



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

TÍTULO

"Riesgo de onicopatías por uso de quimioterapia sistémica con taxanos en pacientes con cáncer en el Hospital General de México"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. LUZ DEL CARMEN CALDERÓN SALAZAR

ASESOR DE TESIS: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA

MÉXICO, D. F. JULIO 2014



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.

TÍTULO

“Riesgo de onicopatías por uso de quimioterapia sistémica con taxanos en pacientes con cáncer en el Hospital General de México”

Dr. Francisco González

Director de Enseñanza

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

Profesor titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Dermatología

Hospital General de México, O.D.

Dra. Ivonne Arellano Mendoza

Profesor titular y médico adscrito al servicio de Dermatología

Hospital General de México, O.D.

TUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México

COTUTORES DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología
Hospital General de México

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Jefe del Servicio de Oncología Médica
Hospital General de México

DEDICATORIA

A mis padres y hermana

Por ser

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros

Por su apoyo incondicional y empuje constante.

ÍNDICE DE TEMAS

■ Resumen estructurado	8
■ Marco teórico	9
■ Antecedentes	9
◆ El aparato ungueal	9
■ Embriogénesis	9
■ Anatomía	10
■ Fisiología	13
◆ Alteraciones ungueales	15
◆ Quimioterapia y alteraciones dermatológicas	19
◆ Taxanos y alteraciones ungueales	24
■ Material y métodos	30
■ Pregunta de investigación	30
■ Planteamiento del problema y justificación	30
■ Objetivos	30
◆ Objetivo general	30
◆ Objetivos específicos	30
■ Hipótesis	31
■ Tipo y diseño del estudio	31
■ Definición del universo de estudio	31
■ Tamaño de la muestra y método de muestreo	32
■ Definición operativa de los sujetos de observación	32
◆ Criterios de inclusión	32
◆ Criterios de exclusión	33
■ Definición operativa de los controles	33
◆ Criterios de inclusión	33
◆ Criterios de exclusión	33
■ Definición operativa de variables y unidades de medida	33
■ Procedimiento	36
■ Análisis estadístico	36
■ Aspectos éticos	37
■ Resultados	38
■ Discusión	52
■ Conclusiones	55
■ Referencias	56

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

■ Figura 1	10
■ Gráfico 1	38
■ Gráfico 2	39
■ Gráfico 3	40
■ Gráfico 4	41
■ Gráfico 5	42
■ Gráfico 6	43
■ Gráfico 7	44
■ Gráfico 8	45
■ Gráfico 9	48
■ Gráfico 10	49
■ Gráfico 11	50
■ Gráfico 12	51
■ Tabla 1	21
■ Tabla 2	22
■ Tabla 3	23
■ Tabla 4	44
■ Tabla 5	51
■ Tabla 6	51

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas por los efectos adversos de la quimioterapia. Es probable que los taxanos ocasionen mayor afección ungueal que otras drogas, incluye al paclitaxel (Taxol), y al docetaxel (Taxotere); su acción consiste en interferir la despolimerización de los microtúbulos al fijarse sobre la beta-tubulina. La toxicidad cutánea de los taxanos ocurre en el 50-70% de casos y es variable: eritema maculopapular, síndrome mano-pie, erupciones tipo eritema fijo medicamentoso o multiforme, en uñas se reporta melanoniquia, onicólisis, paroniquia y hemorragia subungueal. El desarrollo de onicopatías es reconocida del uso de taxanos; estos son usados en múltiples tumores malignos, por lo que se debe conocer con precisión las alteraciones que provocan.

Planteamiento del problema. La información que se tiene actualmente sobre los efectos dermatológicos de taxanos son en su mayoría reportes de caso o series de otros países. En algunas ocasiones encontramos datos contradictorios en la frecuencia de los hallazgos dermatológicos secundarios al uso de la droga, por lo que se realizará un estudio prospectivo y transversal para determinar la frecuencia de alteraciones ungueales secundarias al uso de taxanos en el Hospital General de México.

Objetivos. Determinar la frecuencia de alteraciones ungueales en pacientes con quimioterapia con taxanos por cáncer en comparación con los que han recibido otros quimioterapéuticos en el Hospital General de México.

Metodología. Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico de casos y controles. Se seleccionaron pacientes con quimioterapia taxanos y el resto no taxanos, se aplicó un cuestionario de colección de datos y se realizó exploración física dirigida a las 0,2 y 4 meses de tratamiento valorando las 20 uñas en búsqueda de patología ungueal mediante visión directa y control iconográfico. El análisis estadístico se realizó de forma descriptiva.

Resultados. Se reclutaron un total de 86 pacientes, 43 (50%) para el grupo taxanos y 43 (50%) más para el grupo control, todas del género femenino con una media de 50.51 años. En el grupo de taxanos 23.07% y 25.64% presentaron cambios de coloración en uñas al segundo y cuarto mes. En el grupo no taxanos 45.0% y 54.05%. En criterio de pérdida ungueal 5.12% y 2.56% de pacientes presentaron esta alteración en grado 1 y 2 respectivamente, en comparación con 0 del grupo control. El 20.5% y 30.76% de pacientes en grupo taxanos desarrollaron surcos ungueales, contra 16.21% y 18.91% de grupo control, a los 2 y 4 meses.

