

Frecuencia de alteraciones ungueales secundarias a la administración de taxanos en pacientes mexicanos

Luz Calderón¹
Andrés Tirado-Sánchez²
Jesús Miguel Lázaro-León³
Rosa María Ponce-Olivera²
Alexandro Bonifaz²

¹ Residente de Dermatología.

² Departamento de Dermatología.

³ Departamento de Oncología Médica.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes: la toxicidad cutánea de los taxanos, cuya acción consiste en interferir la despolimerización de los microtúbulos al fijarse sobre la β -tubulina, ocurre en 50-70% de los casos. En las uñas se ha reportado melanoniquia, onicólisis, paroniquia y hemorragia subungueal, entre otros. A pesar de que existen reportes al respecto, se desconoce la frecuencia de estas alteraciones en nuestra población.

Objetivo: determinar la frecuencia de alteraciones ungueales en pacientes que reciben quimioterapia con taxanos en comparación con los que han recibido otros agentes quimioterapéuticos.

Material y método: estudio observacional, descriptivo de casos consecutivos y seguimiento de los mismos, en el que se seleccionaron pacientes con quimioterapia con taxanos y otros agentes quimioterapéuticos; se les aplicó un cuestionario de colección de datos y se realizó exploración ungueal a los 0, 2 y 4 meses de iniciada la quimioterapia; se evaluaron las 20 uñas en búsqueda de enfermedad ungueal mediante visión directa y control iconográfico; el registro se realizó con base en el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v4.0). El análisis estadístico se realizó de manera descriptiva.

Resultados: se reclutaron 86 pacientes, 43 en el grupo de taxanos y 43 en el grupo control; todos los pacientes eran del género femenino, con media de edad de 50.51 ± 10.67 años. En el grupo de taxanos, 23 y 25% tuvieron cambios de coloración en las uñas al segundo y cuarto mes, respectivamente. En el grupo control, 45 y 54% tuvieron cambios de coloración en las uñas al segundo y cuarto mes, respectivamente. En el criterio de pérdida ungueal, 5 y 2.5% de los pacientes con taxanos tuvieron esta alteración en grados 1 y 2, respectivamente, en comparación con 0% del grupo sin taxanos. El 20.5 y 31% de los pacientes con taxanos padecieron surcos ungueales, contra 16 y 19% del grupo sin taxanos, a los dos y cuatro meses, respectivamente.

Conclusiones: el criterio CTCAE de pérdida ungueal se observó únicamente en pacientes en el grupo de taxanos. De la misma manera, los surcos ungueales se observaron con mayor frecuencia en las pacientes que recibían este tratamiento.

Palabras clave: toxicidad ungueal, taxanos, onicólisis, onicodistrofia, paclitaxel.

Recibido: 25 de junio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia: Dr. Andrés Tirado Sánchez
Dr. Balmis 148
06726 México, DF
atsdermahgm@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Calderón L, Tirado-Sánchez A, Lázaro-León JM, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Frecuencia de alteraciones ungueales secundarias a la administración de taxanos en pacientes mexicanos. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:493-503.

Frequency of nail alterations due to taxane agents in Mexican patients

ABSTRACT

Background: The skin toxicity of taxane agents occurs in 50-70% of patients. These drugs exert their action through inhibition of the microtubules depolymerization, by binding β -tubuline. Nail toxicity has been reported as color changes, onycholysis, paronychia and subungual hematoma, among others.

Objective: To determine the frequency of nail alterations observed in patients under treatment with taxane agents and compare them with alterations found in patients receiving other chemotherapeutic agents.

Material and method: An observational, analytic, cases and control study was carried out. Patients enrolled were classified as cases when receiving taxane chemotherapy and as controls when other chemotherapeutic agents were administered. Demographic data was collected and visual inspection of the 20 nails with iconographical registration was done at 0, 2 and 4 months after the treatment was started. The registration was based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0). Descriptive statistical analysis was used.

Results: Eighty-six patients were enrolled, 43 were included in the taxane group and 43 in the control group. All the patients were female; mean age was 50.51 years old. Color changes were detected in 23% and 26% of patients in the taxane group at the second and fourth months, respectively, while 45% and 54% of patients in the control group presented those changes. Nail loss was detected in 5% and 2.5% of the taxane group, classified as grade 1 and 2 respectively, compared to 0 patients in the control group. Nail ridging was found in 20.5% and 31% of patients in the taxane group, meanwhile 16% and 19% developed ridges in the control group, at the second and fourth months.

