un 35,5% de pacientes tratados con otros agentes quimioterápicos. No obstante, el tratamiento con taxanos no se asoció significativamente con el diagnóstico de manifestaciones localizadas en la piel (Prueba Chi-cuadrado de Pearson,  $p = 0,099$ ). El tratamiento con antraciclina no se asoció significativamente a manifestaciones en el pelo, piel o uñas.

El tratamiento con platino se asoció significativamente con manifestaciones en la piel (Prueba Chi-cuadrado de Pearson,  $p = 0,022$ ). El 78,6% de los pacientes que recibieron



**Figura 1.** Manifestaciones cutáneas diagnosticadas en pacientes con tratamiento quimioterápico en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz. 1a) Alopecia. 1b) Líneas Beau. 1c y 1d) Hiperpigmentación palmoplantar.

tratamiento con platino (solo asociado a otro agente quimioterápico) desarrollaron manifestaciones cutáneas en la piel versus un 56,7% de pacientes en tratamiento con otros agentes quimioterápicos. De la misma manera, el tratamiento con platino se asoció a menor frecuencia de manifestaciones en las uñas (Prueba Chi-cuadrado de Pearson,  $p < 0,001$ ), diagnosticándose estas alteraciones en el 21,4% de los pacientes tratados con platino versus un 73,3% de pacientes tratados con otros agentes quimioterápicos. El tratamiento con platino no se asoció significativamente con el diagnóstico de manifestaciones localizadas en el pelo (Prueba exacta de Fisher,  $p = 0,545$ ).

En los controles realizados a las 2 y 4 semanas, se observó que entre los pacientes con manifestaciones en piel, el 11,9% tuvo una evolución favorable a la segunda semana después del diagnóstico y 55,2% a la cuarta semana. Los pacientes con manifestaciones en pelo y uñas tuvieron una evolución estacionaria en las semanas 2 y 4.

## DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, se ha logrado grandes avances en el desarrollo de agentes quimioterápicos y moleculares específicos para el tratamiento del cáncer, los cuales han permitido mejoras sin precedentes en la supervivencia y



**Figura 2.** Manifestaciones cutáneas diagnosticadas en pacientes con tratamiento quimioterápico en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz. 2a) Eritema acral grado 3. 2b) Dermatitis del recuerdo de la radiación. 2c) Dermatitis del recuerdo de la radiación.

calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aunado al beneficio se encuentran los efectos no deseados ocasionados por los mismos. A pesar del gran número de pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia, los mecanismos de la mayoría de las reacciones cutáneas siguen siendo especulativos y solo existen pequeñas series de casos que abordan el tema.

Según Bronner y Hood<sup>(9)</sup> los efectos más comunes relacionados a la quimioterapia son la alopecia, estomatitis e hiperpigmentación, y los de menor frecuencia la dermatitis de recuerdo de la radiación, la fotosensibilidad, las reacciones de hipersensibilidad y las flebitis. Haas

Hackbarth<sup>(10)</sup> realizó un estudio prospectivo en el que las manifestaciones en piel y anexos más frecuentes de una población de 91 pacientes fueron la alopecia, alteraciones ungueales y eritema acral. Según datos del presente estudio, las manifestaciones más frecuentes fueron las alteraciones pilosas, seguidas de las alteraciones ungueales, alteraciones en la pigmentación y cambios de hidratación lo cual coincide de forma parcial con lo obtenido Bronner y Hood y tiene mayor coincidencia con lo obtenido por Haas Hackbarth.

Con respecto a las alteraciones pilosas, el 100% de ellas correspondió a la alopecia, constituyendo la manifestación cutánea más frecuente provocada por el tratamiento

quimioterápico, tal como se describe en la literatura<sup>(11,12)</sup>. El tiempo promedio entre el primer ciclo de la quimioterapia y la presentación de la alopecia fue de 15.4 días, semejante a los resultados de diversas revisiones<sup>(12, 13)</sup>. La mayoría de los pacientes que presentan alopecia provocada por quimioterapia preservan alrededor del 10% de volumen capilar<sup>(14, 15)</sup>, sin embargo no fue posible evidenciar este hallazgo en vista que la mayoría de nuestros pacientes optaban por raparse el cuero cabelludo.

