

Toxicidad dermatológica de los fármacos quimioterápicos

M. J. ORUEZÁBAL MORENO¹, M. R. BURÓN FERNÁNDEZ²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

RESUMEN

Las complicaciones dermatológicas de la quimioterapia se han convertido en un tema cada vez más importante en el manejo de pacientes con cáncer, y durante las últimas décadas, con el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos dirigidos frente a dianas moleculares como el receptor EGFR o PDL1, han cobrado gran relevancia por ser esta toxicidad limitante de la dosis para muchas drogas. La frecuencia de las complicaciones mucocutáneas de la quimioterapia son un reflejo de la alta tasa proliferativa de estos tejidos, que los hace particularmente susceptibles a la acción de los fármacos quimioterápicos.

El diagnóstico de reacciones cutáneas en el paciente con cáncer es especialmente difícil dada la complejidad de manifestaciones, la presencia de otras enfermedades concomitantes, la polifarmacia y la inmunosupresión.

Se han descrito en la literatura numerosas reacciones cutáneas inducidas por la quimioterapia u otros fármacos antidiaria (inhibidores anti-EGFR, antimultiquinasas, anti-mTOR o inmunoterapia) con diversos grados de frecuencia y gravedad, y aunque estas complicaciones raramente son fatales, es importante reconocerlas para un adecuado manejo del paciente con cáncer, ya que pueden dar lugar a una significativa morbilidad, desfiguración cosmética y angustia. Además, el correcto tratamiento de la toxicidad cutánea puede permitir la administración de los fármacos antineoplásicos durante un periodo de tiempo adecuado y a una dosis óptima, puesto que la aparición de esta complicación puede limitar la dosis de muchas drogas, comprometiendo su eficacia.

En resumen, el correcto manejo de la toxicidad cutánea asociada a los agentes antineoplásicos es necesario para la administración adecuada del fármaco seleccionado y para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Toxicidad cutánea. Rash folicular. Xerosis. Paroniquia.

ABSTRACT

Dermatologic complications of chemotherapy has become an increasingly important issue in the management of patients with cancer, and in recent decades, with the development of new anticancer drugs directed against molecular targets as the EGFR receptor or antiPDL1, have gained great relevance because this dose limiting toxicity for many drugs. The frequency of complications of chemotherapy mucocutaneous are a reflection of the high proliferative rate of these tissues that make them particularly susceptible to the action of chemotherapeutic drugs.

The diagnosis of skin reactions in cancer patients is particularly difficult, given the complexity of events, the presence of other comorbidities, polypharmacy and immunosuppression.

Numerous skin reactions induced by chemotherapy or other antitarget drugs (anti-EGFR inhibitors, anti-kinase inhibitors, anti mTOR or immunotherapy) have been described in the literature, with varying degrees of frequency and severity, and although these complications are rarely fatal, it is important to recognize them for proper management of patients with cancer, as they may result in a significant morbidity, cosmetic disfigurement and distress. Also, suitable treatment of the skin toxicity may allow administration of antineoplastic drugs over a suitable time period and an optimal dose because the occurrence of this complication may limit the dosage of many drugs compromising its effectiveness.

In summary, the proper management of skin toxicity associated with chemotherapeutic agents is necessary for the proper administration of the right drug, improve quality of life and clinical outcomes.

KEY WORDS: Chemotherapy. Cutaneous toxicity. Follicular rash. Xerosis. Paronychia.

INTRODUCCIÓN

El avance en el desarrollo de la terapia con medicamentos contra el cáncer y su detección ha llevado a un aumento en la incidencia de reacciones adversas cutáneas después de la terapia con estos medicamentos. Se cree que la quimioterapia convencional y la inmunoterapia dirigida se toleran bien, pero pueden causar diversas reacciones adversas cutáneas, que van desde toxicidades cutáneas que no ponen en peligro la vida (como paroniquia, erupción acneiforme y alopecia) hasta reacciones adversas cutáneas graves que amenazan la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se piensa que estas erupciones de fármacos son reacciones mediadas inmunológicamente, que se denominan reacciones adversas de tipo B. Sin embargo, el mecanismo patogénico de las reacciones de los fármacos contra el cáncer, incluida la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia, es poco conocido.

Aunque las lesiones dermatológicas representan un efecto secundario de la terapia antineoplásica, es importante, sin embargo, descartar otras etiologías, como una reacción de hipersensibilidad cutánea, la exacerbación de una patología dermatológica preexistente, una infección, una diseminación cutánea tumoral, un fenómeno paraneoplásico, la enfermedad del injerto contra el huésped o un trastorno nutricional.

El diagnóstico preciso y el manejo de efectos secundarios relacionados con los agentes antineoplásicos requieren que el clínico tenga conocimiento de los patrones de reacción cutánea más frecuentes de los medicamentos que recibe el paciente. El clínico también debe estar familiarizado con las manifestaciones cutáneas de ciertos tipos de cáncer, así como con los efectos dermatológicos de otras formas de tratamientos. En algunos casos, la incertidumbre de diagnóstico solo puede aclararse con un fármaco, y el médico debe determinar si la reexposición es médicamente justificable. Las complicaciones cutáneas de los agentes citotóxicos comprenden (Tablas I y II):

1. Reacciones en el lugar de la inyección.
2. Reacciones a la infusión.
3. Prurito.
4. Alopecia.
5. Alteraciones ungueales.
6. Mucositis.
7. Edema.
8. Eritema acral, síndrome de Burgdorf, eritrodisestesia palmoplantar, síndrome mano-pie, eritema tóxico de palmas y plantas.
9. Dermatitis bullosa o ampollar.
10. Erupción liquenoide.
11. Acné.
12. Hidradenitis ecrina neutrofilica.
13. Vasculitis leucocitoclástica.

14. Otras manifestaciones de las vasculitis.
15. Hiperpigmentación.
16. Necrosis cutánea por extravasación de citostáticos.
17. Tricomegalia.
18. Xerosis.

TABLA I
FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA
EN LOS DISTINTOS CUADROS CLÍNICOS CUTÁNEOS
SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA

Alopecia

5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, metotrexato y paclitaxel

Eritrodisestesia acral

5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, docetaxol, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, interleucina 2, lomustina, melfalán, metotrexato, paclitaxel y capecitabina

Efecto rellamada

5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, lomustina, melfalán, metotrexato, tamoxifeno y vinblastina

Fotosensibilidad

5-fluorouracilo, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C, tegafur y vinblastina

Hidradenitis ecrina neutrofilica

Bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, lomustina, mitoxantrona

Onicodistrofia

5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea y docetaxel

Mucositis

5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, docetaxel, metotrexato y adriamicina

Pigmentaciones

Busulfán, ciclofosfamida, hidroxiurea, metotrexato y bleomicina

Difusas

Flageladas: bleomicina
Supravenosas: fotemustina, vincristina
Mucosas: 5-fluorouracilo, busulfán, cisplatino, doxorubicina, hidroxiurea y tegafur
Ungueales: bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina e hidroxiurea

TABLA II
ENTIDADES CLINICOPATOLÓGICAS INDUCIDAS
POR LA QUIMIOTERAPIA SEGÚN LA ESTRUCTURA
CUTÁNEA QUE SE AFECTA

<i>Reacciones de toxicidad directa</i>	
– Queratinocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Necrólisis epidérmica localizada • Necrólisis epidérmica generalizada • Reactivación de radiodermatitis • Eritema acral inducido por la quimioterapia
– Folículos pilosos	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia • Foliculitis
– Glándulas ecrinas	<ul style="list-style-type: none"> • Hidradenitis ecrina neutrofílica • Siringometaplasia escamosa
– Melanocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación • Tejido celular subcutáneo • Necrosis por extravasación
– Uñas	<ul style="list-style-type: none"> • Onicólisis y onicomadesis
<i>Reacciones</i>	
– Líneas de hipersensibilidad Beau	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo I: urticaria • Tipo III: vasculitis leucocitoclástica • Tipo IV: dermatitis de contacto sistémica

LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS A QUIMIOTERAPIA

REACCIONES EN EL LUGAR DE LA INYECCIÓN

Es, con diferencia, el efecto secundario cutáneo más frecuente durante el tratamiento con terapias biológicas.

La reacción cutánea en el lugar de la administración puede ocurrir en el 612% de las ocasiones en las que se administra un fármaco citotóxico o biológico, aunque varía dependiendo de la enfermedad que esté tratándose (3,4).

La administración subcutánea de determinados citotóxicos, como cisplatino, paclitaxel, etopósido, dacarbazina (DTIC), carmustina o tenipósido, puede causar una reacción en el lugar de la inyección y se manifiesta por un eritema de leve a moderado, escozor, sensibilidad y/o inflamación.