Conclusiones. Los cambios de coloración en uñas se presentaron en el doble de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos en comparación con las pacientes con taxanos. El criterio CTCAE pérdida ungueal se presentó únicamente en pacientes en el grupo de taxanos. Los surcos ungueales se presentaron mayormente en las pacientes del grupo de taxanos.

Palabras clave. Toxicidad ungueal, taxanos, onicólisis.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

1. El aparato ungueal

Las uñas son anexos cutáneos que revisten especial importancia debido a aspectos funcionales y estéticos. La función principal del aparato ungueal es la producción de un plato ungueal relativamente inflexible sobre la superficie dorsal y distal de cada dedo. Éste actúa como una cubierta protectora de los dedos, además de proveer fuerza de contra presión para la superficie volar y así, contribuye con la sensibilidad y la destreza para realizar movimientos finos.¹

Las uñas pueden verse afectadas en un gran número de enfermedades, tanto locales como sistémicas; y los cambios en la apariencia de las mismas pueden reflejar alteraciones metabólicas o genéticas, por lo que el examen delicado de estos anexos, en conjunto con una historia clínica detallada, son necesarios para detectar las anomalías subyacentes.²

1.1 Embriogénesis

El desarrollo embriológico del aparato ungueal inicia tempranamente, en la octava semana es posible distinguir los dedos y en la novena semana se observa el primordio de la uña como una capa de epidermis que recubre la superficie ventral de los dígitos. Posteriormente se forman el esbozo ungueal primario, que crece proximalmente mediante la migración de una cuña de células germinativas hacia la punta del dedo; a partir de las invaginaciones del epitelio se crean el surco proximal, distal y dos surcos laterales que delimitan el área ungueal primitiva.^{3,4}

La diferenciación y crecimiento del área ungueal primitiva y los tejidos circundantes resultan en la formación de los pliegues proximales y laterales. Cerca de la decimotercera semana de gestación se observa el primordio de la matriz ungueal bajo el pliegue proximal. A las 14 semanas de desarrollo embrionario se puede ver al plato ungueal emergiendo de debajo del pliegue proximal. Ya a las 17 semanas, el plato ungueal cubre la mayor parte del lecho ungueal y, a partir de la

vigésima semana la uña y el dedo crecen al compás, con el plato ungueal dirigiéndose distalmente hacia la cresta distal, que formará el hiponiquio. Al momento del nacimiento, el plato ungueal se extiende distalmente y puede curvarse sobre la superficie volar del dedo, ocasionalmente mostrando coiloniquia que se considera normal en los recién nacidos.³

1.2 Anatomía

El aparato ungueal ocupa el 20% de la superficie dorsal en los dedos de la mano.¹ Está conformado por la lámina ungueal, los pliegues ungueales laterales y proximal, cutícula, hiponiquio, matriz ungueal, lúnula, lecho ungueal, hiponiquio y la banda onicodérmica⁴. Estas estructuras se definen a continuación:

Lámina ungueal: se considera una forma modificada de estrato córneo que forma una estructura laminada queratinizada rectangular sobre el lecho ungueal y la matriz. Es la estructura más grande del aparato ungueal. Se considera trilaminar, puesto que los corneocitos, llamados onicocitos, se organizan en tres capas horizontales: dorsal, intermedia y ventral.^{1,3,4,5} Posee crestas longitudinales que se corresponden con las crestas longitudinales observadas en el lecho ungueal, al cual se adhiere.^{6,7} Presenta curvatura en los ejes longitudinal y transversal, lo que facilita su inserción hacia los pliegues laterales, permitiendo que se una fuertemente y de esta forma el borde libre sea funcional.^{4,5,6,7,8}

Pliegues ungueales laterales: constituyen la piel que rodea la uña hacia los lados. Típicamente son más prominentes en los dedos de los pies en comparación con los dedos de las manos. Cuando hay disminución de los pliegues laterales, es más probable que se presente onicólisis. En cambio, si el abultamiento de los pliegues laterales es excesivo y/o incompatible con la curvatura y tamaño de la lámina ungueal, la incrustación normal pasa a ser patológica provocando onicocriptosis.^{6,8}

Pliegue ungueal proximal: también llamado pliegue ungueal posterior.^{3,6} Consiste en un labio de piel adherido al aspecto dorsal de la lámina ungueal, es continuo con la cutícula; en la superficie interior se convierte en la matriz dorsal.³ Cubre gran parte de la matriz ungueal. En conjunto con la lámina ungueal, aportan

protección física y contra la radiación ultravioleta (RUV) para la matriz. Se combina con la cutícula para formar un sello contra agentes irritantes o solventes que puedan alterar la funcionalidad de la matriz ungueal y en consecuencia el crecimiento de la uña.^{3,6}

Cutícula o eponiquio: es la capa de epidermis que se extiende del pliegue proximal y se adhiere al dorso de la lámina ungueal.^{3,6} Algunos autores consideran a la cutícula como parte del pliegue ungueal proximal.⁴