La pérdida de pelo así como su cambio de textura o color en otras partes del cuerpo no fue un cambio notorio referido por nuestros pacientes, esto debido a que en el cuero cabelludo el pelo tiene una mayor velocidad de recambio de matriz que otras zonas pilosas como cejas, pestañas, axilas y el vello púbico donde el pelo es de lento crecimiento y por lo tanto existe menor afectación<sup>(16)</sup>. La intensidad de la alopecia se relaciona con el tipo de agente, dosis y duración del tratamiento siendo más intensa en pacientes sometidos a dosis altas y poliquimioterapia<sup>(14)</sup>.

Los agentes quimioterápicos más comúnmente asociados con alopecia fueron los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y las antraciclina (doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona)<sup>(17)</sup>. En nuestro estudio sólo el tratamiento con taxanos se asoció significativamente con manifestaciones localizadas en el pelo.

La alopecia provocada por quimioterápicos revierte tras la suspensión de dichos agentes. El minoxidil tópico es el único agente del que se dispone de experiencia clínica, en reducir o acortar la duración de la alopecia más no la previene<sup>(18)</sup>. Ante la falta de eficacia de las distintas alternativas farmacológicas y físicas, la mayoría de pacientes suele optar por el uso de pañoletas o pelucas, tal como se observó en nuestra población estudiada.

Las alteraciones ungueales constituyeron la segunda manifestación más frecuente provocada por los agentes quimioterápicos en nuestro estudio, presentándose en el 52,9%. En estos pacientes, observamos discromía del tipo hiperpigmentación, seguida de estriación longitudinal y líneas de Beau. Chiewchanvit<sup>(19)</sup> en un estudio de 74 pacientes en tratamiento quimioterápico encontraron hiperpigmentación ungueal en el 19% y bandas blancas transversales ungueales (líneas de Mees) en el 23% de pacientes.

Según Paus<sup>(20)</sup>, los agentes quimioterápicos son la causa más frecuente de cambios en las uñas inducidas por fármacos. La continua división de las células en la matriz ungueal es fácilmente afectada por la actividad antimitótica de estas drogas. Se describe que estas alteraciones, clínicamente, aparecen a las 4-8 semanas tras el inicio de la

administración del quimioterápico<sup>(14)</sup>, semejante al tiempo hallado en nuestros resultados (promedio de 6 semanas y mediana 30 días).

La fisiopatología exacta de la toxicidad ungueal se desconoce. Pero, se cree que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos en la matriz ungueal que inducen la activación de melanocitos. Las líneas de Beau y las estriaciones longitudinales son secundarias a la afección en la matriz ungueal, originando en el primer caso un adelgazamiento focal de la lámina ungueal<sup>(21)</sup>.

Los taxanos y las antraciclina son los agentes quimioterápicos que están principalmente relacionados a los cambios ungueales<sup>(22)</sup>. En nuestro estudio los tratamientos con taxanos y platino fueron los que se asociaron significativamente con las manifestaciones cutáneas localizadas en las uñas. También se han relacionado como responsables de toxicidad ungueal a los alcaloides de la vinca, análogos de la pirimidina y análogos del ácido fólico<sup>(17)</sup>.

Aunque estos cambios no comprometen la vida, tienen impacto negativo en el ámbito cosmético. Aunque no existe un tratamiento específico, en la mayoría de los casos estas alteraciones son transitorias, desapareciendo progresivamente al retirarse el fármaco, lo que se informó a nuestros pacientes afectados, quienes solo estuvieron en observación hasta el término del estudio. Actualmente se está estudiando la eficacia de usar, durante la aplicación del fármaco, guantes congelados, que causarían vasoconstricción y reducirían la cantidad de fármaco que llega a los componentes ungueales<sup>(23)</sup>. No observamos casos de onicomadesis, onicolisis, hemorragia subungueal, paroniquia o líneas transversales blancas que se han reportado en otros estudios<sup>(19)</sup>. En general la magnitud del daño ungueal depende de la cantidad de droga administrada y no hay medidas preventivas<sup>(4)</sup>.

