



“Grupo de Trabajo Oncología- AP Costa de la Muerte”.

## Modulo 2

### Efectos secundarios dermatológicos

Autores: Dr. L. M. Antón Aparicio e Dr. J. del Pozo Losada

## INTRODUCCIÓN

Un gran número das reaccións adversas secundarias aos citostáticos acontecen naqueles tecidos cunha alta velocidade de proliferación como son as mucosas, a pel, o cabelo e as uñas. Aínda que as complicacións que sobre estes tecidos poidan aparecer non entrañan un risco de morte inminente, condicionan no enfermo unha gran sintomatoloxía, unha alteración notable da súa calidade de vida e nalgunhas ocasións obriga atrasos na administración da quimioterapia cunha redución da intensidade da dose e unha perda de efecto terapéutico.

Os efectos secundarios sobre a pel máis frecuentes son: a alopecia, os efectos tóxicos cutáneos e a reaccións de hipersensibilidade.

A incidencia de toxicidade cutánea é variable. Algúns dos efectos adversos como son a alopecia e a estomatite encóntranse en íntima relación coa dose de quimioterapia, pero outros como o eritema ou a hiperpigmentación teñen un risco de aparición impredecible.

A avaliación dun enfermo que presenta un rash en curso de quimioterapia é complexa debido a que o paciente recibe de forma simultánea diversos fármacos, padece certo grao de inmunosupresión e é portador dunha neoplasia. É recomendable efectuar un listado de todos os medicamentos concomitantes. Por outra parte, é importante a cronoloxía da aparición das lesións cutáneas e o patrón destas. As reaccións de hipersensibilidade adoitan iniciarse no madeiro e esténdense de forma simétrica cara ás extremidades. En distintas ocasións é necesario efectuar unha biopsia de pel e cultivo para descartar a presenza dun proceso infeccioso.

Unha vez se identificou o fármaco débese avaliar a necesidade da continuación da pauta de quimioterapia. En xeral pódese intentar a reintrodución do fármaco se o efecto adverso cutáneo non foi grave, coa excepción da aparición dunha eritrodermia exfoliativa, ou ben a instauración dunha síndrome de Stevens-Jhonson ou unha necrolisis epidérmica.

### 1. Alopecia

A alopecia asociada coa quimioterapia está en relación directa co efecto citotóxico que exercen os fármacos (depende da dose e o fármaco) nas células cunha alta capacidade proliferativa, e no caso do cabelo nas células da matriz deste. Os fármacos antineoplásicos producen unha inhibición da mitose e unha alteración de gran parte de procesos metabólicos na matriz capilar. Como resultado diso prodúcese un fallo en produción de cabelo, formándose en menor cantidade e de peor calidade que leva consigo a caída progresiva deste.

A perda de cabelo adoita ser percibida tras 8-14 días da administración da quimioterapia e é incompleta, pero a medida que transcorre o tempo e se repiten os ciclos de tratamento establécese unha alopecia máis completa.

Nalgunhas ocasións é posible observar un recrecemento do cabelo cando o intervalo entre os ciclos é prolongado. Por razóns non de todo ben coñecidas o recrecemento do cabelo acostuma a asociarse cun cambio na cor e a textura.

Os folículos pilosos localizados fóra do coiro cabeludo como as cellas, a pestana, as axilas e a pube adoitan ser máis resistentes ao efecto dos citostáticos e prodúcese unha menor caída do pelo destas localizacións; a razón diso é porque teñen un menor número de células en fase anagénica.

## **2. Efectos tóxicos cutáneos.**

Os citostáticos poden producir reaccións cutáneas, ben de tipo localizado ou ben xeneralizadas. No primeiro caso son consecuencia da distribución e concentración do fármaco e os seus posibles efectos na estrutura e función de tecido no, que se ache. As áreas da pel suxeitas a traumatismos, presión local, sudación, oclusión e irradiación (ben sexa de tipo ionizante ou ultravioleta) son susceptibles de presentar manifestacións dos efectos adversos da quimioterapia.

