



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL

"20 DE NOVIEMBRE"

**MANIFESTACIONES CUTANEAS EN PACIENTES
ONCOLOGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON
DOCETAXEL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGIA

AUTORA:

DRA. MARIA DE LOURDES LAURRABAQUIO VELASCO

ASESORA:

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO



MEXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
ASESOR DE TESIS


DRA. MA. DE LOURDES LAURRABAQUIO VELASCO
RESIDENTE DE DERMATOLOGIA



DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGIA

DRA. GABRIELA FRIAS ANCONA
MEDICO ADSCRITO Y PROFESOR ADJUNTO AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA
INVESTIGADOR ASOCIADO

AGRADECIMIENTOS

Gracias dios mio por la fortaleza que me has dado, por consolarme y estar a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida, por la familia que me diste y por enseñarme a amar incondicionalmente devolviéndome la fe y la esperanza que había perdido.

A mi esposo por todo su amor y apoyo incondicional, por su comprensión y confianza total, por darme junto con mis hijas la razón de ser y de vivir, por hacer que el sol brille siempre para mí y por toda la felicidad que llegó a mi vida desde que lo conocí.

A mis hijas por apoyarme y comprenderme siempre, por tolerar mis ausencias y caminar siempre de la mano conmigo sin ningún reproche dándome siempre mucho amor.

A mis padres por haberme amado tanto y no dejarme sola en ningún momento de mi vida, por sus sacrificios y por haber luchado siempre por mi felicidad aún en contra de su familia y aunque no estén conmigo siempre vivirán en mi alma, en mi ser y en mi corazón.

A la doctora Sagrario Hierro O. por su enseñanza incondicional, por el ejemplo de su fortaleza y enseñarme a vivir y gozar de la vida, por dibujar sin darse cuenta en mi cara siempre una sonrisa cuando más lo necesitaba y darme el complemento de mi felicidad y finalmente por haberme permitido vivir en su servicio la época más bella de mi formación académica.

A la doctora Gabriela Frías A. por su comprensión y apoyo, por ese abrazo y esas palabras que me brindó en el momento que más lo necesité.

A la doctora Guadalupe Cervantes S. por todas las facilidades y el apoyo que me brindó, por ser un libro abierto para el estudio de sus pacientes oncológicos.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	10
TABLAS Y GRAFICAS.....	14
FOTOS.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	28

RESUMEN

Introducción: Las reacciones cutáneas secundarias al uso de quimioterapia con docetaxel son frecuentes y se presentan en el 16-81% de los casos; se caracterizan por erupciones máculo-papulares, placas edematosas acompañadas de descamación localizadas principalmente en manos y áreas de flexión. Existen lesiones cutáneas que tienen un predominio en regiones acrales de las cuales la más conocida es la eritrodisestesia o síndrome palmo-plantar.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y observacional de un total de 51 pacientes, 27 tenían tratamiento únicamente con docetaxel y 24 tenían tratamiento con docetaxel y otros medicamentos antineoplásicos, el rango de edad fue de 36-74 años con una media de 54.4, todos fueron evaluados de forma prospectiva y sometidos a revisiones dermatológicas, el número de ciclos y el tipo de tratamiento administrado fue obtenido mediante consulta del expediente clínico. La severidad de las lesiones dermatológicas fue evaluada mediante los criterios comunes de toxicidad del NCI(National Cancer Institute); los cultivos bacteriológicos se realizaron en los pacientes que presentaron abscesos.

Resultados : La alopecia fue la manifestación cutánea más frecuente 94.1% seguida por las alteraciones ungueales 84.3%, las placas con edema, eritema y escama se presentaron en el 58.8% con predominio por regiones acrales y las reacciones de tipo rash con descamación aparecieron sólo en el 3.9% de los pacientes.

Conclusiones : Nuestros datos son similares a los reportados en la literatura, las reacciones cutáneas pueden ser tan severas que incapacitan al paciente o pueden ser un criterio clínico para la suspensión del medicamento; o bien se pueden complicar con la aparición de infecciones principalmente en las uñas.

ABSTRAC

Introduction: Secondary cutaneous reactions to the use of chemotherapy with docetaxel are frequent and they are presented in the 16 - 81% of the cases; they are characterized by maculo - papular eruptions, edematous plaques accompanied by desquamation located mainly in hands and flexion areas. There are cutaneous injuries which have a prevalence in acral areas of which the best known is the erythrodysesthesia or hand-foot syndrome.

Material and methods: It was carried out a prospective, longitudinal, comparative and observational study of a total of 51 patients, 27 only had treatment with docetaxel and 24 had treatment docetaxel and other antineoplastic medicines, the range of age was of 36 - 74 years with a mean of 54.4, they all were evaluated in a prospective form and they were subjected to dermatological examinations, the number of cycles and the type of treatment administered was obtained by consultation of the clinical file, the severity of the dermatological injuries was evaluated by the common toxicity criteria of the NCI (National Cancer Institute); the bacteriological cultivations were carried out in patients which presented abscess.

Results: The baldness was the most frequent cutaneous manifestation in 94.1% next by the unqual alterations of 84.3%, the erythematous violaceous patches or edematous plaques were presented in 58.8% with prevalence for acral areas and the reactions of kind rash with desquamation, they only appeared in 3.9 % of the patients.