Las alteraciones de la pigmentación observadas en la tercera parte de los pacientes estuvieron constituidas por la hiperpigmentación palmoplantar y difusa. En el estudio de Chiewchanvit<sup>(19)</sup> se presentó hiperpigmentación el 52.2% de pacientes, describiendo dos patrones: el difuso y el localizado en áreas de irritación (rascado o zonas de flebitis), encontrándose una asociación significativa con la bleomicina. Ninguno de los pacientes que ingresaron a nuestro estudio recibió tratamiento con bleomicina por lo que no se pudo evaluar dicha asociación. Sin embargo, se observó que el tratamiento con platino se asoció significativamente con este diagnóstico, que es corroborado en otras investigaciones<sup>(24, 25)</sup> donde se encuentra asociación entre la hiperpigmentación y el uso de cisplatino e

ifosfamida. La ciclofosfamida y el busulfán se asocian a formas generalizadas<sup>(4, 26)</sup>.

El tiempo promedio desde iniciada la quimioterapia hasta evidenciar algún tipo de hiperpigmentación en la piel fue de 39.8 días (5- 6 semanas) y mediana de 30 días. La hiperpigmentación revierte progresivamente luego de suspenderse el fármaco, lo cual genera angustia en algunos pacientes. Si se repite la exposición se puede inducir una reacción de record<sup>o(2)</sup>. En nuestros pacientes se informó la reversibilidad de esta afección y se consideró indicar el uso de fotoprotectores.

La xerosis, es uno de los efectos observados en los pacientes con quimioterapia, pero que no siempre se valora adecuadamente, debido a las múltiples urgencias y complicaciones que coexisten en el mismo. En este sentido, es que Fluhr realizó un trabajo sobre la evaluación funcional de un sistema de cuidado de la piel en pacientes sometidos a quimioterapia<sup>(27)</sup>. En 27.4% de nuestros pacientes presentaron este tipo de alteración cutánea y el tiempo promedio entre el primer ciclo de la quimioterapia y su aparición fue de 20.4 días (mediana 21 días), dato que no ha sido registrado en ninguno de los estudios revisados<sup>(2, 13, 19)</sup>

Gauthier<sup>(28)</sup> describió que la xerosis puede relacionarse con la acción antiproliferativa y citostática de los fármacos en la epidermis, particularmente en la capa basal, la lámina basal y las microfibrillas de la dermis papilar. El tratamiento es la hidratación adecuada con emolientes y uso de jabones suaves<sup>(4)</sup> que fue la indicación dada a nuestros pacientes. Con respecto a la evolución, se apreció una mejoría evidente tras cuatro semanas de tratamiento en el 100% de pacientes, tiempo aproximado al estudio de Fluhr y cols<sup>(27)</sup> donde concluyen que el uso regular y concomitante de emolientes en pacientes en quimioterapia mejoran la xerosis provocada por dichos agentes.

El eritema acral es una reacción cutánea relativamente frecuente producida por diferentes agentes quimioterápicos, también llamada eritrodisestesia palmoplantar o síndrome pie-mano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el eritema acral en 4 grados<sup>(29)</sup>: el grado 1 se caracteriza por disestesias/parestesias y punzadas palmoplantares, el grado 2 se manifiesta con molestias al caminar o coger objetos y la presencia de eritema o edema palmoplantar sin dolor. El grado 3 se presenta como edema y eritema dolorosos, además de eritema y edema periungueales. El grado 4 se caracteriza por descamación, ampollas, ulceración y dolor intenso.

En nuestro estudio tuvimos 9 casos (8.8%) del total de pacientes y de acuerdo a la clasificación de la OMS, dos

tercios de ellos correspondieron al grado 1 y ninguno desarrolló eritema acral de grado 4. La incidencia del eritema acral ha sido calculada en algunas series de casos entre el 6 y 64 % de los pacientes con diferentes regímenes quimioterápicos siendo, casi en el 80% de los casos, formas leves de reacción, es decir grados 1 y 2<sup>(30, 31)</sup>, datos que se también se corroboran en nuestra población. Hueso<sup>(29)</sup> reportó una incidencia del eritema acral del 2,01 % (44 casos de una población de 2,186), concluyendo en su estudio que es la reacción cutánea por quimioterapia más frecuente después de la alopecia a diferencia de los resultados obtenidos en nuestra investigación.