Un pequeño porcentaje de casos puede desarrollar recidivas de reacciones locales (fenómeno *recall* o de recuerdo) en el lugar de las inyecciones previas durante nuevas administraciones del medicamento. Este hecho se ha observado en relación con radioterapia previa o tras la extravasación de agentes citotóxicos de la familia de las antraciclinas.

Estas reacciones consisten en el desarrollo de un eritema pronunciado con edema y la inflamación de la zona afectada, que se muestra caliente al tacto y ligeramente dolorosa tras la administración de doxorrubicina en pacientes que presentaron previamente una extravasación incluso meses después y aunque se haya observado mejoría de la piel afectada. La administración local de corticoides y el enfriamiento suelen ser suficientes para mejorar los síntomas.

La gravedad de la lesión tisular asociada con la extravasación es dependiente de la concentración y de la cantidad inyectada del agente quimioterapéutico. Se considera que los fenómenos cutáneos de recuerdo son el resultado de la acumulación de fármacos citotóxicos en la piel y de tejido dañado como consecuencia de un aumento en la permeabilidad microvascular debido a la lesión en la piel por la extravasación. Este fenómeno ocurre incluso tras el cambio a otro régimen quimioterapéutico como consecuencia de un aumento de la concentración del fármaco en el tejido lesionado.

El estudio histológico e inmunofenotípico revela un infiltrado linfocitario perivascular superficial, compuesto principalmente por linfocitos CD4 positivos en el caso de reacciones en el sitio de inyección y de linfocitos CD8 positivos en el lugar de la reacción de recuerdo.

Se han documentado manifestaciones similares durante el tratamiento con vinorelbina y metotrexato.

Este fenómeno puede evitarse variando el sitio de inyección y, si ocurre, la aplicación de medidas locales es suficiente para controlar los síntomas. Rara vez será motivo de la suspensión del tratamiento.

REACCIONES A LA INFUSIÓN

Este efecto secundario está relacionado con la fabricación de antiglobulinas del medicamento.

La reacción a la infusión puede ocurrir como una reacción aguda cuando esta tiene lugar durante la infusión o en las primeras 24 horas de la misma o como una reacción posinfusional o de tipo retardado cuando sucede entre las 24 horas y los 14 días posteriores a la infusión.

Los signos y síntomas clínicos que se describen son hipotensión o hipertensión, dolor torácico, palpitaciones, disnea, fiebre, erupciones en la piel, dolor de cabeza, náuseas y vómitos.

Los síntomas cutáneos pueden variar desde una sensación de ardor con un mínimo eritema hasta un enrojecimiento y/o una erupción urticarial localizados 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. También se ha informado una erup-

ción similar al síndrome del hombre rojo inducido por vancomicina durante el tratamiento con paclitaxel.

Menos del 1% de estas reacciones son lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento y necesitar una intervención inmediata. En la mayoría de los casos la reducción de la perfusión será suficiente para controlar los síntomas (5).

Se trata de reacciones poco frecuentes relacionadas, en especial, con los taxanos, doxorubicina, daunorubicina, citarabina, Lasparaginasa, etopósido y tenipósido, procarbazona y cisplatino. Los anticuerpos monoclonales rituximab, cetuximab y trastuzumab causan estas reacciones entre el 3,5% y el 18% de los pacientes. También son desencadenadas por los vehículos y fármacos como nitrosoureas, idarubicina y dactinomicina (6).

La incidencia de reacciones anafilactoides es en particular elevada cuando se usa daunorubicina liposomal y doxorubicina (del 9% al 14%) y remite al suspenderse la infusión (7).

Puede ser causada, en la práctica, por cualquier agente. En resumen, en la práctica clínica debe tenerse en cuenta cualquier agente. El mecanismo patogénico de la mayoría de los casos se considera un mecanismo sin mediación inmunológica en lugar de una verdadera reacción anafiláctica, de manera que en las reacciones leves o moderadas la administración posterior del fármaco bajo medidas profilácticas, como antihistamínicos o corticosteroides, así como el ajuste de la dosificación, serán suficientes para controlar la reacción. No obstante, se han descrito casos en los que el pretratamiento con corticosteroides ha aumentado la tasa de reacciones infusionales, probablemente por los propios efectos secundarios de la premedicación, de manera que la mejor forma de evitar la reacción de infusión grave es con la propia terapia biológica que esté usándose, como ocurre en casos tratados con cetuximab y trastuzumab, en los que la administración de una segunda dosis del fármaco está fuertemente asociada con un menor índice de desarrollo de anticuerpos.

Las reacciones a la perfusión de tipo tardío ocurren en aproximadamente un 12,8% de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (rituximab, cetuximab, trastuzumab, etc.) (8).

Las reacciones más importantes después de la infusión incluyen el síndrome de Stevens Johnson, la enfermedad del suero y la vasculitis. De forma característica, la enfermedad del suero se desarrolla 813 días después de la exposición a un antígeno; por lo tanto, esta reacción se desarrolla posiblemente como resultado de la primera o de la segunda dosis. Estas reacciones se consideran mediadas por inmunidad, por lo general como una reacción de hipersensibilidad de tipo III. En estos pacientes se observa una disminución de la respuesta clínica al tratamiento, probablemente relacionada con la acción de los anticuerpos neutralizantes generados contra el anticuerpo monoclonal.

PRURITO

Aunque según algunos estudios la tasa de aparición de prurito puede llegar a ser hasta del 8%, las tasas notificadas de prurito varían ampliamente, y suele ser un efecto secundario menos relevante de lo que se ha informado en algunos trabajos (9).

En ningún caso se ha tenido que parar el tratamiento para controlar los síntomas, y en la mayoría de los prospectos consta como efecto secundario reconocido.

ALOPECIA

La caída del cabello es el segundo efecto adverso más frecuente y afecta por igual a ambos sexos. Usualmente esta se inicia entre los 7 y los 10 días y continúa hasta el segundo o tercer 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 fase 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, sufre la misma transformación y completa la caída del cabello hasta alcanzar la pérdida total del pelo y, del mismo modo, en el resto del cuerpo.

La alopecia es universal y, en la gran mayoría de los casos, transitoria, por lo que el cabello vuelve a crecer una vez concluido el tratamiento. No obstante, se han publicado casos de alopecia definitiva asociados a busulfán (50% de los casos) y ciclofosfamida. Los taxanos y las antraciclinas son las drogas más relacionadas con ese efecto, y ocurre en el 50% de los pacientes tratados con interferón, independientemente de la dosis. También se han publicado cambios en el color y en la forma del pelo de estos pacientes (10).

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 al área, pero con ninguna de estas medidas se han conseguido resultados efectivos. En la actualidad están ensayándose modificadores del ciclo de crecimiento del pelo, citoquinas y factores de crecimiento, antioxidantes e inhibidores de apoptosis. 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 cabello. Recientemente se publicó un estudio de fase I para la prevención de la alopecia inducida por quimioterápicos con lovastatina, un hipolipemiante con acción inhibitoria de la HMGCoA reductasa (11).

ALTERACIONES UNGUEALES

Los taxanos (docetaxel y paclitaxel) y el etopósido son las principales drogas involucradas en las alteraciones de las uñas. Entre el 30% y el 40% de los pacientes tratados con docetaxel experimentan alteraciones ungueales, y con paclitaxel entre el 16% y el 27,6% desarrollan toxicidad ungueal. También se ha descrito onicolisis con exudado en el hiponiquio, secundario a la terapia con capecitabina, hidroxioureas y premetrexed. La melanoniquia se asocia a antraciclina.

En general, la magnitud del daño depende de la cantidad de droga administrada y el tipo de alteración se correlaciona con el número de ciclos administrados y no existen medidas preventivas eficaces (12,13).