Conclusions: Our data are similar to those ones reported in the literature, the cutaneous reactions can be so severe that they incapacitate the patient or they can be a clinical judgment to the suspension of the medicine; or they can get complicated with the appearance of infections, mainly in the nails.

INTRODUCCION

El docetaxel (RP56976) es un medicamento antineoplásico que pertenece al grupo de los taxanos y que es extraído de precursores no citotóxicos (*Taxus Baccata*), este medicamento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han tenido recaídas o progresiones de la actividad tumoral durante el tratamiento con antracíclicos o con terapia adyuvante y sus mecanismos de acción consisten en el bloqueo de las células tumorales a nivel de la fase M del ciclo celular e inhibe además la despolarización de los microtúbulos; es hidroxilado a través de la citocromo P450 y excretado en las heces por lo que no debe ser administrado en pacientes que presentan metástasis hepáticas o alteraciones en las pruebas de función hepática ya que en ellos se puede incrementar el riesgo de toxicidad.

La dosis recomendada es de 60-100mg/m² en infusión IV durante 1 hora cada tres semanas, si el paciente ha presentado en ciclos anteriores fiebre, neutropenia, reacciones cutáneas severas y neuropatía periférica después de haber recibido 100mg/m² se recomienda disminuir la dosis a 75mg/m² y si aún persisten datos de toxicidad se deberán administrar 55mg/m² o valorar la suspensión definitiva del medicamento. En estudios fase I y II se ha determinado que los factores límite para suspender el tratamiento con taxanos es la presencia de neutropenia severa grado III-IV considerada como el criterio de mayor toxicidad. La mucositis también se encuentra dentro de las reacciones tóxicas al medicamento y se caracteriza por ulceración difusa de labios, lengua y cavidad oral.

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por disnea, broncoespasmo, hipotensión, bradicardia, urticaria, angioedema y se presentan en el segundo a tercer ciclo de quimioterapia, estas reacciones fueron reportadas en estudios fase I y posteriormente en ensayos fase II, actualmente se decide premedicar a todos los pacientes con dexametasona 10mg IV y difenhidramina 50mg IV con la finalidad de disminuir las reacciones de hipersensibilidad.

Otras manifestaciones de toxicidad incluyen edema, que puede ser generalizado ocasionando incluso derrame pleural, sin embargo el mecanismo de ésta retención de líquidos es desconocido pero este fenómeno puede presentarse hasta en el 81% de los casos, estas reacciones también se han disminuído con el uso de premedicación a base de esteroides. La neuropatía principalmente es de tipo sensorial y se presenta con dosis acumulativas de 720mg/m².¹⁻²

Las reacciones cutáneas son comunes y se presentan en el 16-81% de los pacientes dos a cuatro días después de la administración del medicamento incrementándose el riesgo de severidad con las dosis subsecuentes.

En estudios fase I la toxicidad cutánea se presentó 1, 2 y 6 hrs después de la administración del medicamento, estas manifestaciones cutáneas se caracterizan por erupciones máculo-papulares y placas edematosas acompañadas de descamación que se localizan principalmente en pies, piernas, brazos, manos y zonas que están sometidas a algún tipo de presión o bien a nivel del sitio de inserción de la venoclisis, estas alteraciones habitualmente remiten con lesiones descamativas; otras alteraciones en piel incluyen hiperpigmentación, hiperqueratosis y lesiones de tipo esclerodermia-like.^{1, 2, 3, 8, 9}

La eritrodistestesia palmo plantar (EPP) o síndrome mano pie (SMP) se caracteriza por la presencia de eritema en palmas y plantas acompañada de dolor y/o ardor intenso que limita a los pacientes para realizar sus actividades cotidianas llegando incluso a impedirles la deambulaci3n así como el poder tomar objetos con las manos, esta alteraci3n se puede acompañar adem1s de la formaci3n de vesículas y ampollas; algunos pacientes pueden presentar lesiones eritematosas localizadas sobre superficies articulares o áreas periungueales, las manos se afectan con mayor frecuencia que los pies; cuando se suspende el medicamento causante las lesiones y los sntomas habitualmente remiten en un periodo de dos semanas. Su incidencia varía de un 6 – 64% entre los pacientes que son tratados con los diferentes medicamentos asociados a este tipo de reacci3n cutánea . Para el tratamiento de este tipo de alteraci3n se ha utilizado piridoxina 50mg tres veces al día, otros autores han reportado que la aplicaci3n de hielo o compresas muy frías en regiones acrales disminuye la frecuencia de esta alteraci3n. La fisiopatología de la eritrodiseestesia es desconocida pero se ha sugerido que este medicamento se acumula más en regiones acrales y en algunos pacientes se han encontrado a nivel histológico cambios similares a los observados en la metaplasia siringoscamosa y a la hidradenitis neutrofílica écrina sobre todo en los pacientes que prsentan eritrodiseestesia palmoplantar grados 3 y 4. Sin embargo las alteraciones histológicas incluyen principalmente reacciones citotóxicas que afectan principalmente a los queratinocitos; la EPP grado 1 y 2 se acompaña de necrosis aislada o focal de queratinocitos y las reacciones severas grado 3 y 4 de la (WHO) presentan vacuolizaci3n de la capa basal , necrosis epidérmica y ampollas (Tabla 1).