El eritema acral suele iniciarse 24-48 horas después de la administración de la quimioterapia y se mantiene mientras dure el tratamiento, resolviéndose a las dos semanas de finalizarlo y repitiéndose tras nuevos ciclos. En cuanto al resultado del tiempo promedio de aparición del eritema acral desde el inicio de la quimioterapia (39.3 días en el de primer grado, 90 días para el segundo grado y 30 días para el de tercer grado), éstos son muy prolongados y quizá se deba a que los pacientes respondieron por el tiempo total que venían presentando este problema y no el tiempo transcurrido entre el nuevo episodio o reaparición durante el último ciclo de quimioterapia recibida.

Se desconoce el mecanismo patogénico del eritema acral y la razón de su distribución típica<sup>(32)</sup>. Los hallazgos histológicos son inespecíficos y varían según la intensidad de las lesiones<sup>(14)</sup>, no siendo indispensable realizar la biopsia ante cuadros clínicos evidentes como sucedió en nuestros pacientes.

Según Remlinger<sup>(5)</sup>, los fármacos relacionados con mayor frecuencia al eritema acral son la citarabina, clorhidrato de doxorubicina, doxorubicina liposomal, el 5-fluorouracilo y docetaxel. Hueso<sup>(29)</sup> encontró que el eritema acral se relacionó significativamente con el 5-Fluorouracilo en infusión continua y con la doxorubicina liposomal. Así mismo, se encontró relación con docetaxel, paclitaxel, gemcitabina y citarabina.

Chiewchanvit y cols<sup>(19)</sup>, reportaron un solo caso de eritema acral en un paciente, que recibió fluorouracilo, doxorubicina y mitomicina. Nuestros resultados revelan que hubo asociación significativa con el uso de platinos y el eritema acral. Aunque es preciso señalar, que estos pacientes afectados recibían poliquimioterapia por lo que también se les administraba gemcitabina, capecitabina, paclitaxel o doxorubicina según correspondía con su diagnóstico oncológico. Este hecho puede haber influido en mayor o menor medida a desarrollar el eritema acral. La intensidad del eritema acral es proporcional a la



dosis administrada y la duración de infusión del fármaco administrado, por lo que esta toxicidad se considera limitante de dosis de la quimioterapia<sup>(14)</sup>. La paciente que desarrolló eritema acral grado 3, tenía diagnóstico cáncer de mama estadio clínico IIIB y recibía quimioterapia basada en platinos (carboplatino) y taxanos (paclitaxel). En la serie de 44 casos, de Hueso<sup>(29)</sup>, esta afección provocó la reducción de dosis o retirada del tratamiento citostático en el 29,5% de los pacientes, hecho que no fue observado en nuestros casos. La reducción de la dosis, la prolongación del intervalo de administración del fármaco y, en última instancia, la retirada del fármaco son las únicas medidas terapéuticas que se han demostrado eficaces.<sup>(4)</sup>

Como estrategias preventivas, se recomienda el enfriamiento de las manos y los pies durante la administración de la quimioterapia. Además, reposar y cuidar las heridas para prevenir infecciones una vez que se inicia el cuadro, la elevación de las extremidades para reducir el edema, las compresas frías seguidos de emolientes y antibióticos tópicos acompañados de analgésicos para el dolor<sup>(33)</sup>. Los corticoides tópicos potentes se han utilizado y tienen mejor resultado si se aplican conjuntamente con el frío local y los emolientes<sup>(29)</sup>. En nuestro caso que presentó eritema acral grado 3, las indicaciones fueron reposo y elevación del miembro afectado, medios físicos (compresas de agua fría), emolientes, corticoides tópicos y analgésicos orales, evolucionando en la segunda y cuarta semana de control favorablemente, sin tener que llegar a suspender o reducir la quimioterapia lo cual se llegó a considerar como alternativa.