Las alteraciones ungueales asociadas a quimioterapia más frecuentes son (14):

- *Líneas de Beau*. Su profundidad es variable. Pueden ocupar la totalidad o solo parte del grosor de la uña. Se inician en la matriz y van avanzando distalmente conforme crece la uña. Aparecen en múltiples enfermedades, además de con la quimioterapia. Cuando están aisladas, orientan hacia una causa traumática, inflamatoria o neurológica. En cambio, cuando son múltiples, hay que descartar enfermedades sistémicas, como viriasis (sarampión o parotiditis), infecciones bacterianas (como neumonías) o enfermedades coronarias, además de toxicidad a fármacos.
- *Onicolisis*. Se denomina a la separación espontánea de la placa ungueal. Comienza en el borde libre y/o lateral de la lámina y generalmente avanza hacia la zona proximal. Debajo de la uña, puede producirse un cambio de color secundario al acúmulo de bacterias u hongos. No es exclusivo de la administración de quimioterapia y puede observarse tanto en enfermedades dermatológicas como psoriasis, eccema, sífilis, liquen plano o tras traumatismos, como en procesos sistémicos: embarazo, infecciones, hipertiroidismo o hipotiroidismo, pelagra, vasculopatías periféricas e hiperhidrosis, entre otras.
- *Onicomadesis*. Es un desprendimiento periódico de la uña que se inicia en el extremo proximal.
- Dolor, engrosamiento o adelgazamiento.
- *Melanoniquia trasversa*. Es una pigmentación negra o parda en la placa ungueal. Puede observarse de manera fisiológica en pacientes con fototipo alto o secundario, además de las provocadas por la exposición a fármacos, a traumatismos, inflamación o enfermedades sistémicas.
- *Leuconiquia*. Se denomina así a la decoloración blanca de la uña. Es característica la leuconiquia transversal (línea de Mee) debida a fármacos, y que se diferencia de la leuconiquia total (es una forma rara hereditaria autosómica dominante) y la leuconiquia punteada, secundaria a traumatismos

leves de la matriz o en personas sanas en forma de variante de la normalidad.

- *Líneas de Muercke o leuconiquia estriada*. Son bandas rosadas entre dos blancas, paralelas a la lúnula. Se asocian a hipoalbuminemia.
- *Hemorragia subungueal*.
- *Supuración subungueal*.
- *Paroniquia* es la inflamación intensamente dolorosa del pliegue posterior de la uña. Puede ser también secundaria a traumatismos, férulas u onicofagia. Cuando es aguda, suele deberse a infección por *Staphylococcus*. Su manejo requiere drenaje y antibioterapia.
- *Granuloma biogénico*.

Cuando se presentan estas alteraciones, usualmente la mayoría o todas las uñas se ven comprometidas. Muchos de los cambios son asintomáticos y solo causan problemas cosméticos, mientras que otros pueden estar acompañados de molestias o dolor y afectar negativamente a la habilidad del paciente para realizar actividades manuales o incluso deambular.

Las anomalías ungueales son el resultado de toxicidad en los distintos constituyentes de las uñas, como la matriz ungueal, el lecho ungueal, los tejidos periungueales y los vasos sanguíneos. Así que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos en la matriz ungueal, que conlleva la activación de melanocitos. La aparición de hemorragias en astilla y hematomas subungueales podría explicarse por la trombocitopenia y las anomalías vasculares inducidas por los fármacos. Las líneas de Beau son signos de arresto en la proliferación epitelial. La presentación clásica afecta a todas las uñas en niveles similares, aproximadamente de cuatro a ocho semanas después de un evento sistémico agudo. Debido al estado de inmunosupresión inducido por la quimioterapia, muchas de estas alteraciones ungueales son propensas a desarrollar infecciones bacterianas secundarias, por lo que puede ser recomendable el uso de antisépticos tópicos. Asimismo, se favorece la instalación de infecciones por hongos, por lo que siempre debe descartarse su presencia. Aquellos pacientes con cuadros de paroniquia bacteriana severa o abscesos subungueales deben ser tratados con antibioticoterapia sistémica y, del mismo modo, aquellos casos de infección por hongos.

MUCOSITIS

La mucositis se trata de la inflamación de la mucosa del tracto digestivo. Se extiende desde la boca hasta el ano. Es un efecto secundario muy frecuente: aparece hasta en un 3540% de los pacientes que reciben quimioterapia, hasta en un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea tienen problemas bucales y en los que reciben radioterapia sobre la cavidad oral, su incidencia es cercana al 100% (15).

Además del empleo de quimioterápicos, son factores de riesgo para su desarrollo: boca mal cuidada, la existencia de patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal), el tratamiento de radioterapia concomitante y la presencia de neutropenia.

Se manifiesta principalmente con enrojecimiento y/o úlceras en la mucosa. Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y puede evolucionar a dolor severo (si aparecen grandes úlceras). Suele autolimitarse en el tiempo, con una duración media de 14 días. El principal problema es la dificultad para la alimentación. En ocasiones, es necesario el ingreso para hidratación y nutrición.

La mucositis puede aparecer en cualquier mucosa del cuerpo: boca (estomatitis), esófago (esofagitis), intestino (enteritis), recto (proctitis) y mucosa genital, aunque la localización más frecuente es la boca, sobre todo en las zonas del epitelio no queratinizado: paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca. En ocasiones la clínica se complica con infecciones por *Cándidas* o herpes simple, dada la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Dependiendo del momento de la aparición, las mucositis tienen dos mecanismos diferentes de producción:

1. Mucositis por toxicidad directa de los quimioterápicos sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas. Aparece entre la segunda y la tercera semana del tratamiento y los fármacos que con más frecuencia lo producen son: metotrexato, 5-fluorouracilo (5FU), arabinósido de citosina (ARAC), doxorubicina, actinomicina D, mitoxantrone, bleomicina, vincristina, vinblastina, etopósido, interleukina, sunitib, sorafenib, bevacizumab y erlotinib.
2. Mucositis por toxicidad indirecta, producida por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea. Coincide con el nadir de la quimioterapia (714 días posquimioterapia), se asocia a neutropenia y su recuperación va asociada al aumento de las cifras de leucocitos.

La gravedad de la mucositis viene dada por los criterios de toxicidad del National Cancer Institute (NCI):

- Grado 0. No mucositis.
- Grado 1. Eritema, dolor moderado y úlceras no dolorosas.
- Grado 2. Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.
- Grado 3. No es posible la ingesta oral.
- Grado 4. Requiere nutrición enteral o parenteral.

El tratamiento recomendado es (16):

- Higiene bucal adecuada.
- Enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa, benzocaína y solución de difenhidramina).
- Fármacos que recubren las mucosas (enjuagues con soluciones antiácidas).
- Vitamina E: 200-400 mg /día.

- Analgésicos orales; en ocasiones es necesario el empleo de mórficos.

En paciente con candidiasis oral, enjuagues con nistatina tópica o antifúngicos orales. No debe utilizarse bicarbonato ni clorhexidina por interaccionar con los antifúngicos.

La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal por la mucositis, como el sucralfato y el hidróxido de magnesio, han mostrado resultados dispares. El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva que actúa formando una barrera protectora, además de incrementar la producción local de prostaglandina E2. Sin embargo, los estudios concluyen que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez instaurada.

En pacientes con neoplasias hematológicas, se ha recomendado la palifermina, también conocida como factor de crecimiento 1 del queratinocito, que actúa a través del receptor KGF. Este fármaco ha sido aprobado para disminuir la prevalencia y la duración de la mucositis oral grave (17,18). En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, la palifermina también redujo la incidencia de mucositis oral en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia basada en fluorouracilo (19,20).

Otras estrategias terapéuticas recientemente ensayadas han sido un protector de la mucosa oral constituido por polivinilpirrolidona y ácido hialurónico, que se han mostrado eficaz tanto en la disminución del dolor bucal como en la reducción del grado de mucositis (21). Su administración se recomendaría en fases precoces de mucositis (de grado III de la OMS) tres veces al día, 1 hora antes de las comidas.

A los pacientes se les debe recomendar:

1. Higiene bucal adecuada: utilización de cepillo suave y realizar enjuagues orales con colutorios (solución salina 0,9%, bicarbonato sódico y evitar colutorios con alcohol).
2. Antes del inicio del primer ciclo de quimioterapia, debería realizarse una revisión de la cavidad oral y de las piezas dentales para detectar posibles alteraciones y disminuir sus complicaciones durante el tratamiento.
3. Hidratación de los labios (aceite de oliva, cremas labiales). En caso de sangrado, utilizar bastoncillos de algodón.
4. Evitar alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados o muy condimentados, así como los alimentos calientes.
5. Evitar verduras crudas, frutas verdes, bebidas gaseosas, etc.
6. Tomar preferentemente alimentos blandos o triturados.
7. Si el paciente tiene una ingesta escasa, hay que valorar la adición de alimentos proteicos (queso, clara de huevo, pollo...), grasos (mantequi-

- lla, aceite, nata...) e hidratos de carbono (miel y zumos).
8. Los suplementos de glutamina parecen disminuir la mucositis secundaria a radioterapia.
 9. La crioterapia podría ser beneficiosa: masticar hielo unos minutos antes de la quimioterapia.
 10. Comentar con su oncólogo en caso de dolor intenso que impide la ingesta.