Matriz ungueal: tradicionalmente se divide en tres partes. La matriz dorsal es sinónimo del aspecto ventral del pliegue proximal. La matriz intermedia o germinativa es la estructura epitelial que inicia en el punto donde la matriz dorsal se dobla sobre sí. La matriz ventral se considera sinónimo del lecho ungueal, comienza en el borde de la lúnula, donde termina la matriz intermedia. Está limitada distalmente por el hiponiquio.³ Aunque se reconoce que la matriz es la responsable de la formación de la lámina ungueal, existe controversia acerca de cómo se produce la misma, con 4 teorías principales: clásica, de Lewis, de Pinkus y de Johnson; cada una de las cuales, excepto la teoría clásica de Zaias, confiere cierto grado de participación al lecho ungueal en la producción de la lámina.⁴ El 81% de las células de la lamina ungueal son aportadas por 50% proximal de la matriz ungueal; por tanto la cirugía en la matriz distal tiene menor probabilidad de causar cicatriz en comparación con la cirugía en matriz proximal.⁶

Lúnula: constituye el margen convexo de la matriz intermedia, es visible a través de la lámina ungueal. Es más pálida que el lecho ungueal adyacente, ocasionalmente puede cubrirse por el pliegue proximal.³

Lecho ungueal: el lecho vascular sobre el que descansa la lámina ungueal, comprende desde el margen distal de la lúnula hasta el hiponiquio.³ Está compuesto por vasos capilares que se disponen en patrón longitudinal⁴, y posee crestas orientadas longitudinalmente que corresponden con las crestas encontradas cuando se avulsiona la lámina ungueal. El lecho tiene una tasa baja de proliferación celular, y no presenta expresión de queratinas 1 y 10 encontradas

normalmente en la piel; sin embargo, cuando se presenta avulsión de la lámina ungueal, estas queratinas (K1, K10) se expresan en el lecho ungueal formando una superficie con epitelio cornificado. Se propone que esto se debe a que cuando la lámina ungueal está presente, actúa como epitelio cornificado para que el lecho ungueal no deba producirlo. La dermis del lecho ungueal es escasa, con poco tejido celular subcutáneo, adherido firmemente al periostio de la falange distal y sin anexos sebáceos o foliculares.⁶

Banda onicodérmica: banda transversa en el borde distal de la lámina ungueal, en el sitio de inicio del hiponiquio. Mide 1-1.5 mm, presenta color rosado en caucásico, o café en razas negras. Representa la primer barrera contra la penetración de materiales bajo la lámina ungueal.^{3,4,6}

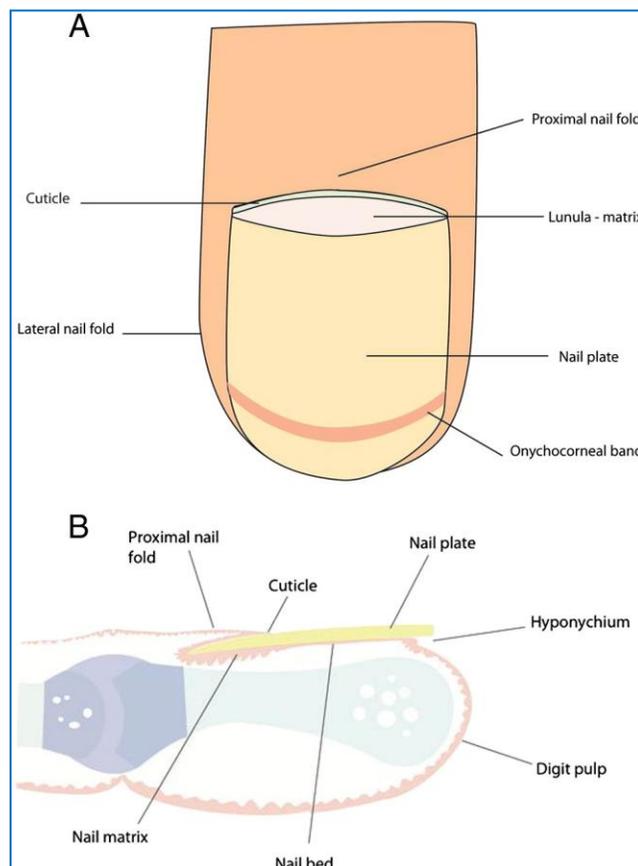


Figura 1. Anatomía del aparato ungueal⁶

Hiponiquio: espacio formado entre el borde distal del dedo y la región libre de la lámina ungueal.⁴ El hiponiquio, cubierto por el borde libre de la lámina ungueal componen un surco que puede actuar como reservorio para microorganismos como *Staphylococcus epidermidis*, mohos y levaduras, los cuales pueden seguir presentes incluso tras el tallado de los dedos con povidona.⁶