Los cambios histológicos a nivel dérmico incluyen dilatación de vasos sanguíneos, edema de la dermis papilar e infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular superficial.⁵⁻⁶

Las alteraciones ungueales son un efecto adverso común que se presenta en los pacientes que reciben algún tipo de quimioterapia y las características clínicas dependen de la duración y la severidad de los efectos tóxicos del medicamento. Los sitios que a nivel ungueal son afectados con más frecuencia por agentes antineoplásicos son la matriz y el lecho ungueal así como el hiponiquio; el daño agudo a la matriz ungueal ocasiona alteraciones en la lámina ungueal que se manifiestan por la presencia de líneas de Beau, onicomadesis, onicolisis, paroniquia, eritema y hemorragia subungueal. Wasner et al han sugerido que la integridad de las fibras nerviosas periféricas es necesaria para evitar las manifestaciones ungueales al respecto se han propuesto principalmente dos mecanismos neurotrópicos que incluyen la liberación de neuropéptidos por alteración de las fibras C provocando una inflamación neurogénica con liberación de prostaglandinas por fibras post-ganglionares.^{1, 2, 3, 10}

Los hallazgos histológicos en pacientes que han presentado algún tipo de alteración dermatológica por taxanos incluyen reacciones similares a las observadas por toxicidad por medicamentos, estas incluyen infiltrado linfocítico perivascular, queratinocitos necróticos, alteración focal vacuolar y cambios del tipo siringometaplasia escamosa.

El uso de premedicación y emolientes tópicos ha contribuido a la mejoría e involución de las lesiones dermatológicas.^{3,5,6.}

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron pacientes del servicio de oncología médica del CMN “ 20 de Noviembre” ISSSTE que se encontraban recibiendo quimioterapia con docetaxel en un período comprendido entre Enero a Noviembre del 2005; los objetivos del estudio fueron conocer el tipo de reacciones cutáneas que se presentan en los pacientes que reciben quimioterapia con docetaxel así como conocer la frecuencia y el número de ciclo de quimioterapia en el que aparecen.

Todos los pacientes que presentaban algún tipo de reacción cutánea fueron enviados del servicio de oncología médica al servicio de dermatología de la misma institución para una revisión clínica con la finalidad de definir el tipo de reacción y el grado de toxicidad cutánea que presentaban, se realizó una revisión del expediente para conocer la dosis del medicamento aplicado y el número de ciclo de quimioterapia en el que se encontraba cada paciente. Se incluyeron a todos los pacientes que tuvieran tratamiento con docetaxel en monoterapia y a todos los que tuvieran poliquimioterapia con otros medicamentos antineoplásicos y que además hubieran recibido como mínimo dos ciclos de quimioterapia; todos los pacientes incluidos en el estudio habían recibido premedicación con esteroides y difenhidramina. Los grados de toxicidad cutánea fueron calificados de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad del NCI versión 3 (Tablas 12-16). Se realizó cultivo bacteriológico a todos los pacientes que presentaron abscesos subungueales. EL análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Ji-cuadrada.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 51 pacientes (43 mujeres) y (8 hombres) con un rango de edad entre 36 – 74 años , se incluyeron dos grupos de estudio los que recibieron únicamente monoterapia con docetaxel 52.9% (27/51) y los que tuvieron poliquimioterapia 47.1%(24/51) de éstos la mayoría recibió tratamiento combinado con docetaxel mas epirrubicina y el resto recibió otros tratamientos combinados con capecitabine, gemcitabine, ciclofosfamida y herceptin (Tabla 3). La distribución por diagnóstico oncológico fué la siguiente : el 74.5% (38/ 51) tuvieron cáncer de mama , 8% (4/51) presentaron cáncer de ovario, sarcoma sinovial, carcinoma epidermoide y cáncer de primario desconocido, 7.8% (4/51) cáncer de pulmón, 5.9 % (3/51) cáncer de próstata, 3.9% (2/51) sarcoma glúteo(Tabla 4). La distribución por ciclos de quimioterapia fué de cada 3 semanas en el 88.2% de los pacientes (45/51) y los ciclos distribuidos cada 7 días se aplicaron en el 11.8% de los casos (6/51).

La dosis de docetaxel se encontrò entre 30 a 180mg/m² con una media de 114mg/m² y un intervalo de confianza del 95% (Tabla 2).

El número total de ciclos administrados fué entre 2 a 10 ciclos con una media de 5.

La alopecia fué la manifestación dermatológica más frecuente 94.1% de los casos(48/51) de éstos el 60.8% (31/51) se presentaron en el segundo ciclo; 43.13%(22/ 51) recibieron poliquimioterapia y el 50.9%(26/51) pacientes recibieron monoterapia, el grado 2 de toxicidad cutánea fuè la manifestación más frecuente 84.3%(43/51), con una P = 0.752 (Tabla 5).

El 62.6%(32/51) presentaron algún tipo de reacción cutánea y de éstos el 37.2%(19/51) tuvo tratamiento únicamente con monoterapia la distribución por grados fué la siguiente: G1 3.7%(1/27), G2 11.1% (3/27) y G3 51.8%(14/27) y G4 3.7%(1/27); mientras que en los pacientes con poliquimioterapia estas alteraciones se presentaron en el 25.4% (13/21) de los casos la distribución por grados fué la siguiente : G1 0%, G2 12.5% (3/24) y G3 41.7% (10/24) (Tabla 6).