Conclusions: The CTCAE nail loss criteria was found only in patients receiving taxanes, nail ridging presented more commonly in patients belonging to the taxane group.

Key words: nail toxicity, taxanes, onycholysis, onychodystrophy, paclitaxel.

ANTECEDENTES

El advenimiento de nuevas terapias y protocolos oncológicos ha aumentado la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer; sin embargo,

con esto se incrementa también la frecuencia de eventos adversos, sobre todo dermatológicos, que si bien no alteran la respuesta al tratamiento, pueden afectar directamente la calidad de vida de los pacientes.¹

Los eventos adversos dermatológicos de la quimioterapia han adquirido considerable atención debido a su alta frecuencia y efecto físico y psicosocial.² Estas reacciones contribuyen en gran medida a la morbilidad de los pacientes, por lo que el reconocimiento y tratamiento adecuado de las mismas es importante para otorgar un cuidado óptimo al paciente con cáncer.³

Los taxanos son moléculas terpénicas que bloquean el crecimiento celular, son un conjunto de fármacos antineoplásicos o agentes quimioterapéuticos citostáticos introducidos en la década de 1980,⁴ ejercen su efecto citotóxico al unirse de forma reversible a la subunidad β de la tubulina, induciendo la polimerización de la misma, inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos.^{5,6}

Estas moléculas con base de terpeno son producidas por plantas del género *Taxus*, de ahí deriva el nombre de taxanos; estas plantas son llamadas también tejos, que son coníferas (de la familia *Taxaceae*), se desarrollan en zonas montañosas fresco-húmedas. El taxano más representativo es el paclitaxel, pero hay otros naturales y semisintéticos.^{1,4}

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de las alteraciones ungueales secundarias a quimioterapia con taxanos, mostrando en particular su manifestación en la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo de casos consecutivos y seguimiento de los mismos. La duración del estudio fue de 13 meses. Se consideraron aptos para participar en el estudio los pacientes atendidos en el servicio de Oncología Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, que iniciaron tratamiento con quimioterapia a base de taxanos como terapia

combinada y los que recibían otro tipo de esquema de tratamiento antineoplásico; los pacientes se valoraron en el servicio de Dermatología en búsqueda de afecciones ungueales en los meses 0, 2 y 4 a partir del inicio de tratamiento quimioterapéutico. Se realizó un método de muestreo no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

RESULTADOS

Se reclutaron 86 pacientes, 43 en el grupo de quimioterapia con taxanos y 43 en el grupo de quimioterapia diferente a taxanos (grupo control). Todas las pacientes eran del género femenino, con límites de edad de 26 y 72 años y media de 50.51 ± 10.67 . En el grupo de quimioterapia con taxanos, los límites de edad fueron 28 y 70 años, con media de 51.02 ± 9.72 años. En el grupo de pacientes con quimioterapia diferente a taxanos, la edad mínima fue de 26 años y la máxima de 76 años, con media de 50 ± 11.63 .

En el grupo de las pacientes que recibían taxanos, 37 (86%) tenían diagnóstico de cáncer de mama, 5 (12%) cáncer de ovario y una paciente (2%) cáncer de hígado. En el grupo de las pacientes con quimioterapia distinta a taxanos, el tipo de cáncer más frecuente fue el de mama en 18 pacientes (42%), seguido de cáncer cervicouterino en 9 pacientes (21%), 6 (14%) tenían cáncer de recto, 5 (12%) cáncer gástrico, una paciente (2%) tenía cáncer de ovario y 4 (9%) se incluyeron en el grupo de "otros", que comprendía cáncer de faringe, carcinoma epidermoide de fosa nasal, colangiocarcinoma y tumor retroperitoneal.

Según el tipo de quimioterapia prescrito, 50% de las pacientes del grupo total recibió quimioterapia con paclitaxel (43 pacientes) y el resto se dividió entre cisplatino ($n=4$), CCDP-5FU (cisplatino+5 fluorouracilo; $n=7$), capecitabina

(n=1), gemcitabina (n=1), doxorubicina (n=11), FOLFOX (oxaliplatino + 5 fluorouracilo; n=7), carboplatino (n=1), 5-FU (5 fluorouracilo; n=4) y vinorelbina (n=7).

