



Localizador: 16034

Medicina **Cutánea**
Ibero-Latino-Americana

Efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con sorafenib

Cutaneous adverse effects in patients treated with sorafenib

Pablo Chicharro-Manso,* Pedro Rodríguez-Jiménez,* Alejandra Pérez-Plaza,*
Mar Llamas-Velasco,* Javier Sánchez-Pérez,*

Palabras clave:

Sorafenib, efectos
adversos cutáneos,
reacción cutánea
palmo-plantar.

Key words:

Sorafenib, cutaneous
adverse effects,
hand-foot
skin reaction.

RESUMEN

Introducción: Sorafenib es un inhibidor multicinasa empleado en el tratamiento de diversas neoplasias entre las que destacan el hepatocarcinoma, el carcinoma renal y el carcinoma de tiroides. Se ha relacionado este tratamiento con múltiples efectos adversos cutáneos. **Objetivos:** Se realizó este estudio para evaluar en nuestro medio la frecuencia y tipos de estos efectos adversos. **Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 74 pacientes tratados con sorafenib en nuestro hospital, recogiendo datos clínicos generales y los cuadros cutáneos presentados. **Resultados:** De los 74 pacientes tratados con sorafenib, 24 (32%) presentaron efectos adversos cutáneos. El efecto adverso más frecuente fue la reacción cutánea palmo-plantar (RCPP). Otros efectos adversos fueron el exantema maculopapular, xerodermia, alopecia y la hiperqueratosis folicular. Todos los cuadros aparecieron en los primeros meses de tratamiento y, en general, no precisaron la suspensión de éste. **Conclusión:** Sorafenib se asocia a una elevada tasa de eventos cutáneos adversos, siendo el más frecuente la RCPP.

ABSTRACT

Background: Sorafenib is a multitargeted kinase inhibitor used in the treatment of several cancers, including hepato-cellular carcinoma, renal cell carcinoma and thyroid carcinoma. This treatment has been associated with several cutaneous adverse effects. **Objectives:** We conducted this study to evaluate in our environment the frequency and types of these adverse effects. **Material and methods:** We performed a retrospective study of 74 patients treated with sorafenib in our hospital, collecting general clinical data and the cutaneous lesions developed. **Results:** Within the 74 patients treated with sorafenib, 24 (32%) developed cutaneous adverse effects. The most frequent adverse effect was hand-foot skin reaction (HFSR). Other adverse events were maculopapular eruption, xerosis, alopecia and follicular hyperkeratosis. All events appeared in the first months of treatment and, most frequently, this could be continued. **Conclusion:** Sorafenib is associated with a high rate of cutaneous adverse effects, being HFSR the most frequent.

INTRODUCCIÓN

Sorafenib es un inhibidor multicinasa de administración oral que actúa en la neoangiogénesis y en la proliferación de las células tumorales. Se emplea fundamentalmente en el tratamiento del hepatocarcinoma, del carcinoma renal y del carcinoma de tiroides avanzados. Otras indicaciones son el melanoma metastásico, neoplasias hematológicas y los tumores neuroendocrinos.¹ Al igual que otros antineoplásicos, su empleo se asocia a múltiples efectos adversos, siendo especialmente comunes los fenómenos cutáneos entre los que destacan la reacción cutánea palmo-plantar (RCPP), el exantema maculopapular, la erupción eritematosa facial, la hiperqueratosis folicular y la alopecia.^{1,2}

Realizamos este estudio para cuantificar la frecuencia de eventos adversos cutáneos secundarios al tratamiento con sorafenib en nuestro medio, así como los distintos tipos y la latencia de aparición desde el inicio del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de 74 pacientes tratados con sorafenib entre 2005 y 2016 en nuestro centro hospitalario, un Hospital Universitario de Tercer Nivel que da cobertura a un área metropolitana con una población estimada de 500,000 habitantes. Se recogieron los siguientes datos: sexo y edad de los pacientes, la patología tratada, las patologías dermatológicas presentadas y el tiempo pasado entre el inicio del tratamiento

* Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de
La Princesa, Madrid, España.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
21/Agosto/2016.
Aceptado:
02/Octubre/2016.



y la aparición de dichas patologías. Todos los pacientes tenían confirmación histológica de la neoplasia objeto del tratamiento. Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de porcentajes, la media y el rango de edades.

RESULTADOS

Los 74 pacientes presentaban una edad media de 62 años (rango: 25-83), siendo 25 mujeres y 49 varones. Las patologías tratadas fueron: hepatocarcinoma (52), carcinoma de tiroides (12), carcinoma renal (5), melanoma (4) y síndrome mielodisplásico (1). El tratamiento se mantuvo en todos ellos hasta la progresión de la enfermedad a estadios terminales, la aparición de efectos adversos intolerables o el fallecimiento del paciente. La dosis de inicio fue de 400 mg cada 12 horas en todos los pacientes.