La reacción cutánea más comunmente observada en los pacientes fueron placas violáceas o de color rosa intenso, con escama, acompañadas de edema que se encontraban localizadas en el dorso y caras laterales

de las manos 27.5% (14/51) (Fig 3 y 4); el eritema violáceo, con escama y edema localizado en áreas de flexión como cuello, pliegues submamaros, antecubitales y epitrocleares se presentó en el 25.5% (13/51) (Fig. 6 y 7) y finalmente las lesiones de las mismas características localizadas a cara principalmente a región palpebral y maxilar se presentaron en el 5.88% (3/51) pacientes (Fig.5 y 6).

Otras reacciones cutáneas calificadas como rash acompañado de descamación se presentaron en el 3.9% de los casos (2/51).

La eritrodisestesia (síndrome mano-piè) se presentó en el 21.6% de los casos (11/51), de éstos el 11.1 (3/51) tenía monoterapia y el 33.4%(8/51) tenía poliquimioterapia. La mayoría de los pacientes presentó SMP G2 11.8% (6/51) (Tabla 7) y (Figuras 8,9 y 10).

La mayoría de las manifestaciones del SMP se presentaron entre el segundo y tercer ciclo 54.5% vs 36.3% respectivamente, solamente una paciente presentó esta reacción cutánea desde el primer ciclo de quimioterapia y éste correspondió al grado 2. El 54.5%(6/11) de los pacientes con SMP tuvo quimioterapia combinada con docetaxel y capecitabine mientras que el 27.2% (3/11) recibió únicamente monoterapia con docetaxel, el resto de los pacientes recibió poliquimioterapia con docetaxel mas epirrubicina o herceptin (Tabla 8).

No hubo diferencia significativa entre la monoterapia y poliquimioterapia para la presentación del SMP $P = 0.2504$.

Las alteraciones ungueales se presentaron en el 84.3% (43/51) y fueron mayores en aquellos pacientes con monoterapia que en los de poliquimioterapia 45 52.9% vs 47.1% respectivamente.

Las manifestaciones ungueales G1 se presentaron en el 64.7% (33/51) y las G2 en el 19.6% (10/51) la diferencia fué significativa entre ambos grupos $P = 0.012$ estas alteraciones se presentaron más entre el segundo y tercer ciclo de quimioterapia 39.2% (20/51) vs 37.3% (19/51) (Tabla 9).

Las otras manifestaciones ungueales incluyeron hiperpigmentación lineal de la placa ungueal y/o melanoniquia 17 y 10 respectivamente, líneas de Beau en 11, hemorragias subungueales en 6 de éstas 3 tuvieron tratamiento con docetaxel más capecitabine, abscesos subungueales en 4 de éstos 2 tuvieron tratamiento con docetaxel-capecitabine y los otros dos con docetaxel solo y docetaxel más herceptin

perionixis en 1, onicomadesis en 1. Las bacterias aisladas mediante cultivos de abscesos subungueales fueron *Pseudomona aeruginosa* en 1, *Escherichia coli* en 2 y *Staphylococcus aureus* en 1 caso (Fig. 11,12 y 13).

El grado 2 de toxicidad fué la respuesta promedio más encontrada en los pacientes con monoterapia $P = 0.0001$; mientras que el grado 3 de toxicidad fué la respuesta promedio de los pacientes con poliquimioterapia $P = 0.0001$ (Tabla 10).

No hubo diferencia significativa entre el grado de severidad de las manifestaciones dermatológicas y la aplicación de mono o poliquimioterapia $P= 0.4814$ (Tabla 11)

DISCUSION

La eritrodisestesia palmoplantar es una reacción cutánea que es causada por varios medicamentos quimioteràpicos y su manifestación puede determinar el grado de toxicidad del medicamento antineoplásico. Diversos medicamentos se han asociado a esta reacción cutánea dentro de los que se asocian con mayor frecuencia son la citarabina, docetaxel, doxorubicina y fluorouracil. Es difícil establecer la relación específica entre los diversos medicamentos asociados a esta reacción cutánea ya que en la mayoría de los casos los pacientes reciben tratamiento con más de un medicamento ; la incidencia real no es muy bien conocida ya que la mayoría de los reportes que existen en la literatura son escasos o implican series de casos con pocos pacientes. Los síntomas más asociados se acompañan de pródromos de disestesia o dolor punzante en las palmas y plantas , estos síntomas evolucionan hasta la aparición de dolor urente asociado a eritema.^{3,5,6} .La variante ampollosa se ha presentado más en aquellos pacientes que han recibido quimioterapia con citarabina o metotrexate; en nuestros pacientes la eritrodisestesia grado 3 o ampollosa se presentó más en aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado con capecitabina mas docetaxel , solamente una paciente con monoterapia con docetaxel presentó la variante ampollosa. Existen diversos tipos de clasificaciones para la eritrodisestesia palmo plantar las más utilizadas son las de la WHO y la del Nacional Cancer Institute (NCI) (Tabla 1). Estas clasificaciones son de especial interés para los oncólogos ya que a través de ellas se puede medir el grado de toxicidad cutánea y evaluar la necesidad de iniciar una dosis de reducción del medicamento la cual se disminuye del 50 -75 % en relación a la dosis inicial. De nuestra población de estudio que recibió únicamente quimioterapia con docetaxel solamente el 7.4% (2/27)

presentaron EPP grado 2 y el 3.7 % (1/27) tuvieron EPP grado 3. En los pacientes que recibieron poliquimioterapia la EPP grado 1 se presentó en el 4.2% (1/24), el grado 2 en el 16.7% (4/24) y el grado 3 en el 12.5% (3/24) la mayoría de los casos estuvieron asociados a la combinación de docetaxel más capecitabine.