Entre os efectos agudos dérmicos locais podemos distinguir: a) a extravasación; b) a hiperpigmentación; c) a síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar; d) efectos de radiosensibilización e fotosensibilización; e) a hidradenitis. (Figuras 1-6)

### **a) Extravasación**

A extravasación accidental de citostáticos acontece nunha pequena porcentaxe de pacientes, entre o 0,1 e o 6%.

As consecuencias da extravasación varían dende un eritema mínimo e mínima molestia local ata dor severa, necrose tisular, ulceración cutánea e invasión de tecidos profundos como estruturas músculo-tendinosas e articulacións. Os factores que inflúen no grao de lesión producido dependen en parte do poder vesicante do fármaco, a concentración deste no compartimento extravascular, o volume do tecido afectado e da actitude terapéutica inicial tras producirse este evento. (Figura 10)

### **b) Hiperpigmentación**

As altas concentracións dalgúns fármacos poden producir no lugar de administración a aparición de áreas de hiperpigmentación, tal como sucede co 5-fluorouracilo. As situacións que producen unha vasodilatación cutánea, como acontece tras un proceso inflamatorio ou traumático, facilitan o acúmulo dalgúns fármacos, como é o caso da bleomicina (figura 8), que produce a aparición de zonas lineais de incremento de pigmentación tanto tras rozaduras ou resgado, como en zonas de incremento de presión como nas zonas de asento do cinto.

Outro fenómeno que pode observarse naqueles pacientes que reciben varios ciclos de quimioterapia na tinguidura ungueal, que adoita presentarse mediante a aparición de liñas

verticais de aumento de pigmento no leito da unha pero co tempo a devandita pigmentación pode afectar toda a unha. (Figura 1-6)

### **c) Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar**

Esta complicación afecta á superficie da planta das mans e/ou á superficie plantar dos pés. Asóciase coa administración de citostáticos que se acumula en grandes concentracións na derme e subderme e produce unha reacción inflamatoria nas zonas descritas e paralizan o crecemento da epiderme (Figura1-6). Os síntomas iniciais desta complicación adoitan ser dor ou prurito, posteriormente aparece edema, formación de bullas cutáneas e finalmente escamación. Esta complicación en ocasións é pouco predicible pero condiciona unha gran morbilidade no enfermo.

### **d) Efectos de radiosensibilización e fotosensibilización.**

Esta complicación aparece como consecuencia dunha reacción inflamatoria cutánea local tras unha exposición aparece como consecuencia dunha reacción inflamatoria cutánea local tras unha exposición concomitante dun citostático con radiación ionizante ou ben ultravioleta.

Este evento pode observarse no campo dunha zona irradiada previamente aínda que pasasen unhas semanas ou meses e coñécese co nome de fenómeno de «recall» (Figura 7).

### **e) Hidradenitis.**

Algúns fármacos elimínanse a través das glándulas sudoríparas e os seus ductos producindo unha reacción inflamatoria cutánea denominada hidradenitis neutrofílica ecrina. Este tipo de complicación aparece con certa frecuencia en pacientes afectos dunha leucemia que reciben tratamento con citarabina e o seu diagnóstico adoita efectuarse mediante biopsia cutánea.

## **3. Reaccións de hipersensibilidade.**

A maior parte citostáticos poden producir reaccións de hipersensibilidade, non obstante, a súa incidencia é baixa e esporádica. O mecanismo destas reaccións non é de todo coñecido.