En total, 24 de los 74 (32%) pacientes tratados con sorafenib presentaron efectos adversos cutáneos. En la *tabla 1* se resumen los distintos eventos presentados, su frecuencia, la latencia de aparición desde el inicio del tratamiento y la patología tratada. Algunos de los pacientes presentaron varios cuadros cutáneos distintos. El efecto adverso más frecuente fue la RCPP (18%) que en general se controló con tratamiento sintomático sin provocar modificaciones del tratamiento con sorafenib. Los fenómenos cutáneos provocaron la suspensión temporal del tratamiento en dos casos de exantema maculopapular, con buena tolerancia tras la reintroducción posterior con reducción de la dosis. En cinco de los casos descritos se precisó valoración por dermatología; el resto de los casos fueron controlados por el médico habitual.

DISCUSIÓN

Desde su aparición como antineoplásico, sorafenib se ha relacionado con múltiples efectos adversos cutáneos. El



Figura 1. Reacción cutánea palmoplantar.



Figura 2. Reacción cutánea palmoplantar.

Tabla 1. Características y eventos dermatológicos de los pacientes incluidos.

Efecto adverso	Núm. de pacientes	Rango edad	Latencia	HC	Ca. tiroides	Ca. Renal	MM	SMD
RCPP	13 (18%)	36-72	1 sem.-5 meses	5	5	1	1	1
Exantema maculopapular	4 (5%)	25-71	2 sem.-1 mes	2	1	1		
Xerodermia	4 (5%)	41-77	1-2 meses	2	2			
R. acneiforme	3 (4%)	36-60	1 mes	1	1		1	
Hiperqueratosis folicular	2 (3%)	42-49	2 sem.-1 mes			1	1	
Alopecia	1 (1.3%)	52	1 mes		1			
Otras	4 (5%)	65-75	1 mes	4				

HC = Hepatocarcinoma, SMD = Síndrome mielodisplásico, MM = Melanoma, RCPP = Reacción cutánea palmo-plantar.

más característico y uno de los más frecuentes es la RCPP o *hand-foot skin reaction* (Figuras 1 y 2). Este cuadro de aparición generalmente temprana (primeras 2-6 semanas), se caracteriza por la aparición de lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas, pudiendo asociar un halo eritematoso característico. Es importante recordar que este cuadro difiere del síndrome mano-pie clásico o eritrodisestesia palmo-plantar. La *tabla 2* resume las principales diferencias entre ambos cuadros.

Otro efecto adverso frecuente es el exantema facial (Figura 3), que cursa con una erupción maculopapular eritematosa limitada a región facial o con una clínica similar a la dermatitis seborreica clásica.¹ Estas lesiones suelen resolverse espontáneamente. También son frecuentes los exantemas maculopapulares generalizados (Figura 4), que suelen responder a tratamientos corticoides tópicos y a la suspensión temporal del fármaco con o

sin descenso posterior de dosis. Otros efectos adversos también característicos son la xerodermia, las hemorragias subungueales en astilla, la hiperqueratosis folicular y la alopecia.

Disponemos en la literatura de varias series de pacientes tratados con sorafenib, en las que la frecuencia de aparición de eventos adversos cutáneos es muy elevada, alcanzando 90% en algunas de ellas.²⁻⁶ En nuestra serie, sin embargo, el porcentaje general de efectos cutáneos es claramente menor (32%). Los autores consideramos que el infradiagnóstico de éstos puede ser el culpable de esta diferencia, llamando la atención el bajo número de derivaciones a las consultas especializadas de dermatología. Pese a ello, al igual que en el resto de las series publicadas, el efecto secundario cutáneo más frecuente fue la RCPP. Aunque la incidencia y la gravedad de la RCPP se han relacionado en algunos casos con la dosis del fármaco,³ en nuestro caso no se ha sido posible observar ninguna relación, ya que todos los pacientes iniciaron el tratamiento con la misma dosis. El resto de los eventos cutáneos descritos se distribuyó de forma homogénea y con incidencias bajas sin presentar grandes diferencias respecto a otras series. Todos los cuadros clínicos aparecieron por lo regular al inicio del tratamiento con una latencia máxima de cinco meses.

Tabla 2. Diferencias entre la reacción cutánea palmo-plantar y la eritrodisestesia palmo-plantar.

Reacción cutánea palmo-plantar	Eritrodisestesia palmo-plantar
Hiperqueratósica	Sólo hiperqueratósica en fases crónicas
Localizada y en zonas de presión	Distribución difusa
Generalmente afectación leve	Mayor grado de afectación



Figura 3. Exantema facial.

CONCLUSIÓN

En nuestra serie observamos una incidencia menor de los eventos adversos cutáneos en los pacientes tratados con sorafenib en comparación con las series publicadas. Queremos destacar la importancia del papel del dermatólogo



Figura 4. Exantema maculopapular.

para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados en estos pacientes.

Correspondencia:
Pablo Chicharro Manso

Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León 62,
28006, Madrid, España.
Tel: +34915202433, Fax: +34915202435
E-mail: somniem@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ara M, Pastushenko E. Fármacos antiangiogénicos y piel: efectos cutáneos adversos de sorafenib, sunitinib y bevacizumab. *Actas Dermosifilogr*. 2014; 105: 900-912.
2. Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36 (4): 344-350.
3. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008; 144 (7): 886-892.
4. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choh JH et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (5): 1045-1051.
5. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60 (2): 299-305.
6. Kong HH, Turner ML. The array of cutaneous adverse effects associated with sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 360-361.

www.medigraphic.org.mx