La dermatitis de recuerdo de la radiación se caracteriza por la aparición, tras el inicio de la quimioterapia, de una reacción inflamatoria que se limita a una zona que previamente ha sido expuesta a radiación<sup>(4)</sup>. El desarrollo de la dermatitis por radiación se produce a las semanas o inclusive años después de la radioterapia o quimioterapia (especialmente doxorubicina)<sup>(16)</sup>. Las manifestaciones dermatológicas pueden incluir erupciones papulares de fondo eritematoso, vesículas, descamación hasta necrosis de las áreas afectadas. Este cuadro se desencadena tras la exposición a taxanos y antraciclinas; gemcitabina, capecitabina, vinblastina, bleomicina, oxaliplatino, etopósido, hidroxiurea<sup>(2)</sup>.

En nuestra población, de 19 pacientes que habían recibido radioterapia previa y 16 pacientes que recibían radioterapia concomitante a la quimioterapia, se observó un solo caso de dermatitis de recuerdo de la radiación. La paciente afectada diagnosticada de cáncer de mama, fue mastectomizada y había recibido radioterapia 3 meses previos al inicio de quimioterapia en base a taxanos, presentando erupción

popular eritematosa en la región irradiada tras dos semanas de inicio de quimioterapia. El diagnóstico se determinó mediante estudio histopatológico. Chiewchanvit<sup>(19)</sup> encontró que de 17 pacientes con antecedentes de radioterapia y actualmente en quimioterapia, en ninguno se presentó este tipo de reacción.

Normalmente estas lesiones se resuelven de forma espontánea en horas a semanas. No existe un tratamiento específico, se debe suspender el fármaco desencadenante y se indica corticoides tópicos o sistémicos, según la intensidad clínica de la reacción<sup>(34, 35)</sup>. Nuestra paciente fue tratada con corticoides tópicos evolucionando favorablemente a la 4 semana con remisión total de lesiones.

En nuestro estudio se reportó 1 caso (0.9%) de dermatitis por extravasación, semejante a lo descrito por Chiewchanvit. Esta incidencia varía en otros estudios alrededor de 0,1 a 6%<sup>(36)</sup>. La gravedad del cuadro está relacionada con el tipo de quimioterápico, la cantidad y concentración administrada<sup>(37)</sup>.

La adopción de medidas preventivas es muy importante, se recomienda el uso de vías centrales para administrar agentes irritantes y vesicantes. La terapia local, incluye el enfriamiento con paquetes de hielo (baños de agua tibia en caso de alcaloides de la vinca)<sup>(38)</sup>. En nuestro estudio tuvimos el caso de extravasación por ifosfamida, un agente alquilante considerado irritante<sup>(2)</sup> que evolucionó favorablemente tras uso de corticoides y regenerador epitelial.

En general, al evaluar la extensión de las manifestaciones cutáneas por quimioterápicos; un 72.3% de pacientes refirió alteraciones en más de una área corporal (piel, pelo y/o uñas) lo que se denominó como múltiple y el 27.7% tuvo afección localizada. No hubo manifestaciones de tipo generalizada. Wyatt<sup>(39)</sup>, concluyó que la toxicidad cutánea relacionada a la quimioterapia abarca desde la toxicidad local hasta rash generalizado y el temprano reconocimiento y tratamiento de estas reacciones facilita un buen control de los síntomas.