En el grupo con quimioterapia a base de taxanos, todas las pacientes (n=43) recibieron paclitaxel. En el grupo con quimioterapia distinta a taxanos se encontró gran variación en los agentes quimioterapéuticos prescritos.

En el grupo de quimioterapia con taxanos (paclitaxel), cuatro pacientes tuvieron onicopatía previa al inicio del estudio (9%). De las pacientes con onicopatías detectadas antes del tratamiento quimioterapéutico, dos tenían onicomicosis (5%) y dos estriaciones longitudinales (5%). De acuerdo con la clasificación de CTCAE del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, las estrías longitudinales se clasificaron como grado 1 dentro del rubro de surcos ungueales; mientras que la onicomicosis no se clasifica con estos criterios.

En el grupo de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos se observó ausencia de onicopatía previa al inicio del estudio en 86% (n=37), mientras que 6 pacientes tuvieron onicopatías; 4 de ellas con onicomicosis (9%), una, líneas de Beau (2%) y otra braquioniquia (2%).

En la observación de seguimiento realizada tras dos meses del inicio de la aplicación de quimioterapia, se encontraron alteraciones ungueales en 61% de todas las pacientes. En el grupo de taxanos (paclitaxel) 24 pacientes (56%) tuvieron alteraciones ungueales. Las alteraciones más comunes fueron melanoniquia (9%), líneas de Beau (9%), líneas de Muehrcke (7%, Figura 1) y estriaciones longitudinales (7%).

En el grupo de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos se encontraron alteraciones ungueales en 67%, que correspondió a 29



Figura 1. Líneas de Muehrcke en una paciente tratada con paclitaxel.

pacientes del grupo mencionado y 14 (32%) no tuvieron onicopatías. Las alteraciones ungueales más frecuentes fueron melanoniquia (44%), estriaciones longitudinales (9%) y líneas de Beau (7%).

Al cuarto mes de tratamiento, en el grupo de paclitaxel se encontraron alteraciones ungueales en 70% de las pacientes, correspondiente a 30 integrantes del grupo. El 30% de las pacientes del grupo de taxanos permaneció sin alteraciones ungueales. Las alteraciones ungueales más frecuentes fueron líneas de Beau en 7 pacientes (16%), seguidas de melanoniquia y estriaciones longitudinales con 9% cada rubro, líneas de Muehrcke y leuconiquia en 3 pacientes cada una, que representa 7%. Dos pacientes tuvieron onicolisis (5%) y una paciente padeció hematoma subungueal (2%). Figura 2

Todas las alteraciones se clasificaron como grado 1, excepto el hematoma subungueal, que se clasificó como grado 2 del rubro de pérdida ungueal de CTCAE debido a que ocasionó dolor; sin embargo, no provocó limitaciones en la vida diaria de la paciente.



Figura 2. Hematoma subungueal en una paciente tratada con paclitaxel.

En el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos, se encontraron alteraciones ungueales en 33 de ellas (77%); mientras que 23% (n=10) permaneció sin alteraciones ungueales.

Las principales alteraciones encontradas fueron melanoniquia en 51% de las pacientes (n=22), líneas de Beau en 12% (n=5) y estriaciones longitudinales en 7% (n=3). Todas las alteraciones se clasificaron como grado 1.

Para la valoración de alteraciones ungueales relacionadas exclusivamente con la quimioterapia recibida, se excluyeron en cada grupo las pacientes en quienes se detectaron onicopatías al inicio del estudio (previo inicio de quimioterapia). De esta forma, en el grupo de quimioterapia con taxanos se encontró que durante el segundo mes 20 pacientes (51%) padecieron onicopatías, y en el cuarto mes se detectaron alteraciones en 26 pacientes (67%). Cuadro 1

En pacientes con quimioterapia distinta a taxanos, en el segundo mes 23 pacientes padecieron alteraciones ungueales (62%); se detectaron onicopatías en 73% de los casos (n=27). Cuadro 2