EDEMA

Se han publicado casos en pacientes tratados con inhibidores EGFR, gemcitabina, etc., de edema localizado en la cara y en los miembros. En algunos casos el edema es periférico y severo y requiere la suspensión definitiva del fármaco y el tratamiento con corticoides (22).

ERITEMA ACRAL, SÍNDROME DE BURGENDORF, ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR, SÍNDROME DE MANO PIE Y ERITEMA TÓXICO DE PALMAS Y PLANTAS

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

Representa la toxicidad limitante de muchos fármacos como la capecitabina, la infusión prolongada de 5FU y la adriamicina liposomal o lipídica. Suele aparecer a los pocos días de iniciado el tratamiento (generalmente después del primer o segundo ciclo) y se resuelve espontáneamente en 1 o 2 semanas tras finalizarlo. Es dosis dependiente y más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. Comienza con disestesias (hormigueo, entumecimiento, etc.) de palmas y plantas. En pocos días se agrega eritema, edema y descamación. Puede progresar con aparición de dolor, ampollas, fisuras, úlceras y diversos grados de afectación funcional. En pacientes de raza negra se ha descrito la presencia de importante queratodermia, que no se ve en la raza blanca, y mayor severidad del síndrome (Fig. 1).

Para valorar su severidad se han propuesto varias clasificaciones. Las más usadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), que gradúan esta toxicidad en tres niveles:

1. El grado 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.
2. El grado II se manifiesta como un eritema doloroso y tumefacción de manos, con compromiso de las actividades de la vida diaria.



Fig. 1. Eritrodisestesia palmar secundario a capecitabina.

3. El grado III se presenta como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso discapacitante.

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

Se desconoce la fisiopatología de esta toxicidad, pero se ha sugerido que podría tratarse de un efecto tóxico directo por acumulación de las drogas en las glándulas ecrinas y, en consecuencia, el desarrollo de siríngometaplasia escamosa, caracterizada por metaplasia y necrosis focal del epitelio del ducto ecrino. Se ha postulado que el eritema acral puede ser la consecuencia de una interacción entre linfocitos *natural killers* y queratinocitos en el aparato ecrino (28). De hecho, el estudio histológico muestra una 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 hipersegmentados. Con técnicas de inmunohistoquímica se identifican leucocitos mononucleares CD3CD16+CD56+ del tipo *natural killers*. Los ductos ecrinos expresan HLADR y moléculas de adhesión (ICAM1).

Suele ser una afección autolimitada 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 aliviarse mediante analgésicos y compresas frías. Los casos de leves a moderados del síndrome mano pie solo requieren tratamiento sintomático, que consiste en evitar el empleo de calzado ajustado o muy holgado, aplicar emolientes, compresas o baños fríos y administrar corticoides tópicos de mediana o alta potencia por cortos periodos. Algunos autores sugieren agregar a los emolientes sulfato de hidroxiquinolona, amifostina o urea. También se han descrito mejorías del síndrome mano pie tras el uso de parches de nicotina, vitamina E, piridoxina e inhibidores

de la ciclooxigenasa (COX 2), aunque su eficacia es más bien anecdótica. En los casos más severos, además de las medidas ya mencionadas, pueden utilizarse adhesivos con cianoacrilato si hay fisuras o apósitos hidrocoloides si hay ulceración. En los grados II y III, si las medidas de sostén son insuficientes, puede suspenderse la droga hasta lograr mejoría y luego retomarla reduciendo la dosis entre un 25% y un 50%. En el grado IV se interrumpe definitivamente el tratamiento o se procede como en los casos anteriores, con reducción del 50% de la dosis (23,28).

DERMATOSIS BULLOSA O AMPOLLAR

Es una entidad poco frecuente (1/1000-10000 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 locales. Aunque la inmunofluorescencia es negativa, también se han reportado casos de dermatosis lineal con depósito de IgA, subepidérmico asociado a la terapia con vancomicina y gemcitabina (29). Esta afección se manifiesta 12 a 15 días después de iniciado el tratamiento.

Estas variantes de toxicodermia son muy difíciles de distinguir de sus homólogas no medicamentosas. La sospecha clínica es fundamental para establecer el diagnóstico de toxicodermia, aunque es difícil, dado que a veces las lesiones aparecen un tiempo después de haberse iniciado el tratamiento. La mejor manera de confirmar el diagnóstico es conseguir la remisión de las lesiones tras sustituir o retirar el medicamento causal. Microscópicamente, puede sospecharse la etiología medicamentosa cuando el patrón típico de una determinada entidad se combina con otros patrones que son incongruentes en este contexto, como, por ejemplo, la existencia de daño vasculítico o liquenoide. Además, las lesiones tipo pénfigo por fármacos tienden a tener menos infiltrado inflamatorio que las del pénfigo usual.

ERUPCIÓN LIQUENOIDE

Se trata de una erupción formada por pápulas eritematosas de aspecto liquenoide de distribución caprichosa, que histológicamente se caracterizan por un infiltrado linfocitario difuso en dermis superficial, con degeneración de la capa de las células basales y focos de necrosis epidérmica. Los factores desencadenantes de este tipo de reacción no están claros, aunque los hallazgos histológicos sugieren un efecto inmunológico citotóxico mediado por la inhibición del TNF en lugar de un estímulo directo ocasionado por estos fármacos (30).

La suspensión del medicamento y/o la corticoterapia sistémica inducen la remisión de las lesiones.

ACNÉ

Constituye el efecto adverso más común (45-100%) de los inhibidores EGFR, con una frecuencia variable para los distintos inhibidores: para gefitinib, del 37% al 55%; para erlotinib, del 77% al 79%, y el cetuximab muestra la incidencia más alta: 75%-100%. La incidencia y el grado de la toxicidad se correlacionan con el incremento de la dosis y con la duración del tratamiento con inhibidores EGFR (EGFRi), y se ha considerado como un marcador de eficacia terapéutica y un predictor de supervivencia.

No se ha encontrado asociación entre el aspecto y la severidad de la erupción y la historia de acné, seborrea o rosácea. Tampoco se han observado diferencias asociadas al sexo o fototipo (31-35).

Se piensa que la pérdida de la expresión de los EGFR en los queratinocitos lleva a la detención del crecimiento de las capas basales, a la iniciación de la diferenciación y a la apoptosis. Este último mecanismo se produce por la inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S por parte de los EGFRi. De hecho, en estudios por inmunohistoquímica se ha confirmado que existe una disminución de marcadores de proliferación celular como Ki-67 y sobreexpresión de inhibidores del crecimiento, como p27. La inhibición de EGFR reduce la expresión de proteínas del citoesqueleto (vinculina, actina α 1), que facilitan la movilidad y la maduración de los queratinocitos. Esta alteración en el crecimiento y en la diferenciación sería la responsable de cambios en el estrato córneo del infundíbulo folicular, lo que provoca hiperqueratosis, descamación anormal y obstrucción del folículo piloso, con el consiguiente desarrollo de lesiones acneiformes. La liberación al estroma de citoquinas inflamatorias favorece el reclutamiento de leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos), lo que contribuye a la producción de la foliculitis.

Se caracteriza por pápulas y pústulas monomorfas con distribución folicular, aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa. Las pústulas pueden agruparse dejando un eritema cubierto de costras amarillentas y untuosas que simulan una dermatitis seborreica. En otras ocasiones las lesiones en rostro pueden manifestarse como un eritema difuso con papulopústulas foliculares y telangiectasias, similar a una rosácea. En casos de mayor intensidad, pueden formarse costras hemorrágicas, necrosis o ulceraciones sobre las pústulas secundarias a un proceso inflamatorio de mayor intensidad. Pueden aparecer telangiectasias en rostro, retroauriculares y tronco, que, al desaparecer, dejan zonas hiperpigmentadas. El *rash* se localiza habitualmente en zonas seborreicas, como nariz, surco nasogeniano, mentón, región malar y frontal; cuello, región preesternal, hombros, región superior de dorso y cuero cabelludo. Las palmas y las plantas suelen estar respetadas. También se ha descrito que respeta la zona previamente tratada con radioterapia

como resultado del daño vascular secundario a radiación, que impediría la llegada de la droga a la zona.

Aparece en la primera semana posterior al inicio del tratamiento y alcanza su mayor intensidad en la segunda o tercera semanas, aunque en casos excepcionales puede ocurrir de forma más tardía. Desaparece en forma progresiva e incluso espontánea, y puede dejar hiperpigmentación residual o xerodermia. No obstante, la tendencia espontánea es a la estabilización y a la mejoría de las lesiones en el transcurso de las semanas, sin necesidad de suspender ni modificar el tratamiento oncológico. Al reintroducir el fármaco puede aparecer un nuevo brote de lesiones, aunque generalmente son de menor intensidad.