El aporte vascular del aparato ungueal proviene de las arterias radial y cubital, que forman arcadas superficiales y profundas que funcionan como anastomosis de estos vasos. Derivado de las arcadas, surgen ramas paralelas a la falanges, así, cuatro arterias proveen el aporte vascular a cada dedo, dos por cada lado. Las arterias digitales dorsales derivan de la arteria radial. La arcada palmar se encuentra en el área de mayor acojinamiento de los pulpejos, protegida tras la protuberancia falángica. La arcada dorsal se encuentra distal a la articulación interfalángica distal.³ El drenaje venoso de los dedos se realiza mediante sistemas superficiales y profundos, que corresponden con la irrigación arterial.³ Los linfáticos son numerosos en el lecho ungueal, en especial cerca del borde libre de la lámina ungueal; existe anastomosis de las redes superficial y profunda.⁴ De igual forma, el lecho ungueal contiene 93-501 cuerpos glómicos por centímetro cúbico, los cuales se alinean de forma paralela a los capilares y contribuyen con la regulación térmica y la conservación de flujo sanguíneo hacia la periferia en condiciones de frío.^{3,4}

El tejido periungueal está inervado por las ramas dorsales de los nervios digitales, provenientes de los nervios cubital, radial y mediano; el lecho y la matriz están inervados por las ramas principales de los mismos.^{1,3,4}

1.3 Fisiología

El aparato ungueal se comporta como una estructura dinámica, con crecimiento lineal, con una velocidad de 0.1 mm por día aproximadamente.⁴ Se estima un crecimiento aproximado de 1 cm cada 3 meses para las uñas de las manos, y de 0.5 cm en el mismo tiempo para las uñas de los pies.¹ Se ha observado que presentan mayor crecimiento lineal durante el día, en embarazo, durante el verano

y en personas jóvenes; mientras que el crecimiento se ve disminuido durante la noche, en la mano no dominante, en ancianos o en clima frío.^{1,4,9} En caso de sufrir traumatismo en la matriz ungueal, inicialmente hay un periodo de 21 días de retraso en el crecimiento durante el cual la lámina ungueal se hace gruesa en el sitio de daño; posteriormente, existe un periodo de regeneración donde el crecimiento es mayor a lo normal y dura aproximadamente 50 días, y tardará hasta 180 días en ser reemplazada totalmente.¹⁰

La lámina ungueal está compuesta por tres capas queratinizadas dispuestas longitudinalmente, la más externa es una lámina dorsal dura, seguida de lámina intermedia gruesa y suave y, de la capa ventral. La expresión de queratinas de diferentes tipos en las regiones de la matriz y lecho ungueales son responsables de las características físicas de la lámina ungueal. Se ha documentado la presencia de queratinas 1, 10, así como queratina Ha-1 (dura). Se encuentra un alto contenido de sulfuro de hasta 10%, principalmente en los puentes disulfito-cistina que confieren a la uña fuerza tensil al unir las fibras de queratina. Además, las capas dorsal e intermedia contienen cantidades significantes de fosfolípidos que aportan la flexibilidad. El contenido de lípidos es de 0.1 a 1%, considerablemente menor que el estrato córneo (10%). El agua es el principal plastificante de las uñas, con un contenido aproximado de 18%; por tanto, cuando el contenido de agua es menor de 16% las uñas se tornan quebradizas, y cuando el contenido de agua rebaza el 20% se vuelven suaves. También los minerales como el selenio y magnesio tienen un papel importante en la salud del plato ungueal.^{9,10}

Todo esto recobra importancia debido a que sin las uñas, los dedos no podrían funcionar de forma óptima. Sin las uñas, la sensibilidad de los pulpejos de los dedos disminuye hasta 50%, dificultando de igual forma la prensión al no existir la fuerza de contrapresión que genera la lámina ungueal.¹⁰

2. Alteraciones ungueales

La forma y opacidad de las uñas varían entre individuos, de esta forma, el grosor de la lámina ungueal puede disminuir o aumentar de acuerdo a la edad. Las estrías longitudinales son comunes en ancianos, pero ocasionalmente se observan en jóvenes. Existen variaciones raciales, de tal forma que hasta 90% de los pacientes de raza negra presentan bandas longitudinales pigmentadas, mientras que en la raza blanca no es común y la aparición súbita de melanoniquia longitudinal debe ser estudiada.¹¹

Las alteraciones de las uñas representan cerca del 10% de las alteraciones dermatológicas, y generalmente son más comunes en ancianos.¹² En el plato ungueal, las alteraciones encontradas pueden deberse a alteraciones propias del aparato ungueal o bien, asociadas a enfermedades dermatológicas o sistémicas, reacciones medicamentosas, infecciones, trauma, factores físicos o cosméticos.¹²

Para el estudio general de las alteraciones ungueales, éstas pueden ser divididas de acuerdo al sitio anatómico de daño del aparato ungueal que origina la manifestación clínica. Así, cuando el daño es en la matriz distal se manifestará con leuconiquia verdadera. Si la afectación es en la matriz proximal y distal encontraremos onicomadesis, coiloniquia. Cuando se afecta la matriz proximal podremos encontrar líneas de Beau, hoyuelos, estrías longitudinales, traquioniquia. Mientras que la afectación del lecho ungueal denotará onicolisis, hiperqueratosis subungueal, leuconiquia aparente y hemorragias en astilla.⁵