Cuadro 1. Frecuencia y porcentaje de onicopatías en pacientes tratadas con taxanos de acuerdo con la clasificación CTCAE

| Término CTCAE y grado | Mes 2 | Mes 4 |
|--|-------------|-----------|
| Cambios de coloración en las uñas | | |
| Grado 1 | 9 (23%) | 10 (26%) |
| Pérdida ungueal | | |
| Grado 1 | 2 (5%) | 2 (5%) |
| Grado 2 | 0 | 1 (3%) |
| Surcos ungueales | | |
| Grado 1 | 8 (20.5%) | 12 (31%) |
| Total | 19 (48.5%)* | 25 (65%)* |

* El puntillero de lámina no se incluye en CTCAE.

Cuadro 2. Frecuencia y porcentaje de onicopatías en pacientes tratadas con quimioterapia distinta a taxanos de acuerdo con la clasificación CTCAE

| Término CTCAE y grado | Mes 2 | Mes 4 |
|--|----------|----------|
| Cambios de coloración en las uñas | | |
| Grado 1 | 17 (46%) | 20 (54%) |
| Pérdida ungueal | | |
| Grado 1 | 0 | 0 |
| Grado 2 | 0 | 0 |
| Surcos ungueales | | |
| Grado 1 | 6 (16%) | 7 (19%) |
| Total | 23 (62%) | 27 (73%) |

DISCUSIÓN

Los taxanos más importantes son: paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel,⁴ que son agentes quimioterapéuticos citostáticos introducidos en la década de 1980.⁵ En general, ejercen su efecto citotóxico al unirse de forma reversible a la subunidad β de la tubulina, induciendo a la polimerización de la misma e inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos.^{5,6}

Inicialmente, paclitaxel se extrajo de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), lo que implicaba la muerte del árbol para obtener sólo 300 mg del fármaco; por lo que actualmente se

produce semisintéticamente, obtenido de las hojas del mismo árbol. Docetaxel es un análogo semisintético, procedente de las agujas del tejo europeo (*Taxus baccata*).⁷ Paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, incrementa la polimerización de la tubulina para microtúbulos estables e interactúa de manera directa con éstos, estabilizándolos e inhibiendo la despolimerización por iones de calcio;^{7,8} con lo que se logra detener el ciclo celular en la fase G_2/M ,^{8,9} las funciones mitóticas celulares y la apoptosis. Paclitaxel se une a las macromoléculas de los microtúbulos de manera específica, saturable y reversible, lo que lo hace único entre los agentes quimioterapéuticos, porque ha mostrado actividad en cáncer de ovario, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas y sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.^{6,8} Fue aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en 1992 y comercializado bajo el nombre de Taxol®.⁷ La dosis recomendada de paclitaxel es de 135-175 mg/m².⁸

Docetaxel, al igual que paclitaxel, causa el bloqueo de la fase G_2/M del ciclo celular, previniendo la despolimerización de microtúbulos, lo que resulta en la detención del ciclo celular. Tiene 1.9 veces mayor afinidad que paclitaxel por el sitio de unión e induce polimerización con concentraciones de tubulina 2.1 veces menores. Se ha comercializado bajo el nombre de Taxotere® en un concentrado no acuoso.⁷ Está aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas.⁶ La dosis recomendada de docetaxel es de 60 a 100 mg/m².⁸

Paclitaxel y docetaxel se administran por vía intravenosa, su farmacocinética muestra un gran volumen de distribución y rápida eliminación plasmática con una vida media de 5 y 12 horas, respectivamente. Ambos se metabolizan

en el hígado y se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.⁷ Por lo general, se administran cada tres semanas; sin embargo, la administración semanal en dosis fraccionadas también es común y constituye la primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico.^{5,10,11}

Ambos fármacos se asocian frecuentemente con efectos cutáneos adversos, reportados incluso en 81%,¹² en especial en los pacientes tratados con docetaxel, en quienes se reportan alteraciones en 50 a 70% de los pacientes.⁷ Entre los eventos adversos más comunes de los taxanos destacan: xerosis, urticaria, prurito, exantema maculopapular y alopecia;⁷ se han observado también dermatitis *recall* asociada con radiación,¹³ eritema polimorfo, eritrodisestesia palmoplantar, inflamación de queratosis actínicas y eritema pigmentado fijo.⁶ Ambos están reportados como agentes irritantes, por lo que en caso de extravasación raramente se asocian con ulceración, como en el caso de los agentes vesicantes.⁸