La eritrodisestesia palmoplantar grado 3 y 4 se presenta en el 10 % de los pacientes que reciben tratamiento con capecitabine generalmente a una dosis mayor a 2500mg/m²/d, por otra parte Zimmerman et al.³ en su población de estudio encontraron que el 58% de los pacientes tratados con docetaxel pueden presentar EPP cuando reciben una dosis mayor a 100mg/m²/d en ciclos repartidos cada 21 días sin embargo su cohorte únicamente incluyó a 12 pacientes es probable que en nuestros pacientes haya existido un efecto sinérgico que incrementó la toxicidad cutánea y los llevó a presentar el máximo grado de toxicidad.

Solamente una paciente con epirubicina más docetaxel y otro con herceptin más docetaxel presentaron EPP grado 1 y 2 respectivamente. Las causas o los factores que intervienen en la aparición de éste síndrome incluyen acumulación del medicamento en regiones acrales, corroborada por biopsias en las que se han encontrado cambios histológicos del tipo siringometaplasia escamosa e hidradenitis neutrofílica écrina.^{3,5,6}

Las reacciones cutáneas calificadas mediante la escala de los criterios comunes de toxicidad del NCI se presentaron en el 63.6% del total de pacientes estudiados, de éstas las más frecuentes fueron las de grado 3 51.8% de los pacientes con monoterapia vs 47.7% de los pacientes con poliquimioterapia. El grado máximo de toxicidad cutánea G4 se observó en una paciente que tenía solo monoterapia y ésta se presentó durante el tercer ciclo de quimioterapia. La topografía más frecuente de este tipo de reacciones fue la localización en el dorso y caras laterales de las manos 27.5% seguida por la localización en áreas de flexión 25.5% y solo el 5.8% tuvo lesiones en cara sobre todo a nivel palpebral. Todas las reacciones cutáneas se acompañaban de eritema rosa o rojo intenso, edema y escama. Solamente una paciente presentó lesiones máculo papulares con eritema rosa intenso que se localizaban principalmente en salientes óseas como codos y rodillas (Fig 1 y 2).

Las reacciones de toxicidad por docetaxel a nivel cutáneo son frecuentes se caracterizan por erupciones máculo papulares localizadas principalmente en pies, piernas, antebrazos y manos. Zimmerman et al.³ encontraron que las reacciones cutáneas en estos pacientes se presentan con más frecuencia como placas

edematosas con eritema violáceo y escama y que la localización más frecuente es en regiones acrales dato que concuerda con nuestros resultados, sin embargo nosotros encontramos que otra localización frecuente es en pliegues como los de cuello, epitrocleares, submamaros y antecubitales así como en cara de la cual afecta principalmente los párpados, estos datos no han sido reportados en estudios previos probablemente debido a que el número de pacientes estudiados ha sido escaso. Las lesiones en cuello y cara pueden sugerir algún tipo de reacción de fotosensibilidad por encontrarse en áreas fotoexuestas como las reportadas en el estudio de Zimmerman.

Otras reacciones cutáneas reportadas en estudios previos han sido placas eritematosas fijas localizadas en los sitios de infusión del medicamento, segunda localización más frecuente en la cohorte de Zimmerman. La premedicación con esteroides no reduce el riesgo de toxicidad cutánea esto fué confirmado en nuestra cohorte ya que todos los pacientes habían sido premedicados con esteroides y estos últimos no evitaron o disminuyeron el grado de toxicidad cutánea, ningún tipo de lesión esclerodermiforme reportada en otros estudios fué observada en nuestros pacientes.

Las alteraciones ungueales se presentan en el 50% de los casos y éstas incluyen cambios de coloración, onicolísis, líneas de Beau, abscesos y hemorragias subungueales, estas alteraciones con frecuencia son causadas por daño tóxico a la matriz ungueal la cual además tiene la capacidad de producir una activación de melanocitos originando así la pigmentación ungueal o melanoniquia. Los efectos tóxicos a nivel del lecho ungueal se caracterizan por el desarrollo de onicolísis parcial o total esta alteración se presentó en el 19.6% del total de pacientes estudiados (10/51). Los abscesos subungueales se presentaron en 7.8% (4/51) algunos de ellos se encontraban asociados además a hemorragias subungueales, onicolísis y onicomadesis.