La leuconiquia, que significa uñas blancas, se divide en leuconiquia verdadera cuando se origina en la matriz; y aparente, cuando emerge del lecho ungueal¹³. La primera resulta de la alteración de la queratinización, evidenciada por paraqueratosis en la capa ventral, lo que provoca que el plato ungueal sea impenetrable por la radiación de luz visible, produciendo la apariencia blanca opaca.^{14,15} La leuconiquia verdadera puede dividirse en *puntata* (marcada por puntos blancos), estriada (estriaciones opacas longitudinales o transversales), total (con involucro total de la lámina ungueal) y, parcial (caracterizada por

afectación parcial). Las líneas de Mee se consideran variantes de leuconiquia estriada, en la que se presentan una o varias líneas de leuconiquia transversas que no desaparecen a la digitopresión; generalmente se asocian a toxicidad por talio y arsénico agudas¹⁵, así como asociación con enfermedad de Hodgkin y carcinoides y tratamiento con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida¹⁶, o intoxicación con monóxido de carbono, plomo, sulfonamidas y pilocarpina¹⁷. La leuconiquia total se presenta generalmente en trastornos hereditarios y, menos frecuentemente colelitiasis, cirrosis, falla cardíaca congestiva, enfermedad de Hansen¹⁸, cardiopatía isquémica, distrofia simpática refleja, fiebre tifoidea, colitis ulcerativa.¹⁶ La leuconiquia aparente es originada por alteración en la vasculatura del lecho ungueal o por depósito de sustancias en la lámina ungueal, esta diferencia fisiopatológica explica la desaparición de la misma al presionar la uña. Existen 3 tipos de leuconiquia aparente: uñas de Terry, líneas de Muehrcke y uñas mitad y mitad. Las uñas de Terry generalmente se presentan en todos los dedos, presentando leuconiquia de casi toda la uña, excepto por una banda distal de 1-2 mm, de color rosado o café. Se encuentran en pacientes con cirrosis, falla cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, desnutrición, síndrome de Reiter, tuberculosis, infección por VIH/SIDA^{15,16,17,18}, en más de 82% de pacientes cirróticos se puede encontrar esta alteración¹⁶. Las líneas de Muehrcke son líneas paralelas transversales paralelas a la lúnula. Generalmente se asocian con hipoalbuminemia <2.2 g/dL, síndrome nefrótico¹⁹, trasplante de órganos²⁰, quimioterapia o SIDA; en todos los casos con condiciones de inmunosupresión que transitoriamente ocasionaron estrés metabólico y disminución en la capacidad de síntesis de proteínas.¹⁶ Las uñas mitad y mitad, también conocidas como líneas de Lindsay, son poco frecuentes, pero específicas de la insuficiencia renal crónica⁸; se observa leuconiquia proximal que puede oscurecer la lúnula y contrasta con el 20 a 60% de superficie rosada o café distales. Se ha reportado en 40% de pacientes con insuficiencia renal crónica¹⁶ y en 6.7% de pacientes en hemodiálisis²¹.

La pigmentación oscura causada por melanina de la uña recibe el nombre de melanoniquia²². Cuando la pigmentación aparece como una banda longitudinal

café-negro recibe el nombre de melanoniquia estriada. El diagnóstico diferencial de melanoniquia estriada es amplio, incluyendo melanoma maligno, nevo melanocítico, lentigo, pigmentación racial, infecciones fúngicas subungueales.¹⁶ La deficiencia de vitamina B12 también se ha visto asociada con la presencia de pigmentación reversible en la uña en forma de estrías longitudinales hiperpigmentadas transversales café-rojizas o azuladas; observándose ocasionalmente en pacientes con SIDA, esclerodermia o lupus eritematoso sistémico.²³

La onicomadesis se caracteriza por el desprendimiento proximal de la lámina ungueal del lecho ungueal. El inicio de ésta suele ser rápido y puede existir inflamación aguda en el pliegue proximal, pero el proceso de crecimiento de la uña suele ser mayor.¹⁷ Se asocia principalmente con paroniquia aguda, trauma, reacciones a drogas, escarlatina, trombosis, enfermedad crítica²⁴, en algunas enfermedades ampollas como epidermólisis ampollosa y pénfigo vulgar²⁵, se ha reportado también posterior a enfermedad pie-mano-boca²⁶.