En conclusión, la alopecia difusa fue la manifestación cutánea más frecuente provocada por el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos del Hospital Nacional Luis N. Sáenz. Los tratamientos en base a taxanos y platino se asociaron significativamente a manifestaciones cutáneas en pelo/uñas y piel/uñas respectivamente. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la toxicidad facilitan el control de los síntomas, evita la morbilidad relacionada con el tratamiento y permite continuar con la terapia oncológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar J. Quimioterapia Antineoplásica. *Biocáncer* 2004;1-23
2. Sanborn R, Sauer D. Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatol Clin* 2008;26:103-19.
3. Lyseng-Williamson K, Johnson C. The recognition and appropriate management of cutaneous reactions to chemotherapy is an important component of patient care. *Drugs Ther Perspect* 2007;23(1):19-22.
4. Allevato MA. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act Terap Dermatol* 2008;31:78-90.
5. Remlinger K. Cutaneous Reactions to Chemotherapy Drugs. *Arch Dermatol*. 2003;139:77-81.
6. Oficina de Estadística e Informática del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Resumen de Indicadores de Salud 1998 a 2008. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/intranet/Resumen%20Indicadores%20-%20anual.htm>
7. Coalición Multisectorial "Perú contra el Cáncer". Plan Nacional para el Fortalecimiento de la Prevención y Control del Cáncer en el Perú. Lima; 2006.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Plan Operativo Institucional 2005. Ministerio de Salud. Perú
9. Bronner AK, Hood AF Cutaneous complications of chemotherapeutic agents *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(5):645-63
10. Hass Hackbarth N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. *Supportive Care in Cancer* 2008;16:267-73
11. Sussner WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 367-97.
12. Hussein A. Chemotherapy-induced alopecia: new developments *South Med J* 1993; 86:489-96.
13. Koppel R, Boh E. Cutaneous Reactions to Chemotherapeutic Agents *Am J Med Sci* 2001; 321(5):327-35.
14. Fuente M, Canosa L Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia *Piel*. 2009; 24 (7):368-79
15. Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995; 4:149-56.
16. Alley E, Green R Cutaneous toxicities of cancer therapy *Current Opinion in Oncology* 2002; 14:212-16
17. Hinds G, Valencia T Malignancy and Cancer Treatment-Related Hair and Nail Changes *Dermatol Clin* 2008; 26:59-68
18. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004; 150:186-94.
19. 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: 508-14.
20. Paus R, Peker S. Biology of hair and nails. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1st edition: Mosby 2003. p. 1007-32.
21. Abou Y, Matta-Muallen M, Shanseddine A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J*. 2003; 9:15-18
22. Tan E. Skin toxicity of chemotherapy drugs *New Zealand Dermatological Society Incorporated* 2007 <http://www.dermnetnz.org/reactions/chemotherapy-toxicity.html>
23. Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaude M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4424-9
24. Yule SM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide-induced hyperpigmentation *Cancer* 1994; 73: 240-1.
25. Lamki ZA, Pearson P, Jaffe N. Localized cisplatin hyperpigmentation induced by pressure *Cancer* 1996; 77: 1578-81.
26. Del Pozo-Losada J, García-Silva J, Fonseca-Capdevila. Fenómenos de recuerdo en dermatología *Piel*. 2005; 20:518-23.
27. Fluhr V, Miteva M, Primavera G. Functional Assessment of a Skin Care System in Patients on Chemotherapy *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:253-9
28. Gauthier O, Gauthier JP, Bret-Dibat C. Atrophie cutanée au cours de traitements prolongés par hydroxyurée. *Ann Dermatol Venerol*. 1996; 123:727-31.
29. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E., Botella-Estrada R., Requena C. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99:281-90
30. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:225-34
31. Demircay Z, Gurbuz O, Alpdogan TB Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 593-8.
32. Fitzpatrick JE. New histopathologic findings in drug eruptions. *Dermatol Clin* 1992; 10:19-36.
33. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006; 12:131-41.
34. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis *Radiother Oncol* 2001; 59:237-245.
35. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Histopathologic features seen with radiation recall or enhancement eruptions. *J Cutan Med Surg* 2002; 6:535-40.
36. Heckler F. Current thoughts on extravasation injuries *Clin Plast Surg* 1989; 16: 557-67.
37. Bertelli G, Gozza A, Forno GB. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2851-5.
38. Llop JC, Mateu J, Llorente A. Extravasación de fármacos citostáticos: diagnóstico, evolución y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:105-9.
39. Wyatt Angela J; Leonard Gregory D; Sachs Dana L; Cutaneous reactions to chemotherapy and their management *Am J Clin Dermatol* 2006, 7(1):45-63

Correspondencia: Dra. Farah Novoa Boza  
farahnova@hotmail.com

Recibido: 15-10-2014  
Aceptado: 20-02-2015