CONCLUSIONES

Las reacciones cutáneas secundarias al uso de quimioterapia con docetaxel son frecuentes y pueden incluso incapacitar a los pacientes para realizar actividades cotidianas como en los casos de eritrodisestesia G3 o requerir manejo hospitalario ameritando incluso la suspensión del medicamento. Estas reacciones incluyen eritrodisestesia, placas con eritema, edema y escama, alopecia, alteraciones ungueales, fotosensibilidad y lesiones esclerodermiformes. En nuestra población de estudio la mayoría de las lesiones dermatológicas remitieron con el uso de esteroides tópicos y en algunos casos sistémicos; se ha descrito en estudios previos que la premedicación con esteroides disminuye o evita las reacciones de hipersensibilidad y el desarrollo de edema sin embargo no evitan la aparición de las reacciones tóxicas a nivel cutáneo como en el caso de nuestros pacientes. Las alteraciones ungueales pueden predisponer al desarrollo de infecciones bacterianas como en caso de nuestros pacientes que presentaron abscesos subungueales y que requirieron tratamiento con antibióticos sistémicos.

Tabla 1. Clasificación de la eritrodisestesia palmoplantar de acuerdo a los criterios de toxicidad de la World Health Organization (WHO) y del National Cancer Institute (NCI).

Criterios de la WHO		Criterios del NCI	
Grado	Definición	Grado	Definición
1	Disestesia, parestesia o sensación de hormigueo en palmas y plantas.	1	Alteraciones cutáneas o dermatitis sin dolor(eritema o descamación).
2	Dificultad para tomar objetos, dolor, edema o eritema.		
3	Eritema acompañado de dolor, edema de palmas y plantas así como eritema periungueal.	2	Alteraciones cutáneas acompañadas de dolor que no interfieren con la función.
4	Descamación, ulceración, ampollas y dolor intenso.	3	Alteraciones cutáneas acompañadas de dolor que interfieren con la función.

Tabla 2. Dosis promedio de administración de docetaxel

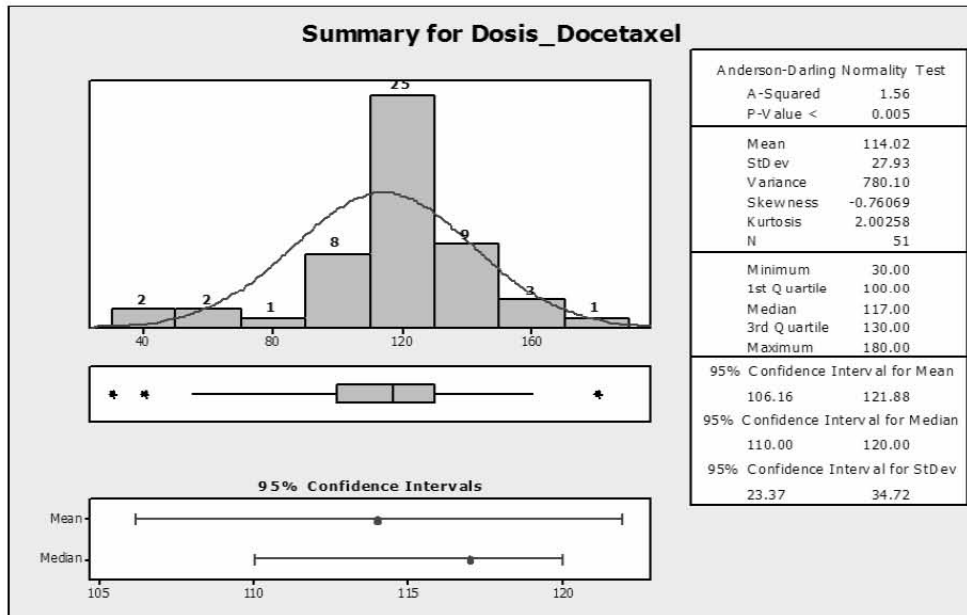


Tabla 3 . Distribución por número y porcentaje de pacientes que recibieron docetaxel asociado a otros medicamentos antineoplásicos.

Medicamento	No. de pacientes	%
Epirubicina	11	21.6
Capecitabina	6	11.8
Herceptin	4	7.8
Gemcitabine	2	3.9
Epirubicina+Ciclofosfamida	1	2.0

Tabla 4 . Distribución por diagnóstico oncológico de pacientes que recibieron quimioterapia con docetaxel.

DIAGNOSTICO ONCOLOGICO	No. PACIENTES	%
Cáncer de mama	38	74.5 %
Cáncer de pulmón	4	7.8 %
Cáncer de próstata	3	5.9 %
Cáncer de ovario	1	2.0 %
Sarcoma sinovial	1	2.0 %
Sarcoma glúteo	2	3.9 %
Carcinoma epidermoide	1	2.0 %
Primario desconocido	1	2.0 %

Tabla 5. Distribución del grado alopecia en pacientes con mono y poli quimioterapia

Monoterapia				
Medicamento	Grado 1	Grado 2	No presentaron	Total
Docetaxel	3	23	1	27
Poli quimioterapia				
Epirrubicina	2	8	1	11
Capecitabine	0	5	1	6
Herceptin	0	4	0	4
Gemcitabine	0	2	0	2
Epirrubicina + Ciclofosfamida	0	1	0	1
Total	5	43	3	51

Tabla 6. Distribución de grados de toxicidad cutànea en pacientes con mono y poli quimioterapia.