Se habla de coiloniquia o “uñas en cuchara” cuando el plato ungueal presenta una deformidad cóncava con eversión de los bordes laterales. Ésta se considera fisiológica en niños, puede ser hereditaria. Puede también desarrollarse como reacción a irritantes industriales, trauma o presión del lecho ungueal en trastornos dermatológicos como liquen plano, psoriasis u onicomycosis. Como signo de enfermedad sistémica se asocia con anemia por deficiencia de hierro, acromegalia, insuficiencia renal crónica, desnutrición, policitemia vera o enfermedad tiroidea.^{14,16}

Las líneas de Beau son depresiones transversas en la lámina ungueal que se originan desde la matriz y progresan distalmente con el crecimiento de la uña. Se desarrollan en 4 a 11 semanas a partir de un agente estresante temporal que conlleva alteración de la función mitótica de la matriz proximal. La presencia de múltiples líneas indica la presencia de estrés recurrente como fiebre de Pel-Ebstein en linfoma de Hodgkin o ciclos de quimioterapia; aunque, generalmente éstas se producen como consecuencia de agentes locales como trauma

mecánico, dermatosis inflamatorias, exposición a temperaturas extremas. No se consideran patognomónicas de ningún trastorno ya que se presentan en gran cantidad de enfermedades como trombosis coronaria, infarto al miocardio, enfermedad vascular periférica, penfigoide ampolloso, paroniquia crónica, eritrodermia, psoriasis²⁷, síndrome de Stevens Johnson, hipoparatiroidismo, tirotoxicosis, cirrosis, linfoma de Hodgkin, enfermedad pie-mano-boca, enfermedad de Kawasaki, deficiencia de hierro y zinc e insuficiencia renal crónica.^{16,28}

Los hoyuelos o *pits* se presentan como depresiones puntiformes sobre la lámina ungueal. Se desarrollan en respuesta a los focos de paraqueratosis de la matriz ungueal proximal que se pierden conforme la lámina dorsal queratiniza, dejando áreas puntiformes discretas. Es una de las anomalías tradicionalmente descrita en pacientes con psoriasis y alopecia areata. Existen reportes de caso en pacientes con pitiriasis rosada, liquen plano, sífilis, pénfigo vulgar, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o insuficiencia renal crónica.¹⁶

La onicorrexis se define como la formación de series de estriaciones o surcos paralelos, longitudinales, superficiales y angostos en la lámina ungueal. Se ha reportado en psoriasis, liquen plano, trauma repetitivo, exposición ocupacional a álcalis, solventes o líquidos calientes¹⁴; en pacientes con anorexia nerviosa, bulimia, hipertiroidismo¹⁶. Constituye uno de los principales signos en el síndrome de uñas quebradizas²⁹. En pacientes ancianos y, cuando las estriaciones son muy superficiales, se considera una variante normal^{16,30}.

Traquioniquia se refiere a la formación de surcos longitudinales profundos en la lámina ungueal que llevan al adelgazamiento y rugosidad de la misma, afecta una o las veinte uñas.²² Se asocia clásicamente con liquen plano, alopecia areata, pudiendo ser idiopática. Histopatológicamente se encuentran excitosis y espongiosis, aunque también se pueden encontrar datos característicos de liquen plano. En la revisión publicada por Gordon *et al*³¹ se reporta asociada de forma ocasional a dermatitis atópica, anemia hemolítica, síndrome de Bart, candidosis mucocutánea crónica, enfermedad injerto contra huésped, ictiosis vulgar, cirrosis biliar primaria, vitíligo y sarcoidosis, entre otras.

La onicólisis se produce por daño directo al lecho ungueal, resultando en la pérdida de adhesión entre el lecho ungueal y la lámina ungueal. Se presenta como una separación espontánea del plato ungueal, puede iniciar distal o lateral al margen libre y progresa de forma proximal.¹⁶ La presencia de aire bajo la lámina ungueal confiere la apariencia opaca.³² Existen dos tipos principales de acuerdo a la etiología: primaria y secundaria. La primaria es más común en mujeres y es resultado de microtrauma, trabajo industrial, uso de irritantes o humectación excesiva. La secundaria puede ser hereditaria o asociada con enfermedad sistémica o toxicidad por drogas. Las enfermedades asociadas incluyen enfermedad vascular periférica, alopecia areata, liquen plano, pénfigo vulgar, hipertiroidismo, tirotoxicosis, lupus eritematoso, sarcoidosis, porfiria cutánea tarda.¹⁶ Los fármacos que mayormente se han reportado en asociación con onicólisis incluyen betabloqueadores, anticonceptivos orales, tetraciclinas, psoralenos, quinolonas, agentes quimioterapéuticos.³²

Las hemorragias subungueales, conocidas también como “hemorragias en astilla”, se caracterizan por hemorragias lineares de 1 a 3 mm, generalmente en el tercio distal de la uña. Representan la extravasación de sangre a través de los capilares longitudinales del lecho ungueal. Se postula que se originan por un aumento de la fragilidad capilar, daño tóxico a la pared capilar o desarrollo de microémbolos en la vasculatura terminal del lecho. Generalmente se desarrollan subsecuente a un traumatismo en individuos sanos; pero, pueden verse también en enfermedad renal crónica, endocarditis bacteriana y marántica, histiocitosis de células de Langerhans, triquinosis, tromboangeitis obliterante o embolia pulmonar.¹⁶

3. Quimioterapia y alteraciones dermatológicas

Con el advenimiento de nuevas terapias y protocolos oncológicos la tasa de supervivencia ha aumentado en los pacientes con cáncer; sin embargo, con esto incrementa también la frecuencia de efectos adversos dermatológicos que si bien no alteran la respuesta al tratamiento, pueden afectar directamente la calidad de vida de los pacientes.³³