As manifestacións clínicas coinciden coa sintomatoloxía dunha reacción de hipersensibilidade tipo I con aparición de broncoespasmo, axitación, dor lumbar ou torácica, rash, anxioedema e hipotensión. O inicio da sintomatoloxía adoita ser nos primeiros minutos da infusión e pode desencadearse cunha mínima cantidade de fármaco. (figura 9)

## TRATAMENTO

### *Alopecia:*

A aparición de caída do cabelo produce en todo paciente unha grande ansiedade e disconfort anímico. Para minimizar este efecto é recomendable advertir ao paciente que acuda a un centro capilar especializado para paliar externamente este efecto. Por outra parte, hai algúns anos avaliárase o papel da aplicación de hipotermia sobre a cabeza ou medidas de presión tópica sen uns resultados claramente beneficiosos, non sendo recomendables naqueles enfermos con tumores que poidan ter risco de diseminación cutánea, como son as leucemias, os tumores de mama, ril ou pulmón.

### *Extravasación:*

Existe pouca información referente á mellor alternativa de tratamento. Unha vez se produciu este evento recoméndase aspirar a máxima cantidade posible do fármaco a través do catéter de administración antes de que este sexa retirado. Posteriormente recoméndase aplicar xeo na zona da extravasación durante tres ou cinco días e proceder a unha avaliación cirúrxica no caso de producirse unha ulceración, ou ben se a sintomatoloxía dolorosa de prolonga máis de tres ou catro días.

Non está ben establecido o papel dos antídotos para contrarrestar o efecto dunha extravasación. No caso da adriamicina, o bicarbonato pode agravar a lesión tisular, a corticoterapia tópica non ten un beneficio claro, pero o DMSO administrado por vía subcutánea na zona danada demostrou certa eficacia. O tiosulfato foi estudado no tratamento da extravasación inducida por mostaza nitroxenada e o condroitina-sulfato no caso de ifosfamida.

### *Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar:*

Non existe un tratamento específico para esta complicación, a excepción de sintomático e efectuar coidado tópico coma se dunha queimadura se tratase. Ante a aparición deste evento debe de demorarse a administración do seguinte ciclo de quimioterapia ata a total recuperación da pel. Algúns investigadores estudaron o posible para da piridoxina ou dos inhibidores da COX-2 como tratamento preventivo desta complicación.

### *Reaccións de hipersensibilidade:*

Para previr este tipo de suceso recoméndase a administración de tratamento con corticoides e antihistamínicos antes da infusión do citostático.