Monoterapia	EVMEE	FEEE	CPEEE	RD	%	Total	% Total
G1	1 (3.7%)	0 (0 %)	0 (0%)	-----	3.7		
G2	1 (3.75)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	-----	11.1	19/51	19/27
G3	6/ (22.2%)	6 (22.2%)	2 (7.4%)	-----	51.8	(37.2%)	
G4	-----	-----	-----	1(3.7%)	3.7		(70.3)
Poli quimioterapia							
G1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-----	-----		
G2	0 (0%)	2 (8.3%)	0 (0%)	1(4.2%)	12.5	13/51	13/24
G3	6 (25%)	4(16.7%)	0 (0%)	-----	41.7	(25.4%)	(54.2)
G4	-----	-----	-----	-----	-----		
Total	14	13	3	2	-----	32/51	62.6
%	27.4	25.4	5.8	3.9			

*EVMEE:Eritema violàceo en dorso y/o cara lateral de manos con edema y escama; FEEE: Eritema en àreas de flexiòn y/o pliegues con escama y edema; CPEEE: Eritema en cara y pàrpados con edema y escama; RD: Rash y descamaciòn.

Tabla 7. Distribución por grados del síndrome mano pie (SMP)

Grado	No Pacientes	%
G1	1	2.0
G2	6	11.8
G3	4	7.8
No presentaron	40	78.4
Total	51	100

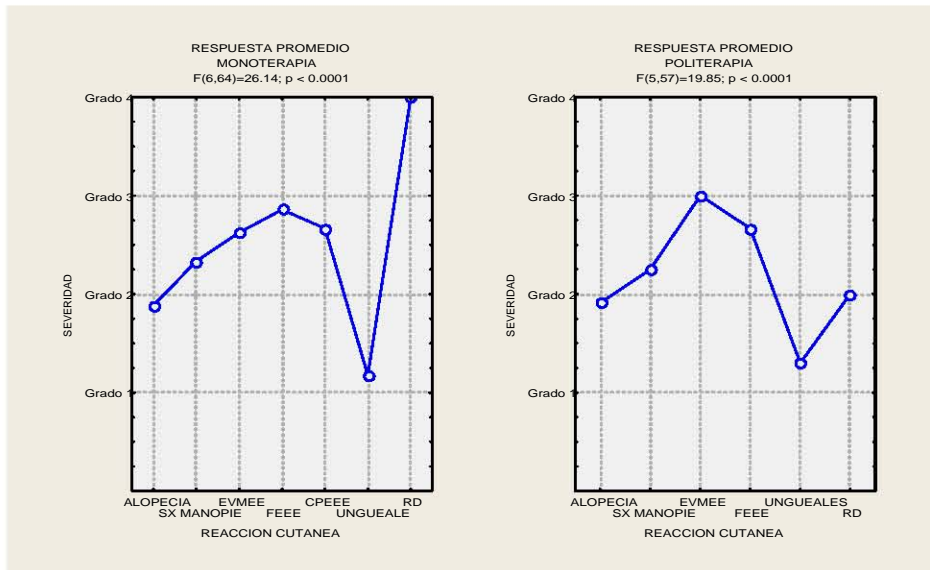
Tabla 8. Distribución de los grados de eritrodisestesia palmo plantar de acuerdo a los criterios del NCI en pacientes con mono y poliquimioterapia

MONOTERAPIA					
Medicamento	G1	G2	G3	No presentaron	Total
Docetaxel	0	2	1	24	27
POLIQUIMIOTERAPIA					
Medicamento	G1	G2	G3	No presentaron	Total
Capecitabine	0	3	3	0	6
Epirubicina	1	0	0	10	11
Epirubicina + CFM	0	0	0	1	1
Gemcitabine	0	0	0	2	2
Herceptin	0	1	0	3	4

Tabla 9. Grados de toxicidad ungueal según los criterios del NCI

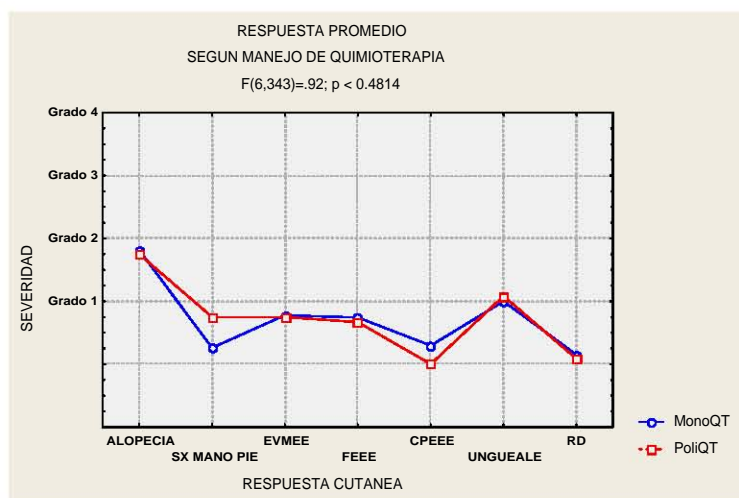
	G1	G2	No presentaron	%	Total
Monoterapia	19	4	--	52.9	--
Poliquimioterapia	14	6	--	47.1	--
Total	33	10	8	100	51

Tabla 10 Respuesta promedio de los grados de severidad en pacientes con mono y Poliquimioterapia.