El estudio microbiológico de las lesiones para bacterias, hongos, levaduras (*Malassezia spp*) y *Demodex* suelen ser negativos. El aislamiento de especies posiblemente preexistentes, como *Propionibacterium acnes* o *Malassezia furfur*, se ha demostrado en algunos pacientes de forma excepcional, y en algunos casos en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* de las lesiones, ha persistido en los cultivos tras la terapia antibiótica.

Para clasificar la severidad, se utilizan los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Tabla III).

Múltiples estudios correlacionan la eficacia terapéutica del tratamiento de quimioterapia con el *rash* cutáneo, especialmente con erlotinib y cetuximab. El estudio de registro de cetuximab publicado por Cunningham en 2004 comparó el uso de cetuximab como monoterapia con la combinación con irinotecán en cáncer colorrectal metastásico: se encontró una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con cetuximab (el 25,8% frente al 6,3% en el grupo de terapia combinada) (36). Además, el tiempo medio de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que presentaba el *rash* cutáneo (9,1 meses frente a 3 meses en el grupo de terapia combinada, y 8,1 meses

frente a 2,5 meses en el grupo de monoterapia). Otro estudio realizado en 57 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas investigó la relación potencial entre el *rash* cutáneo y los efectos clínicos de erlotinib. El *rash* se presentó en 7 (100%) de los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento y en 21 de los 22 pacientes (95%) que habían tenido una patología estable, pero solo 15 (54%) de los 28 pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad tuvieron *rash*. Además, los pacientes que experimentaron *rash* tenían una supervivencia significativamente mayor que aquellos que no lo hacían (1,5 meses sin *rash* frente a 19,6 meses con un *rash* de grados 1, 2 o 3). El *rash* cutáneo estuvo claramente asociado con una mejor respuesta y una mayor supervivencia en un estudio de fase II realizado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con erlotinib, y en un estudio realizado con cetuximab en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de colon y carcinoma de páncreas. De acuerdo con estos hallazgos, la toxicidad cutánea sería un marcador de eficacia del tratamiento y un predictor de supervivencia (37-40).

No hay un tratamiento estandarizado en la literatura de las reacciones cutáneas por inhibidores del EGFR. Existen evidencias de que los pacientes pueden minimizar la extensión o la intensidad de la erupción acneiforme durante el tratamiento evitando la exposición solar intensa, el calor o la humedad.

La erupción acneiforme de grado 1 puede tratarse únicamente con medicamentos de uso tópico empleados para el tratamiento del acné vulgar y la rosácea: clindamicina o eritromicina gel o crema, peróxido de benzoílo gel o crema, sulfato de zinc más clindamicina y peróxido de benzoílo con clindamicina o metronidazol gel o crema, así como otros antibióticos tópicos como el ácido fusídico o antisépticos como la clorhexidina.

TABLA III
GRADOS DE SEVERIDAD DE LA ERUPCIÓN ACNEIFORME

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<i>Rash</i> /descamación	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular con prurito u otro síntoma asociado con descamación localizada u otras lesiones. Compromiso < 50%	Erupción eritematosa, macular, papular o vesicular severa; o descamación. Compromiso > 50%	Dermatitis exfoliativa, ulcerativa o ampollar generalizada	Muerte
	No requiere intervención	Requiere intervención	Asociado a desfiguración, ulceración. Dolor o descamación	Suspensión del IEGFR, manejo con un gran quemado	

En erupciones acneiformes de grado 2, son útiles los tratamientos usados para la erupción de grado 1, aunque en este caso también pueden usarse las tetraciclinas orales durante un tiempo prolongado (23 meses) a dosis de 100 mg / 24 horas debido a sus propiedades antiinflamatorias. También se ha descrito mejoría de las lesiones con la administración oral de derivados de la penicilina durante 78 días (cloxacilina y ampicilina y amoxicilinaclavulánico). En casos de erupción severa de grado 3, además de las medidas tópicas, pueden ser útiles las tetraciclinas orales a altas dosis (100 mg / 12 horas), teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales y de fotosensibilidad. En estos casos, la terapia con inhibidores del EGFR debería suspenderse temporalmente. Las erupciones de grado 4 requieren ingreso del paciente en una unidad de quemados y suspensión definitiva de la medicación.

En relación con otras alternativas terapéuticas, en algunos casos la aplicación inicial de corticoides tópicos junto con antibióticos se ha mostrado eficaz en estadios iniciales de la erupción, aunque su uso está limitado debido a su potencial acneiforme. Los inmunosupresores no esteroideos de uso tópico, como el *pimecrolimus*, han demostrado ser útiles, aunque se requieren más estudios en este sentido.

Algunos ensayos ponen de manifiesto la utilidad de la tretinoína tópica, sin embargo, el uso de retinoides orales permanece en fase experimental.

En cuanto a la prevención de la erupción acneiforme, se ha utilizado la eritromicina tópica al 4% y el ácido fusídico oral, así como la minociclina oral desde la primera hasta la última dosis del tratamiento con inhibidores del EGFR, aunque para algunos autores no existe un claro beneficio, por lo que su uso no estaría justificado (41).

HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFÍLICA

La hidradenitis neutrofilica ecrina se manifiesta como una erupción muy polimorfa en forma de pápulas, placas o vesículas que, en ocasiones, son dolorosas y se distribuyen de forma característica en el tronco, las extremidades, la cabeza y la nuca. En algunos casos puede presentar una afección periorbital grave parecida a la celulitis periorbitaria. A veces el cuadro cutáneo se acompaña de un síndrome febril. La erupción suele aparecer entre 3 días y 23 semanas tras iniciar la quimioterapia e involuciona sin tratamiento en unas 4 semanas. En un 60% de los casos reaparece al reintroducir la quimioterapia. El 90% de los casos descritos son pacientes con enfermedades oncológicas, fundamentalmente leucemia mieloide aguda o crónica, aunque también se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer testicular y cáncer de mama. El fármaco que la produce con mayor frecuencia es la citarabina.

Dada la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en el contexto del paciente oncológico, para establecer el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofilica es esencial una biopsia para el estudio histológico y de cultivos microbiológicos. El diagnóstico diferencial clínico es amplio e incluye complicaciones infecciosas (sepsis con émbolos sépticos), vasculitis, leucemia cutánea, hipersensibilidad por drogas, urticaria, eritema multiforme y dermatosis neutrofilicas como el síndrome de Sweet o un pioderma gangrenoso atípico.

La patogenia de esta reacción no está clara, y se ha planteado la posibilidad de un efecto tóxico directo en las glándulas ecrinas debido a la secreción del quimioterápico a través de ellas.

Sigue un curso autolimitado y no tiene un tratamiento específico. La utilización de corticoides es controvertida, ya que pueden disminuir el componente inflamatorio, pero su uso está limitado por la inmunosupresión del paciente. En algunos casos recurrentes se ha recomendado tratamiento con dapsona, aunque la utilidad de este fármaco no está bien establecida (42,43).

VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA

La vasculitis cutánea es una vasculitis de vasos pequeños sistémica, caracterizada por la implicación de la piel como la púrpura palpable. Puede variar en severidad de leve y autolimitada a una enfermedad potencialmente mortal con insuficiencia orgánica múltiple. Las manifestaciones sistémicas son, con mayor frecuencia, fiebre, artralgias y artritis y, con menor frecuencia, afectación renal, neurológica o gastrointestinal. El trastorno es causado por mecanismos de hipersensibilidad a fármacos, aunque también puede ser una manifestación paraneoplásica o secundaria a una infección. A menudo es difícil distinguir entre esas condiciones porque la cronología de los acontecimientos a menudo se superpone, y hay muchas variaciones en el tiempo entre el inicio de la vasculitis y la malignidad o el tipo de terapia, que puede ser desde horas hasta años.

Ocasionalmente, la vasculitis puede confundirse con un lupus debido a la presencia de autoanticuerpos múltiples, incluyendo ANA y anticuerpos antihistona, IgM anticardiolipina y bajos valores de complemento C4. En los casos en que los anticuerpos anticardiolipinas se elevan, el pronóstico puede ser peor debido a la aparición de lesiones extensas.

Los mecanismos patogénicos exactos involucrados son desconocidos, aunque parece que tanto la inmunidad mediada por células y humoral juegan un papel importante. En el caso de vasculitis cutánea ANCA positivo, se sospecha que el antígeno ANCA aumenta la concentración de neutrófilos en la pared vascular y favorece la transmigración, la desgranulación de neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas, y en última instancia, el desarrollo de la vasculitis.