Los eventos adversos dermatológicos de la quimioterapia han adquirido considerable atención recientemente debido a su alta frecuencia, visibilidad e impacto físico y psicosocial.³⁴ En pacientes con quimioterapia convencional es esperado observar alopecia, xerosis, mucositis, eritema acral, hiperpigmentación, fototoxicidad³⁵ y, con el uso de terapias blanco como los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se presentan con mayor frecuencia casos de erupción pápulo-pustular, paroniquia y alteraciones ungueales.^{36,37} Estas reacciones contribuyen altamente a la morbilidad de los pacientes, no así a la mortalidad de los mismos; no obstante, el reconocimiento y manejo adecuado de las mismas es importante para otorgar un cuidado óptimo al paciente con cáncer.³⁸

Los principales agentes quimioterapéuticos se dividen en clases de acuerdo a su mecanismo de acción. Los inhibidores de señales de transducción comprenden a los antagonistas de EGFR como gefitinib, cetuximab, erlotinib y panitumumab; y los inhibidores multikinasa como imatinib, dasatinib, nilotinib, sorafenib y sunitinib. Otra clase corresponde a los inhibidores de proteosomas representados por bortezomib. Los inhibidores del huso que comprenden taxanos: docetaxel y paclitaxel y alcaloides de la vinca como vinorelbina. En el grupo de los antimetabolitos se encuentran los análogos de purinas como fludarabina y cladribina; y los análogos de pirimidina como capecitabina, tegafur, gemcitabina y premetexed. Por otro lado, los agentes genotóxicos están constituidos por agentes alquilantes como carboplatino y oxaliplatino; antraciclinas, que incluyen doxorubicina, daunorrubicina e idrubicina; así como inhibidores de topoisomerasa I como topotecan e irinotecan.³⁹

Previo al uso de terapias blanco, la alopecia fue el EA más reportado, con un alto impacto psicosocial.⁴⁰ La mayor incidencia se ha asociado con el uso de epirubicina+paclitaxel (100%), doxorubicina+ciclofosfamida (50-96%), epirubicina+verapamilo (75%), docetaxel (74%) y doxorubicina (61-70%).⁴⁰ No obstante, cada vez es más frecuente observar otros datos de toxicidad cutánea como efectos adversos.³⁹

Actualmente se utiliza el CTCAE por sus siglas en inglés (*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 *National Cancer Institute* (NCI) de Estados Unidos. En ésta, un evento adverso (EA) se define como “cualquier signo no favorable y no deseado, síntoma o enfermedad temporalmente asociados con el uso de tratamiento médico o procedimiento que puede o no relacionarse con el tratamiento o procedimiento médicos”. Esta escala es utilizada para medir todo tipo de eventos adversos relacionados con quimioterapia, incluyendo los cutáneos.⁴⁰ Se utilizan 5 grados de severidad descritos a continuación:

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 vida diaria instrumentadas (preparación de comida, ir de compras, uso de teléfono, manejar dinero).
3-Severo	Significante medicamente pero no pone en peligro la vida de forma inmediata; hospitalización o prolongación de la misma indicadas; incapacitante; limitación de actividades de 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.

Tabla 1. Grados de efectos adversos por quimioterapia. Tomado de *Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.*⁴⁰

Los EA están agrupados de acuerdo a la clase por órganos y sistemas. La mayoría de los eventos dermatológicos se encuentran en la sección de Piel y tejido subcutáneo, que contiene 33 EA incluyendo alopecia, olor corporal,

dermatitis ampollosa, xerosis, eritema polimorfo, eritrodermia, hirsutismo, hiperhidrosis, hipertrichosis, hipohidrosis, lipohipertrofia, cambios en coloración de uñas, pérdida de uña, surcos ungueales, dolor de piel, eritrodisestesia palmo-plantar, edema periorbitario, fotosensibilidad, prurito, púrpura, erupción acneiforme, erupción maculopapular, dolor en piel cabelluda, atrofia cutánea, hiperpigmentación, hipopigmentación, induración cutánea, úlceras, síndrome de Stevens-Johnson, telangiectasias, necrosis epidérmica tóxica, urticaria.⁴⁰

Los cambios ungueales (cambio de coloración, surcos y pérdida ungueal) aparecen separados en el CTCAE v4.0, a diferencia de la versión 3.0. Se menciona esto debido a que el significado clínico de cada cambio es distinto. Estos cambios se presentan tanto como resultado del uso de quimioterapia convencional, inhibidores multikinasa e inhibidores de EGFR.^{39,40,41,42} Se definen de la siguiente forma:

Término CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3,4,5
Cambios de coloración en 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 vida diaria instrumental.	-
Surcos ungueales	Asintomático; observación clínica; no requiere intervención.	-	-

Tabla 2. Descripción de afectos adversos ungueales. Tomado de *Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.*⁴⁰

Por tanto, en cambios de coloración se incluyen melanoniurias, leuconiurias verdaderas (*punctata*, 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.