Código de abreviaturas: EVMEE: Eritema violáceo en dorso o cara lateral de manos con edema y escama; FEEE: Eritema en áreas de flexión o pliegues con escama y edema; CPEEE ; Eritema en cara y párpados con edema y escama.

Tabla 11. Características promedio de los grados de severidad en pacientes con mono y poliquimioterapia.



Criterios Comunes de Toxicidad Versión 3
Instituto Nacional del Cáncer
NCI (National Càncer Institute)

Tabla 12. Clasificación por grados de la alopecia

	Alopecia
Grado 1	Pérdida moderada del pelo
Grado 2	Pérdida intensa o total del pelo

Tabla 13. Clasificación por grados del síndrome mano-pie o eritrodiesestesia palmo- plantar

Grado 1	Alteraciones cutàneas o dermatitis sin dolor (eritema o descamación)
Grado 2	Alteraciones cutàneas acompañadas de dolor pero que no interfieren con la función
Grado 3	Alteraciones cutàneas acompañadas de dolor que interfieren con la función

Tabla 14. Clasificación por grados de la reacción rash/dermatitis

Grado 1	Mínimo eritema o descamación
Grado 2	Moderado eritema o placas con descamación localizadas en pliegues y áreas de flexión con edema moderado
Grado 3	Placas con descamación de más de 1.5cm de diámetro no localizadas en pliegues, acompañadas de edema depresible.
Grado 4	Necrosis o ulceración de la piel, incluyendo sangrado espontáneo.

Criterios Comunes de Toxicidad Versión 3
Instituto Nacional del Cáncer
NCI (National Cancer Institute)

Tabla 15. Clasificación por grados de la reacción rash/ descamación.

Grado 1	Erupción macular o popular o eritema sin síntomas asociados.
Grado 2	Erupción macular o popular, eritema o descamación con prurito y otros síntomas asociados que afectan menos del 50% de la superficie corporal .
Grado 3	Eritrodermia o erupción macular, papular o vesicular con descamación que afecta más del 50% de la superficie corporal
Grado 4	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa generalizada.
Grado 5	Muerte relacionada con la toxicidad

Tabla 16. Clasificación por grados de las alteraciones ungueales.

Grado 1	Cambios de coloración, coiloniquia o depresiones puntiformes.
Grado 2	Pérdida parcial o total de la uña o dolor a nivel del lecho ungueal

FOTOS



Fig 1 y 2. Erupción máculo popular localizada en salientes óseas



Fig. 2



Fig 3. Eritema, edema y descamación. Onicolísis y abscesos subungueales.



Fig 4. Eritema rosa intenso que afecta caras laterales de las manos.

Fig 5. Eritema violáceo acompañado de edema en región palpebral y maxilar.



Fig 5. Eritema violáceo acompañado de edema en región palpebral y maxilar.



Fig 6. Eritema violáceo en cara acompañado de erupción máculo papular en cuello .



Fig 7. Eritema violáceo, pápulas y escama en pliegues submamarios



Fig 8. Eritrodisestesia grado 2.



Fig 9. Eritrodisestesia grado 3 con epidermolisis



Fig 10. Eritrodisestesia grado 3.



Fig 11. Líneas de Beau, hemorragias subungueales y onicolísis.



Fig 12. Abscesos subungueales, onicolísis y hemorragias subungueales.



Fig 13. Infección por *P.aeruginosa* ,onicolisis y abscesos subungueales.

BIBLIOGRAFIA

1. Pazdur R, Andrezej P, Kvanagh J, et al. The taxoids: Paclitaxel (Taxol) and Docetaxel (Taxotere). *Cancer treat Rev* 1993;19:351-383.
2. Tankanow, R. Docetaxel : A taxoid for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Heal Pharm* 1998 ; 55: 1777-1791.
3. Zimmerman M, Kelling, Burris M . Acute Cutaneous Reactions to Docetaxel, a New Chemotherapeutic Agent. *Arch Dermatol* 1995;131:202-206
4. Poikonen P, Sjostrom J, Klaar S et al. Skin Toxicity as a Risk Factor for Major infections in Breast Cancer Patients Treated with Docetaxel. *Acta Oncol* 2004;43:190-195.
5. Chu C, Yang C, Hsiao G et al. Fixed erythrodysesthesia plaque due to intravenous injection of docetaxel. *Br J Dermatol* 2000;142:808-11.
6. Eich D, Scharffetter K, Hans T et al. Acral Erythrodysesthesia Syndrome Caused by Intravenous Infusion of Docetaxel in Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25: 599-602.
7. Dourakis S, Sebastianos V, Alexopoulou et al. Toxic Epidermal Necrolysis-like reaction Associated with Docetaxel Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3030-3032.
8. Mark G, Cleveland B, Ajaikumar R et al. Cutaneous Fibrosis Induced by Docetaxel - *Cancer* 2000; 88: 1078-1081
9. Battafarano D, Zimmerman C, Orlder A. Docetaxel (Taxotere) Associated Scleroderma-like Changes the lower extremities. *Cancer* 1995;76: 110 – 115.
10. Minisini A, Tosti A, Sobrero F. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 2003;14:333-337.

11. Aldaco F, Cortes, Paez C. Necrólisis epidérmica tóxica asociada al uso de docetaxel. Gaceta Mexicana Oncología 2004 ; 3 : 7-8.