Las alteraciones ungueales son comunes. Se reporta 3% de onicopatías grado I y 17% grado II con la administración de paclitaxel; 8% grado I y 54% grado II con docetaxel.¹⁴ Incluyen onicólisis,^{5,15} granuloma piógeno subungueal,¹⁶ abscesos subungueales,¹⁷ hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal, paroniquia, hiperpigmentación y líneas de Beau.^{7,12,18}

La onicólisis se reporta frecuentemente con taxanos, en cifras de 20 a 35%.¹⁸ Se ha observado que la onicólisis remite espontáneamente después de suspender la administración de taxanos, pero la sanación suele ser prolongada.¹⁷ En algunos estudios se ha evaluado la participación de agentes micóticos y de granulocitopenia,¹⁹ descartando que éstos contribuyan a la aparición de onicólisis.

También se ha encontrado que en el régimen de doxorubicina seguido de paclitaxel y ciclofosfa-

mida el porcentaje de onicólisis es de 50%. En el estudio de Kim y colaboradores²⁰ en pacientes con cáncer gástrico se reportó que 72% de los pacientes con régimen que incluyó docetaxel padecieron alteraciones ungueales grado I y 31.5%, grado II. La existencia de onicopatías se observó en 7% de los pacientes con docetaxel como monoterapia, 15% de los pacientes con docetaxel + cisplatino, 59% de los pacientes con docetaxel + capecitabina, y 44% de los pacientes con docetaxel + cisplatino + capecitabina.²⁰

En el estudio realizado por Winther y su grupo se tomó una muestra de 55 pacientes de género femenino con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, en tratamiento con docetaxel como monoterapia. Las pacientes incluidas llenaron dos cuestionarios acerca de la percepción de cambios ungueales y, en caso de existir, el efecto en su vida diaria y se documentó con fotografías. Del total, 58% de las pacientes reportaron algún cambio en uñas, en su mayoría cosméticos, y 32% refirió problemas funcionales.²¹

En la actualidad se utiliza el CTCAE (por sus siglas en inglés de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0, como un sistema de terminología descriptiva para el reporte y pautas de tratamiento, propuesto por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos. En éste, un evento adverso se define como "cualquier signo no favorable y no deseado, síntoma o enfermedad temporalmente asociados con el tratamiento médico o procedimiento que puede o no relacionarse con el tratamiento o procedimiento médicos". Esta escala se utiliza para medir todo tipo de eventos adversos relacionados con quimioterapia, incluidos los cutáneos.²² Se utilizan cinco grados de severidad (Cuadro 3).

Los eventos adversos se agrupan de acuerdo con la clase por órganos y sistemas. La mayor parte de los eventos dermatológicos se encuentran en la sección de Piel y tejido subcutáneo, que

Cuadro 3. Grados de efectos adversos por quimioterapia

| Grado CTCAE | Características generales |
|--------------------|---|
| 1: leve | Asintomático o síntomas leves; observaciones clínicas solamente; no se recomienda intervención |
| 2: moderado | Síntomas moderados; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación de actividades de la vida diaria instrumentadas (preparación de comida, ir de compras, uso de teléfono, manejar dinero) |
| 3: severo | Significativa médicamente, pero no pone en peligro la vida de manera inmediata; hospitalización o prolongación de la misma indicadas; incapacitante; limitación de actividades de la vida diaria de autocuidado (baño, vestirse, alimentarse, tomar medicación) |
| 4: amenaza la vida | Consecuencias que ponen en peligro la vida; intervención urgente indicada |
| 5: muerte | Muerte relacionada con el evento adverso |

Tomado de Chen y col.²²

contiene 33 eventos adversos, que incluyen: alopecia, olor corporal, dermatitis ampollosa, xerosis, eritema polimorfo, eritrodermia, hirsutismo, hiperhidrosis, hipertrichosis, hipohidrosis, lipohipertrofia, cambios en la coloración de las uñas, pérdida de uña, surcos ungueales, dolor de piel, eritrodisestesia palmo-plantar, edema periorbitario, fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción acneiforme, erupción maculopapular, dolor en la piel cabelluda, atrofia cutánea, hiperpigmentación, hipopigmentación, induración cutánea, úlceras, síndrome de Stevens-Johnson, telangiectasias, necrosis epidérmica tóxica, urticaria.²²