La retirada del agente causal conduce por lo general a una resolución de las manifestaciones clínicas, sin más necesidad de terapia. Sin embargo, algunos pacientes progresan a graves y potencialmente mortales manifestaciones vasculíticas si la terapia de fármaco responsable no se detiene, y pueden requerir tratamiento con esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis o hemodiálisis. La muerte puede producirse en aproximadamente el 10% de los casos, predominantemente en pacientes con afectación multiorgánica.

Cualquier fármaco (citostático, hormonal o anticuerpos monoclonales) es capaz de producir una vasculitis, aunque sobre todo se ha relacionado con bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina y rituximab.

También se ha descrito que el 19% de los pacientes tratados con tamoxifeno va a desarrollar cambios cutáneos, incluyendo vasculitis, y también se ha descrito en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento con anastrozol. Para ambos fármacos, la vasculitis desaparece después de que el medicamento se ha retirado, y en el caso del tamoxifeno, la vasculitis reaparece cuando el fármaco vuelve a introducirse. La rápida resolución de la toxicidad después de la interrupción de la medicación indica un efecto inducido por fármacos, lo que sugiere que la inhibición del efecto estrógeno que debiera impedir la vasculitis paradójicamente induce vasculitis (44). El diagnóstico requiere confirmación histológica y el tratamiento, suspensión del tratamiento y corticoides sistémicos.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LAS VASCULITIS

El fenómeno de Raynaud es una manifestación de toxicidad a largo plazo, cuya presentación clínica puede variar desde un cuadro leve, casi imperceptible, hasta casos graves con isquemia digital que da origen a úlceras y puede llegar incluso a gangrena con pérdida del dedo, secundario a un vasoespasmo episódico de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión, que resulta en palidez, cianosis y eritema. El tratamiento va dirigido a favorecer la vasodilatación, inhibir la vasoconstricción, reducir el daño endotelial e inhibir la agregación de plaquetas. En el tratamiento farmacológico se incluyen antagonistas del calcio, vasodilatadores, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticolíticos, inhibidores de las cinasas, anticoagulantes, antitrombóticos y antioxidantes, entre otros. 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 vinblastina (45).

HIPERPIGMENTACIÓN

Diferentes agentes terapéuticos, como algunos citostáticos, producen variadas hiperpigmentaciones. 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 flagelada causada por la bleomicina que se caracteriza por la presencia de estrías lineales amarronadas, 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, de las uñas y de la mucosa oral, siguiendo el patrón serpenteante de distribución venosa o simplemente formando máculas. Estas manchas suelen ser pruriginosas, de modo que pueden indicarse 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, pero puede recidivar al reinstaurar la terapia.

EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

La necrosis de piel 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, cicatrices. 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 generalizada.

La doxorubicina está en particular asociada a los cuadros más severos (46).

El protocolo de actuación ante una extravasación de medicamentos citostáticos requiere (Tablas IV y V) (47):

- Parar perfusión del agente citostático.
- Mantener vía, retirar equipo de perfusión.
- Aspiración máxima de la medicación (36 ml) a través de la vía.
- Si es posible, inyectar 510 ml de suero salino en el área infiltrada para diluir el citostático.
- Si existe flictena, aspirar mediante jeringa de insulina tejido subcutáneo.
- Tratar la zona afectada según tipo de fármaco administrado.
- Antes de retirar la vía, inyectar el antídoto adecuado.
- Retirar la aguja o catéter.
- Limpiar la zona extravasada con povidona yodada al 10%.
- Mantener elevada la extremidad durante 48 h.

TABLA IV
PRINCIPALES AGENTES CITOSTÁTICOS SEGÚN EFECTOS POR EXTRAVASACIÓN

<i>Agentes poco irritantes</i>	<i>Agentes irritantes</i>	<i>Agentes vesicantes</i>
– Asparraginasa	– Bleomicina	– Amsacrina
– Carboplatino	– Carmustina (provoca hiperpigmentación)	– Clormetina
– Citarabina	– Ciclofosfamida	– Dactinomicina (corrosivo)
– Cisplatino	– Dacarbacina	– Daunorubicina
– Fluoracilo (inflamaciones menores en tejido dañado)	– Etopósido	– Doxorubicina
– Ifosfamida	– Mitoxantrone	– Epirubicina
– Melfalán	– Paclitaxel	– Estrepto-zocina
– Metotrexato	– Tenipósido	– Idarubicina
– Mitoguazona	– Tiotepa	– Mecloretamina
		– Mitomicina
		– Vinblastina
		– Vincristina
		– Vindestina

TABLA V
EFECTOS SECUNDARIOS DE INHIBIDORES EGFR Y MULTIQUINASA

<i>Droga</i>	<i>Cetuximab, erlotinib y gefitinib</i>	<i>Sorafenib</i>	<i>Sunitinib</i>
Diana	EGFR	VEGFR, RAF, PDGFR	VEGFR, KIT, PDGFR
Reacción mano pie	No	Intensa	Sí
Erupción papulo-pustular	Intensa	Posible	Posible
Cabello	Alopecia	Alopecia	Depigmentación
Paroniquia	Sí	Sí	No
Pigmentación cutánea	Eritema	Eritema	Amarilla
Fotosensibilidad	Sí	No	No

- Aplicar calor o frío según fármaco (Tabla VI).
- Según protocolo, aplicar crema de hidrocortisona al 1% sobre la zona afectada cada 12 h mientras persista el eritema.
- Realizar controles a las 24-48 h y a la semana de la extravasación en pacientes hospitalizados.
- Si se observa evolución negativa de la lesión, con presencia de signos primarios de necrosis tisular o ulceración, hay que contactar con el facultativo responsable.

TRICOMEGALIA

Es un efecto adverso frecuentemente relacionado con el uso de inhibidores de EGFR (48). Aparecen entre los 2 y los 6 meses después del comienzo del tratamiento y suelen remitir al mes de su finalización. Consisten en alargamiento (tricomegalia), engrosamiento y curvatura de las pestañas y cejas. La barba crece de forma más lenta y puede haber alopecia moderada en el cuero cabelludo. Con el tiempo suele existir hipertrichosis en el rostro o

generalizada. El pelo del cuero cabelludo tiende a enrullarse o tornarse más lacio. En los párpados el crecimiento de las cejas suele estar asociado con otras complicaciones oculares como meibomitis y disfunción de la lacrimación. El manejo consiste en su recorte periódico.

XEROSIS

La piel seca es una consecuencia frecuente de la terapia antineoplásica; en particular, con los inhibidores EGFR y, principalmente, con gefitinib (49). Se inicia tras varias semanas de tratamiento y es más severa en pacientes de edad avanzada. Se acompaña de prurito y fisuras y es más acentuada en piernas, manos y pies. En ocasiones existe sequedad vaginal o perineal y fragilidad cutánea. La histología muestra grados variables de paraqueratosis y descamación.

La sequedad de la piel en la cara, en el pecho y en la espalda se trata con cremas o ungüentos hidratantes en base de aceite/agua. Se recomienda evitar las lociones, dado que podrían contener alcohol. Para las extremidades, donde la foliculitis es menos frecuente, se reservan

TABLA VI
CITOSTÁTICOS Y ANTÍDOTOS

<i>Citostático</i>	<i>Antídoto</i>	<i>Posología</i>	<i>Medios físicos</i>
Amsacrina Daunorubicina (daunomicina) Doxorubicina (adriamicina) Idarubicina Epirubicina Mitoxantrone Mitomicina C	Dimetilsulfóxido (DMSO) al 50%-99%. Tópico en el doble de la zona extravasada	Cada 6-8 horas durante 15 días	Hielo local 15 minutos cada 30 minutos durante 24 horas
Vimblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa (en 3 ml SF) en 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local. Ciclos de 15 minutos cada 30 minutos durante 24 horas
Tenipósido (VM-26) Etopósido (VP-16) Ifosfamida (solo si existe dolor o progresa lesión a las 12-24 h)	Hialuronidasa (en 3 ml SF) en 6 punciones alrededor de la zona afectada	Repetir tratamiento a las 12-24 horas según evolución e indicación médica	Calor local. Ciclos de 115 minutos cada 30 minutos
Cisplatino (CDDP) si concentración > 0,4 mg/ ml o volumen extravasado > 20 ml Mecloretamina Dacarbacina (DTIC) si dolor o progresa lesión en 12-24 h	Tiosulfato sódico 1/6 M (2 ml de antídoto por cada mg de mecloretamina o 100 mg de cisplatino extravasado) vía subcutánea alrededor de la zona extravasada		

las formulaciones con vehículos grasos; también responde a preparados emolientes con pH ácido. Tras 3 semanas de tratamiento con una solución de lavado y un emoliente de pH 5,5, se observa un incremento significativo del estrato córneo y una disminución de la pérdida transdérmica de agua, lo que indica una restauración de la función de barrera; también aumentan los niveles de sebo y mejoran los síntomas. En la hiperqueratosis resultan efectivas las preparaciones con lactato de amonio y urea, aunque deben usarse con precaución sobre pieles sensibles.