## CONCLUSIÓNS

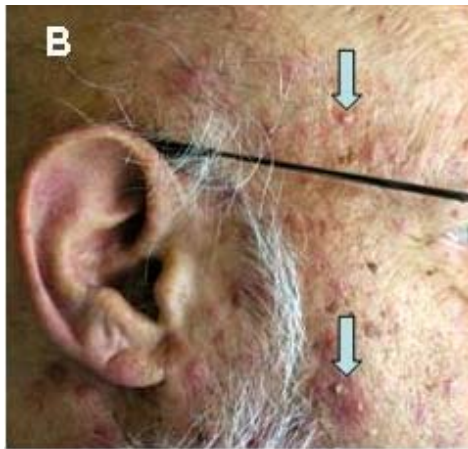
As complicacións cutáneas relacionadas coa administración de quimioterapia teñen unha incidencia discreta pero levan consigo unha comorbilidade importante. É esencial efectuar un diagnóstico rápido e instaurar unha terapia temperá para evitar unha ulterior complicación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hood AF, Haynes HA. Dermatologic complications. En: Holland JF, Bast R, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR (Eds). *Cancer Medicine*. Cuarta Edición. Williams y Wilkins. Pensilvania 1997; 3141-3145.
2. Weiss R. Miscelaneous toxicities. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds) *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Sexta edición. Lippincott Williams and Wilkins. Pensilvania 2001; 2964-2974.
3. Hood AF, Reeck MC. Dermatologic toxicity. En: Perry MC (Eds). *The Chemotherapy Source Book*. Segunda Edición. Lippincott Williams and Wilkins. Pensilvania 2001; 424-432.
4. Seipp CA. Hair loss. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds) *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Sexta Edición. Lippincott Williams and Wilkins. Pensilvania 2001. 2922-2923.
5. Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J* 1993; 86: 489-496.
6. Bonerjee A, Brotherston TM, Lamberty BGH, Campbell RC. Cancer chemotherapy agent-induced perivenous extravasation injuries. *Postgrad Med J* 1987; 63: 5-9.
7. Clamon GH. Extravasation. En: Perry MC (Ed). *The chemotherapy Source Book*. Lippincott Williams and Wilkins. Pensilvania 2001; 433-436.
8. Scuderi N, Onesti MG. Antitumor agents: extravasation, Management and surgical treatment. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 39-44.
9. Olver IN, Aisner J, Hament A, et al. A prospective study of topical dimetil sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1732-1735.
10. Guillet G, Guillet MH, de Maux H, et al. Cutaneous pigmented Stripes and bleomycin treatment. *Arch Dermatol* 1986; 11: 584-586.
11. Lokick JJ, Moore C. Chemotherapy associated palmar-plantar erythrodysesteia syndrome *Ann Intern Med* 1984; 101: 798-803.
12. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 2000; 11: 1029-1033.
13. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 1981; 305: 135-139.
14. Hayes KD. Dermatology. En: Armitage JO, Antman KH (Eds). *High-dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*. Segunda edición. Lippincott Williams and Wilkins. Filadelfia 2000; 625-639.
15. Korossy KS, Hood AF. Methothrexate reactivation of sunburn reaction. *Arch Dermatol* 1981; 117: 310-314.
16. Rosell R, Taron M, Barnadas A, Scagliotti G, Sarries C, Roig B. Nucleotide escisión repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 2003; 10: 1-9.

## FIGURAS

Figura 1



- A. Erupción na pel dun paciente tratado con TKIs (Inhibidor Tirosinkinasa).
- B. Dermatitis seborreica