Los cambios ungueales (cambio de coloración, surcos y pérdida ungueal) aparecen separados en el CTCAE versión 4.0, a diferencia de la versión 3.0. Se menciona esto debido a que el significado clínico de cada cambio es variable. En cambios de coloración se incluyen melano-

niquias, leuconiquias verdaderas (*puntata*, líneas de Mee, total) y aparentes (uñas de Terry, líneas de Muehrcke, uñas mitad y mitad) y depósitos de pigmento. Bajo el término de pérdida ungueal se encasillan onicólisis y onicomadesis y en surcos ungueales se da cabida a estriaciones longitudinales y líneas de Beau.²² Cuadro 4

La paroniquia aparece en la sección de Infecciones e infestaciones, porque es un evento local y no se considera que ponga en peligro la vida; además, no se incluyen los grados 4 y 5.²² Cuadro 5

Las alteraciones ungueales causadas por fármacos generalmente incluyen varias o las 20 uñas, aparecen con correlación en tiempo con la administración del quimioterapéutico,²³ son reversibles y desaparecen al retirar el fármaco o con el crecimiento de la nueva uña, aunque los cambios discrómicos pueden persistir por años.⁵

En este estudio todas las pacientes eran del género femenino. En el grupo de taxanos, 86% tenía cáncer de mama, 12% de ovario y 2% de hígado. En el grupo de no taxanos 42% tenía cáncer de mama, 2% de ovario, 21% de cuello uterino, 11% gástrico, 14% de recto y 9% se clasificaron como otros. En el estudio de Can se reporta que las alteraciones ungueales relacionadas con tratamiento resultaron más prevalentes en pacientes femeninas y con neoplasia de mama o ginecológica que en los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón.²⁴

En especial en el caso de las alteraciones ungueales por taxanos, algunas series las mencionan incluso en 61.5% de los pacientes evaluados;¹⁴ sin embargo, los datos varían entre estudios. En el nuestro, al segundo mes de observación se encontraron alteraciones ungueales en 49% de las pacientes que recibieron plazitaxel y en 62% de las pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos (de acuerdo con CTCAE).

Cuadro 4. Descripción de efectos adversos ungueales

| Término CTCAE | Grado 1 | Grado 2 | Grados 3, 4 y 5 |
|-----------------------------------|---|---|-----------------|
| Cambios de coloración de las uñas | Asintomático; observación clínica; no requiere intervención | - | - |
| Pérdida ungueal | Asintomático; separación de la lámina ungueal del lecho ungueal parcial o total | Sintomático; separación de la lámina ungueal del lecho ungueal parcial o total; limitación de la vida diaria instrumental | - |
| Surcos ungueales | Asintomático; observación clínica; no requiere intervención | - | - |

Tomado de Chen y col.²²

Cuadro 5. Clasificación de paroniquia

| Término CTCAE | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 |
|---------------|--|---|--|
| Paroniquia | Edema o eritema de pliegues ungueales; disrupción de la cutícula | Edema o eritema con dolor; asociada con secreción u onicólisis; limitación de la vida diaria instrumental. Intervención localizada, intervención oral indicadas (antibiótico, antifúngico, antiviral) | Limitación de la vida diaria de autocuidado; intervención quirúrgica o antibióticos IV indicados |

Tomado de Chen y col.²²

En el cuarto mes de observación encontramos cambios ungueales en 64% de las pacientes con taxanos y 73% de las pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos.

El menor porcentaje de pacientes con toxicidad ungueal probablemente se relacione con que todas las pacientes con taxanos recibieron paclitaxel; en el estudio prospectivo reportado por Hackbarth y colaboradores¹⁴ se encontró que con la administración de paclitaxel hubo 20% de afectación ungueal, 3% grado 1 y 17% grado 2; mientras que el grupo de docetaxel encontraron alteraciones en 62% de las pacientes con afectación grado 1 en 8% y grado 2 en 54%.