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.

TOXICIDAD CUTÁNEA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS

INHIBIDORES DE EGFR

Los inhibidores de EGFR están aprobados como el fármaco para el tratamiento de los cánceres de células

no pequeñas de pulmón, colorrectal, de mama, pancreático y de cabeza y cuello con mutaciones de EGFR (50). La incidencia de reacciones adversas al fármaco inducidas por inhibidores de EGFR es alta (36%-80%) (51), de las cuales la mayoría fueron erupciones papulopustulares, xerosis, paroniquia, mucositis y fotosensibilidad (Fig. 2). Aunque es raro, el síndrome de Stevens Johnson debe dis-



Fig. 2. Fisuras en dedos secundario a inhibidores EGFR.

tinguirse de la mucositis relacionada con los inhibidores de EGFR, particularmente cuando el paciente presenta síntomas constitucionales y ampollas generalizadas que se extienden más allá de la mucosa, y debe tenerse en cuenta que se notificó reactividad cruzada entre los inhibidores de EGFR. Se ha planteado la hipótesis de que el mecanismo patogénico de toxicodermia asociado con los inhibidores de EGFR podría deberse a la inhibición irreversible de EGFR, que dificulta la diferenciación epidérmica y la reepitelización, lo que causa erosiones extensas.

INHIBIDORES KIT Y BCR-ABL

Imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, es el tratamiento estándar para la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). El imatinib representa uno de los fármacos más comunes para inducir un síndrome de Stevens Johnson. Esto debe diferenciarse de otros efectos adversos cutáneos más comunes del imatinib, las erupciones maculopapulares y el edema facial, que tienen un mejor pronóstico y un efecto farmacológico dependiente de la dosis en lugar de una reacción de hipersensibilidad (52). Para la erupción maculopapular/edema facial asociado con imatinib, puede interrumpirse temporalmente el fármaco o reducir la dosis.

INHIBIDORES MULTIQUINASA

Los inhibidores de la multiquinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y vandetanib) son moléculas pequeñas inhibidores de la tirosina quinasa del VEGF, y también tienen capacidad de unión diferencial a otras tirosinas quinasa, entre las que se incluyen PDGFR, EGFR, KIT, RET, FLT-3, CSF-1R y RAF (53). Fueron aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer hepatocelular. Estos medicamentos pueden causar reacción en la piel de manos y pies, caída de cabello, erupciones maculopapulares, estomatitis, erosiones genitales y sangrado, especialmente en pacientes que usan sorafenib (Tabla VI). Se cree que estas toxicidades cutáneas son causadas por la inhibición directa de VEGF, que conlleva la regresión de los vasos y el impacto en la capacidad de reparación vascular. Otra investigación también ha demostrado que la interacción Fas/FasL media la muerte de queratinocitos inducida por sunitinib. Recientemente, un estudio reciente identificó SLC22A20 (OAT6) como un portador de captación de sorafenib que posibilita el paso del fármaco al queratinocito a través de OAT6 y luego inhibir la proteína quinasa MAP3K7 (TAK1) activada por mitógenos, lo que conduce a citotoxicidad y lesión de los queratinocitos (54). Curiosamente, el eritema multiforme, un espectro de hipersensibilidad de tipo retardado, inducido por sorafenib, fue de alrededor

del 19-25% en la población japonesa, que es mucho más alta que la población caucásica (55). Esto podría implicar un posible papel genético en la patogénesis de las reacciones adversas a los medicamentos.

INHIBIDORES DE BRAF

Vemurafenib es un inhibidor selectivo de la BRAF-quinasa aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF. Se ha estimado que la toxicidad cutánea, la fotosensibilidad, las erupciones maculopapulares y la malignidad cutánea secundaria (queratoacantoma y carcinoma de células escamosas) afectan a más del 90% de los pacientes (56). Un estudio para confirmar la inmunidad celular en la prueba de transformación linfoblástica mostró reactividad cruzada positiva entre vemurafenib, dabrafenib (57) y antibióticos derivados de la sulfonamida, como sulfametoxazol.

INHIBIDORES mTOR

Los inhibidores de la rapamicina (mTOR) de los mamíferos, como sirolimus, everolimus y temsirolimus, son fármacos emergentes, cada vez más aplicados en oncología y en la prevención del rechazo en pacientes que reciben trasplante de un órgano sólido. Los efectos secundarios cutáneos más comunes son úlceras orales, erupciones similares al acné y erupciones morbiliformes. Las úlceras orales son una reacción adversa muy frecuente (72%), y suele ser recurrente y crónica después del tratamiento con everolimus en el 25% de los pacientes (Fig. 3). Este evento adverso es dependiente de la dosis (58).

También se han documentado erupciones farmacológicas graves, como angioedema lingual, potencialmente mortal después del inicio de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón. En estos pacientes,



Fig. 3. Mucositis secundaria a inhibidores mTOR.

el edema lingual ocurre predominantemente durante las primeras semanas después del inicio del tratamiento con everolimus, y desaparece sin recurrencia en la mayoría de los pacientes después de un tratamiento sintomático adecuado (59).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es el último avance en el desarrollo de fármacos contra el cáncer con anticuerpos terapéuticos inmunomoduladores dirigidos a receptores inhibidores expresados por las células T, como CTLA-4 y PD-1.

Con el empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma, del cáncer no microcítico de pulmón, de vejiga, etc., se han detectado nuevos efectos adversos no conocidos previamente y que se describen en su mayoría como efectos adversos inmunorrelacionados, que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento. Los efectos adversos inmunorrelacionados cutáneos, como el exantema, el prurito y el vitíligo, son los más frecuentes en los pacientes tratados con estos nuevos fármacos; sin embargo, se han documentado casos de síndrome de Stevens Johnson con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab (Fig. 4). Todos los pacientes tenían melanoma avanzado, y el inicio de la necrólisis epidérmica varió de 2,5 semanas a 3 meses. En un caso de síndrome de Stevens Johnson asociado a pembrolizumab, se utilizó fenitoína concomitante para la epilepsia, por lo que la droga responsable es difícil de definir. Se ha planteado la hipótesis de que el uso de la terapia anti-PD-1 podría provocar la expresión de PD-L1 en los queratinocitos y permitir que las células T citotóxicas CD8 + activadas se dirigieran frente a los queratinocitos, lo que conducirá a la apoptosis (60). También se ha demostrado en el análisis de expresión génica de la piel perilesional de pacientes tratados con anti-PD-1 una regulación positiva de las principales



Fig. 4. Toxicidad cutánea por inmunoterapia.

quimiocinas inflamatorias, como CXCL9, CXCL10 y CXCL11, de mediadores citotóxicos como PRF1 y GZMB y FASLG proapoptótico, y regulación positiva de PD-L1 (61). Estos perfiles de expresión génica que se asemejan al síndrome de Stevens Johnson sugieren que la interacción PD-1/PD-L1 es necesaria para preservar la integridad epidérmica durante las reacciones inflamatorias de la piel. Curiosamente, hubo un caso con un tratamiento previo con nivolumab seguido de vemurafenib que desarrolló una necrólisis epidérmica tóxica (62). En este sentido, se ha sugerido que el nivolumab predispone a los pacientes a reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos mediante la activación de las células CD8 +.

A pesar de ser infrecuentes, el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades cutáneas graves que ponen en peligro la vida. La presentación y el diagnóstico típicos a menudo requieren documentación adecuada de exposición al fármaco, fotografías y biopsias de la piel. Con frecuencia se prefiere usar corticoides tópicos u orales en el manejo de la toxicidad a la inmunoterapia; sin embargo, el riesgo al desarrollo del síndrome de Stevens Johnson puede conllevar la interrupción del fármaco, por lo que resulta muy importante reconocer y manejar este tipo de reacciones, evitando interrupciones no justificadas de la terapia (Tabla VII).