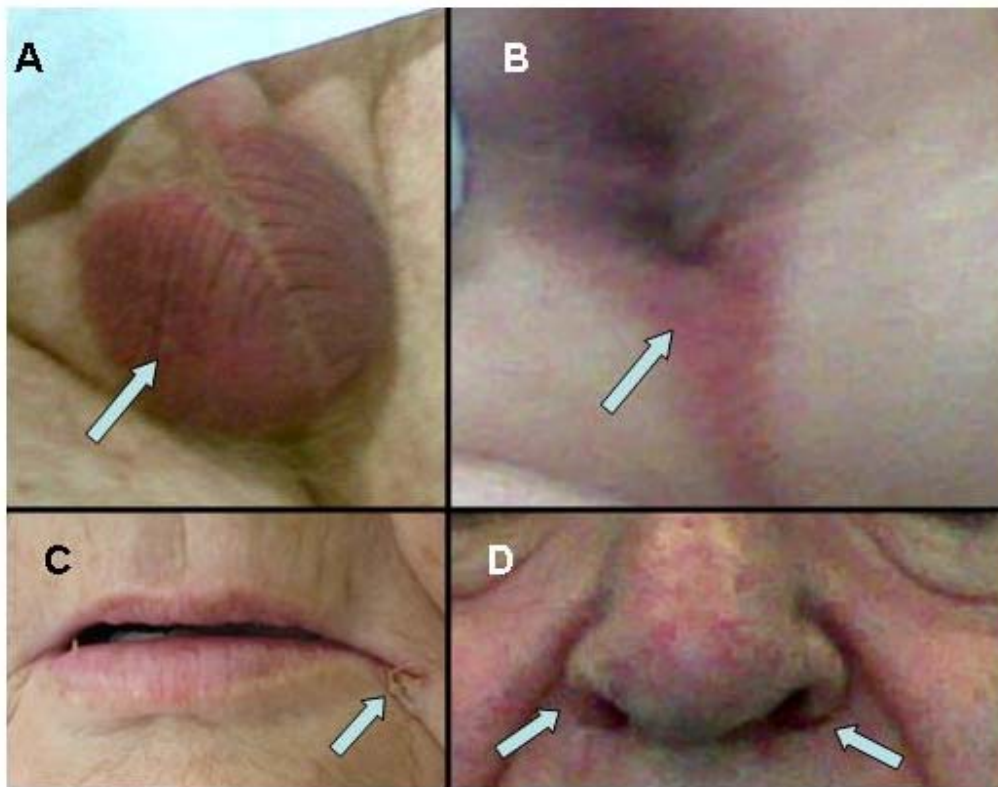
Figura 2



Síndrome man-pe nun paciente tratado con TKIs (Inhibidor Tirosinkinasa):

- A. Efecto do TKIs (Inhibidor Tirosinkinasa) nos pés dun paciente
- B. Efecto do TKIs (Inhibidor Tirosinkinasa) nas mans dun paciente.
- C. Detalles da imaxe anterior
- D. Escamación periungueal dun paciente.

Figura 3



Exemplos de reaccions adversas dermatotoxicas do TKIs (Inhibidor Tirosinkinasa):

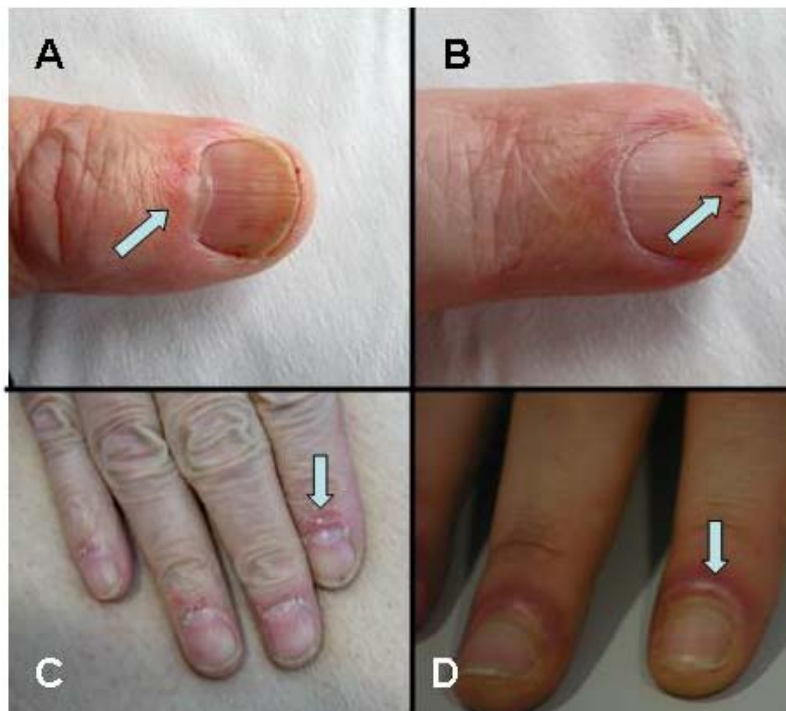
- A) Escroto
- B) Área perianla
- C) Rágade Comisura bucal
- D) Rágade orifícios nasales

Figura 4



Erupción no cóbado, nun paciente tratado con TKIs (Inhibidor Tirocinquinasa)

Figura 5



Reaccións adversas dermatolóxicas dos TKIs (Inhibidor Tirocinquinasa).

A. Eritema Periungueal

B, C e D. Hemorraxia subungueal distal situada na unha.

Figura 6.



Toxicidade ungueal nun paciente tratado con Docetaxel.

Figura 7



Reacción "Recal", ou dermatitis de recordo dunha paciente con carcinoma de mama

Figura 8.



Dermatitis flagelada por bleomicina.

Figura 9



Exantema urticariforme tras a administración do DTICI.

Figura 10



Necrosis Tras extravasación por quimioterapia