Las alteraciones ungueales más comunes encontradas en las pacientes del grupo de taxanos coinciden con reportes previos de la bibliografía, correspondieron a melanoniquia, puntillero de lámina, onicosquicia, líneas de Beau y estriaciones longitudinales. Sólo en dos pacientes (5%) se encontró onicólisis y esto ocurrió en el cuarto mes de observación, de igual forma que una paciente con hematoma subungueal (2%). Al dividir los subgrupos de quimioterapia distinta a taxanos, la muestra de la población disminuyó, lo que no permitió establecer una correlación de riesgo significativa; sin embargo, podemos notar que las pacientes con taxanos fueron las únicas que padecieron onicólisis y hematoma subungueal (evento adverso grado 2), mientras que ninguna paciente con otro tipo de quimioterapia padeció un evento adverso grado 2. Aunque la onicólisis y el hematoma subungueal ocurrieron sólo en las pacientes con taxanos, es importante señalar que el porcentaje afectado es bajo en comparación con series previas que muestran onicólisis en 11²⁵ a 22%²⁶ de los pacientes.

Se desconoce el estrato fisiopatológico de los cambios mostrados con taxanos, pero podrían explicarse por la trombocitopenia inducida por taxanos, anomalías vasculares, toxicidad directa

al lecho ungueal o daño a los nervios periféricos.¹⁷ En el trabajo de Wasner y colaboradores¹⁸ se explica que se requiere la integridad de las fibras nerviosas periféricas para que los cambios asociados con taxanos se manifiesten. Exponen dos probables mecanismos: inflamación neurogénica mediada por fibras C nociceptivas e inflamación mantenida por las fibras nerviosas posganglionares simpáticas.

Asimismo, los efectos de los citostáticos en la piel tienen como base dos mecanismos patogénicos: citotoxicidad directa e hipersensibilidad al medicamento;²⁷ la patogénesis de los trastornos ungueales aún no se dilucida por completo, pero se especula que es el resultado de la toxicidad del medicamento en la matriz, lecho ungueal, tejidos periungueales y de vasos sanguíneos distales.^{28,29} En general, el tratamiento de las onicopatías por taxanos requiere la educación del paciente, estrategias prácticas (cortar uñas, evitar irritantes) y la instauración apropiada de tratamiento de acuerdo con el grado de onicopatía cuando ésta ocurra, así como considerar la reducción de la dosis en caso necesario. Por el riesgo de foto-onicólisis¹⁹ también se propone que los pacientes deben evitar la exposición solar.³⁰

Scotté y colaboradores propusieron el uso de guantes congelados, aplicados 15 minutos antes del inicio de quimioterapia con docetaxel, durante y hasta 15 minutos después de que concluyera la infusión llevando a la vasoconstricción y se reportó que esta medida previene la aparición de onicólisis grado 2 e incrementa el tiempo necesario para la aparición de onicopatías.²⁶ Can y colaboradores reportan como factores de riesgo de onicopatías con taxanos la existencia de neoplasia mamaria u ovárica, índice de masa corporal elevado y mayor número de ciclos con taxanos; también reportan que la toxicidad ungueal fue mayor en el grupo de pacientes con capecitabina.²⁴

Las alteraciones ungueales leves pueden considerarse cosméticas, por lo que son poco reportadas; no obstante, las alteraciones serias pueden causar dolor e incomodidad al paciente y además tienen un efecto negativo en la calidad de vida.^{14,24}

CONCLUSIONES

Las alteraciones ungueales representan eventos adversos comunes en nuestra población. El criterio CTCAE de pérdida ungueal afectó únicamente a pacientes en el grupo que recibía taxanos, al igual que mayor proporción de los surcos ungueales. El 64% de las pacientes que recibió taxanos y 73% de las pacientes del grupo que no recibió taxanos padecieron algún tipo de onicopatía asociada con quimioterapia.

Si bien existen múltiples reportes de casos en los que se muestra la toxicidad ungueal por taxanos,^{1,2,5-12,14-23,31-34} en años recientes han sido rebasados por los cambios producidos por los inhibidores EGFR que demuestran una incidencia de toxicidad ungueal de 17%, otorgando un riesgo relativo (RR) de 76.94, con incidencia de alteraciones ungueales de alto grado de 1.4% con RR de 13.11.³⁵ Por tanto, se necesita más estudio de los eventos adversos ocasionados por quimioterapéuticos en nuestra población, así como la instauración de medidas para la atención de los mismos.