CONCLUSIONES

La quimioterapia se ha demostrado eficaz para el tratamiento de cáncer; sin embargo, estos tratamientos a menudo se asocian con toxicidades graves. Existe una amplia literatura sobre algunos efectos adversos asociados con la quimioterapia, tales como la mielosupresión, emesis, diarrea, mucositis y estomatitis. Sin embargo, hay una escasez de datos y de directrices para el manejo de las toxicidades dermatológicas. Las complicaciones dermatológicas cada vez son más frecuentes, y con los nuevos fármacos inhibidores (EGFR, inhibidores multiquinasa, inhibidores BRAF, inmunoterapia, etc.) la incidencia de estas complicaciones ha aumentado y se han convertido en una de las toxicidades que más interés han despertado, no solo porque en muchos casos se convierten en los efectos adversos limitantes de la dosis, sino también porque la presencia de estas toxicidades se considera actualmente como una variable predictiva de la respuesta o debe tenerse precaución porque tienen reactividad cruzada con otros fármacos, incluso de diferente grupo farmacológico. Además, las toxicidades dermatológicas pueden ser perjudiciales psicológicamente y han demostrado tener un gran impacto negativo en la calidad de vida. Por ello, el conocimiento del amplio perfil de manifestaciones cutáneas y la destreza en el manejo incidirán muy positivamente en la vida de los pacientes.

TABLA VII
MANEJO DE TOXICIDAD SECUNDARIA A INMUNOTERAPIA

Grado CTCAE	Recomendación
1	<p><i>Tratamiento de apoyo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Monitorización estricta de síntomas – Descartar procesos infecciosos – Educación del paciente y continuar inmunoterapia
2	<p><i>Añadir a las recomendaciones del grado 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Suspender la inmunoterapia hasta que la toxicidad sea de grado 1 o menor – Valorar corticoides tópicos – Valorar corticoides orales (0,5-1 mg/kg al día) si los síntomas persisten más de 5 días
3	<p><i>Añadir a las recomendaciones del grado 1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Corticoides intravenosos (1-2 mg/kg metilprednisolona). Después de 3 días, reducir a 1 mg/kg al día – Si no se resuelven en 3-5 días, hay que valorar la adición de otro inmunosupresor (infiximab) – Considerar la realización de pruebas específicas (colonoscopia) – Sospechar y tratar infección – Suspender inmunoterapia y reiniciar si la toxicidad revierte a grado 1 o menor – Los corticoides deben mantenerse entre 3-6 semanas (profilaxis <i>Pneumocistitis spp</i>)
4	Como el grado 3, pero con la suspensión definitiva del tratamiento de inmunoterapia

La evidencia actual sobre el mecanismo patológico de estas complicaciones es limitada; por ello, se requieren investigaciones adicionales para dilucidar la fisiopatología, así como para ayudar a los clínicos a enfrentarse a este notorio evento adverso y avanzar hacia la medicina personalizada en el tratamiento oncológico.

CORRESPONDENCIA:
Mauro Oruezábal Moreno
Servicio de Oncología Médica
Hospital Rey Juan Carlos
Calle Gladiolo, s/n
28933 Móstoles, Madrid
e-mail: mauro-oruezabal@hospitalreyjuancarlos.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002;14:2126.
2. Berger A, Karakunnel J. Adverse effects of treatment. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (editors). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2556.
3. Shapiro J, Richardson GE. Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *J Clin Oncol* 1994;12:22378.
4. Zulian GB, Aapro MS. Docetaxel and radiation recall severe mucositis. *Ann Oncol* 1994;5:9646.
5. Viale P. Chemotherapy and cutaneous toxicities: implications for oncology nurses. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:14451.
6. Lindley C. Adverse effects of chemotherapy. In: KodaKimble MA, Young LY, Kradjan W (editors). *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metast Rev* 1999;18:46571.
8. Herishanu Y. Rituximab induced serum sickness. *Am J Hematol* 2002;70:329.
9. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(6):57987.
10. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144(11):15245.
11. Joshi R, Olver I, Keefe D, et al. 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):110912.
12. Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment related hair and nail changes. *Dermatol Clin* 2008;26:5968.
13. Dasanu CA, Vaillant JG, Alexandrescu DT. Distinct patterns of chromonychia, Beau's lines and melanoderma seen with vincristine, adriamycin, dexamethasone for multiple myeloma. *Dermatol Online J* 2006;12:10.
14. Chen W, Yu YS, Liu YH, et al. Nail changes associated with chemotherapy in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:18690.
15. Barasch A, Elad S, Altman A, et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6):52832.
16. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, et al. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14(6):5417.
17. Stiff PJ, Emmanouilides CH, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic Stem Cell transplantation setting. *J Clin Oncol* 2006;24:518693.
18. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic malignancies. *NEJM* 2004;351:25908.

19. Bagchi S. Adjuvant chemotherapy can be delayed in breast cancer. *The Lancet Oncology* 2006;7(11):892.
20. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5194200.
21. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:144954.
22. Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, et al. Gemcitabine-induced peripheral edema: report on 15 cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26(3):24751.
23. Drake RD, Lin WM, King M, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmarplantar erythrodysesthesia in patients with recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;94:3204.
24. Lyass O, Lotem M, Edelmann D, et al. Protective effect of amifostine on Doxil/Caelys-induced PPE in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:99b.
25. Gaithersburg MD. Ethylol (amifostine) prescribing information. *Medimmune Oncology* 2007.
26. Lin E, Morris J, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(Suppl. 14):317.
27. Chin S, Chen N, Oza A, et al. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmarplantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1623a.
28. Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, et al. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced PPE. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:3036.
29. Del Pozo J, Martínez W, Yebra Pimentel MT, et al. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine. *Ann Pharmacother* 2001;35:8913.
30. Hague JS, Ilchshyn A. Lichenoid photosensitive eruption due to capecitabine chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(1):1023.
31. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, et al. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003;4:3669.
32. Cortesi E, de Pasquale Ceratti A, Dauria G, et al. Management of cutaneous adverse effects during treatment with ZD1839 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Surprising efficacy of early local treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:Abstract 7100.
33. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8:3167.
34. Shah NT, Kris MG, Pao W, et al. Practical management of patients with non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:16574.
35. Treudler R, Zouboulis CC. Follicular drug eruption induced by gefitinib (ZD 1839, Iressa): Clinical picture correlates with in vitro data of focal epidermal necrosis after epidermal growth factor inhibition in skin cultures. *Dermatology* 2005;21:3756.
36. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):33745.
37. Pérez Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;22:323847.
38. Clark GM, Pérez Soler R, Siu L. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:196(Abstract 786).
39. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL. The presence and intensity of the cetuximab-induced acnelike rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:204 (Abstract 817).
40. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:391321.
41. Micantonio T, Concetta M, Ricevuto E, et al. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to Cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005;141:11734.
42. Allegue F, Soria C, Rocamora A, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:11103.
43. Hu CH. Sweat related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologica* 1991;182:736.
44. Candelaria M, Hurtado Monroy R, Vargas Viveros P, et al. Tamoxifen associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol* 2007;5:9.
45. Heier MS, Nilsen T, Graver V, et al. Raynaud's phenomenon after combination chemotherapy of testicular cancer, measured by laser Doppler flowmetry. A pilot study. *Br J Cancer* 1991;63(4):5502.
46. Dourakis SP, Sevastianos VA, Alexopoulou A, et al. Toxic, epidermal, necrolysis like reaction associated with docetaxel chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(13):3030-2.
47. The National Extravasation Information Service [accessed September 18, 2007]. Available at: www.extravasation.org.uk/home.html
48. Dueland S, Sauer T, Lund Johansen F, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003;42(4):3456.
49. Wnorowski AM, de Souza A, Chachoua A, et al. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. *Int J Dermatol* 2012;51(2):223-32.
50. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2012;16(1):15-31.
51. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201-6.
52. Zimmerman EI, Gibson AA, Hu S, et al. Multikinase inhibitors induce cutaneous toxicity through OAT6-mediated uptake and MAP3K7-driven cell death. *Cancer Research* 2016;76:117-26.
53. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010;13:1-14.
54. Ikeda M, Fujita T, Amoh Y, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma. *Urologia Internationalis* 2013;91:482-3.
55. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist* 2013;18(3):314-22.
56. Bellon T, Lerma V, González-Valle O, et al. Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: possible cross-reactivity with other sulfonamide compounds. *Br J Dermatol* 2016;174(3):621-4.
57. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncology* 2013; 49(4):293-8.
58. Fuchs U, Zittermann A, Berthold HK, et al. Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. *Transplantation* 2005;79(8):981-3.
59. Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *OncImmunology* 2016;5(9):e1214788.
60. Goldinger SM, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy. *Clinical Cancer Research* 2016;22(16):4023-9.
61. Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, et al. Severe cutaneous and neurologic toxicity in melanoma patients during vemurafenib administration following anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunology Research* 2013;1(6):373-7.