REFERENCIAS

- Fabbrocini G, Cameli N, Concetta M, Mariano M, Panariello L, et al. Chemotherapy and skin reactions. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;28:31-50. doi: 10.1186/1756-9966-31-50.
- Balagula Y, Rosen S, Lacouture M. The emergence of supportive oncodermatology: The study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:624-635.
- Wyatt A, Leonard G, Sachs D. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:45-63.
- Reddy L, Bazile D. Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; Article in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.10.007>
- Minisini A, Tosti A, Sobrero A, Mansutti M, Piraccini B, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 2003;14:333-337.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:545-570.
- Rodríguez Lozano J, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevilla E. Toxidermia por taxoles. *Piel* 2007;22:13-17.
- Boehnke L, Valero V, Hortobagay G. Risks and benefits of taxanes in breast and ovarian cancer. *Drug Saf* 2000;32:401-428.
- Crown J, O'Leary M. The taxanes: an update. *Lancet* 2003;355:1176-1178.
- Culine s, Terret C, Cupissol D, Romieu G, Fabbro M, et al. Risk-adapted, dose escalation study of weekly docetaxel in the first-line treatment of elderly patients with advanced cancer. *J Geriatr Oncol* 2013;4:122-127.
- ten Tije A, Smorenburg C, Seynaeve C, Sparreboom, Schothorst K, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. A multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004;40:352-357.
- Payne A, James W, Weiss R. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006;33:86-97.
- Bokemeyer C, Lampe C, Heneka M, Schabet M, et al. Paclitaxel-induced radiation recall dermatitis. *Ann Oncol* 1996;7:755-756.
- Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer* 2008;16:267-273.
- Almagro M, del Pozo J, García J, Vasquez A, Fonseca E. Nail alterations secondary to paclitaxel therapy. *Eur J Dermatol* 2000;10:146-147.
- Paul L, Cohen P. Paclitaxel-associated subungueal pyogenic granuloma: report in a patient with breast cancer receiving paclitaxel and review of drug-induced pyogenic granulomas adjacent and beneath the nail. *J Drugs Dermatol* 2012;11:262-268.
- Piraccini B, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Dermatol Clin* 2013;31:618-626.
- Wasner G, Hilpert F, Schattschneider J, Binder A, et al. Docetaxel-induced nail changes-a neurogenic mechanism: a case report. *J Neurooncol* 2002;28:167-174.
- Hussain S, Anderson D, Salvatti M, Adamson B, et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000;88:2367-2371.

20. Kim M, Cheon Y, Lee J, Ryu M, et al. Nail toxicity associated with docetaxel-containing chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *EJC Supplements* 2005;3:383. doi:10.1016/S1359-6349(05)81622-2.
21. Winther D, Saunte D, Knap M, Haahr V, Jensen A. Nail changes due to docetaxel- a neglected side effect and nuisance for the patient. *Support Care Center* 2007;15:1191-1197.
22. Chen A, Setser A, Anadkat M, Cotliar J, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1025-1039.
23. Piraccini B, Tosti A. Drug-Induced nail disorders. incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999;21:187-201.
24. Can G, Aydinler A, Cavdar I. Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16:270-275.
25. Hong J, Park S, Choi S, Lee S, et al. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:424-428.
26. Scotté F, Tourani J, Banu E, Peyromaure M, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005;23:4424-4429.
27. Fuente González M, Leal Canosa L, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel* 2009;24:368-379.
28. Gligorov J, Lotz J. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist* 2004;9:3-8.
29. Piraccini B, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin* 2007;25:215-221.
30. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, et al. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:49-59.
31. Sanborn R, Sauer D. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin* 2008;26:103-119.
32. Choi J. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: New drugs and new concepts. *Clin Dermatol* 2011;29:587-601.
33. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau J. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30:1011-1030.
34. Tinio P, Bershad S, Levitt J. Medical pearl: docetaxel-induced onycholysis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:350-351.
35. Garden B, Wu S, Lacouture M. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:400-408.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas, apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México, tiene como sede al prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos, afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:

<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”