La paroniquia aparece en la sección de Infecciones e Infestaciones, debido a que es un evento local y no se considera que ponga en peligro la vida o condicione la muerte no se incluyen los grados 4 y 5.⁴⁰

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

Tabla 3. Clasificación de paroniquia. Tomado de *Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.*⁴⁰

Las alteraciones ungueales causadas por fármacos generalmente incluyen varias o las 20 uñas, aparecen con correlación en tiempo con la administración del quimioterapéutico,⁴³ son reversibles y desaparecen al retirar la droga o con el crecimiento de la nueva uña, aunque los cambios discrómicos pueden persistir por años.⁴² Los efectos de los citostáticos en la piel tienen como base dos mecanismos patogénicos: citotoxicidad directa e hipersensibilidad al medicamento;⁴⁴ la patogénesis de los desórdenes 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.^{45,46} Se propone que la pigmentación ungueal se deriva de la activación de melanocitos en la matriz por los efectos tóxicos.⁴⁴ Así, además de la

división por observación clínica, las alteraciones ungueales se pueden abordar dependiendo del sitio de toxicidad: matriz ungueal, resultando en alteraciones del crecimiento de la lámina ungueal (líneas de Mee, líneas de Beau, onicomadesis, melanoniquia); en el lecho ungueal (líneas de Muehrcke, onicólisis, hemorragia subungueal); o en los pliegues ungueales (paroniquia, granuloma piógeno periungueal).¹⁶

Las alteraciones ungueales que se asocian más frecuentemente al uso de quimioterapia son las líneas de Beau, onicólisis, onicomadesis, dolor, melanoniquia transversa, leuconiquia estriada, hemorragia subungueal, paroniquia y granuloma piógeno.^{44,46} Si, por el contrario, observamos la alteración ungueal en relación al fármaco utilizado encontramos que las líneas de Mee se han reportado con uso de vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida; la melanoniquia en pacientes con vincristina, adriamicina, hidroxiurea, dacarbazina, metotrexate y ciclofosfamida; se ha observado hemorragia subungueal en pacientes en tratamiento con taxanos e ixabepilona; mientras que los inhibidores de EGFR han incrementado la estadística en paroniquia y granulomas piógenos periungueales.¹⁶ Existen algunos reportes de caso que relacionan capecitabina con hematomas subungueales.⁴⁷

4. Taxanos y alteraciones ungueales

Los taxanos, paclitaxel (P), docetaxel (D) y cabazitaxel (C)⁴⁸, son agentes quimioterapéuticos citostáticos introducidos en la década de 1980.⁴² Inicialmente, P era extraído de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), conllevando a la muerte del árbol para obtención de sólo 300mg del fármaco; por lo que actualmente se produce semisintéticamente, obtenido de las hojas del mismo árbol. El docetaxel es un análogo semisintético, procedente de las agujas del tejo europeo (*Taxus baccata*).⁴⁹ En general, ejercen su efecto citotóxico al unirse de forma reversible a la subunidad β de tubulina, induciendo a la polimerización de la tubulina e inhibiendo la despolimerización de los microtúbulos.^{39,42}

Paclitaxel se une a la subunidad β de tubulina, incrementa la polimerización de tubulina para microtúbulos estables e interactúa de forma directa con los microtúbulos, estabilizándolos e inhibiendo la despolimerización por iones de calcio;^{49,51} con lo cual logra el arresto celular en la fase G_2/M ^{50,51}, las funciones mitóticas celulares y a la apoptosis. P se une a las macromoléculas de microtúbulos de forma específica, saturable y reversible lo hace único entre los agentes quimioterapéuticos. Ha demostrado actividad en cáncer de ovario, mama metastásico, pulmón de células no-pequeñas, sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.^{39,51} Fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1992, y comercializado bajo el nombre de Taxol®.⁴⁹ La dosis recomendada de P es de 135-175mg/m². La neutropenia es la mayor toxicidad para limitación de dosis, mientras que la mucositis es el factor limitante de dosis en pacientes leucémicos o aquellos que requieren infusiones prolongadas. Produce también reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica y arritmias.³⁹

Docetaxel, al igual que P, causa el bloqueo de la fase G_2/M del ciclo celular, previniendo la despolimerización de microtúbulos y resultando en arresto celular. Tiene 1.9 veces mayor afinidad que P 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.⁴⁹ Está aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado y metastásico y cáncer de pulmón de células no-pequeñas.³⁹ La dosis recomendada de D es de 60 a 100 mg/m².⁵¹ Los efectos adversos relacionados con la quimioterapia con D incluyen náusea, neuropatía periférica, alopecia, neutropenia y edema⁵², astenia, fatiga, reacciones de hipersensibilidad.⁴⁹

P y D son administrados 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 son metabolizados en el hígado y se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.⁴⁹ Usualmente se administran cada 3 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.^{42,53,54}

Ambas drogas se asocian frecuentemente con efectos cutáneos adversos, reportados hasta en 81%,⁵⁵ en especial en los pacientes tratados con D, donde se reportan alteraciones en 50 a 70% de los pacientes.⁴⁹ Entre los eventos adversos más comunes de los taxanos destacan xerosis, urticaria, prurito, exantema maculopapular y alopecia.⁴⁹ Se observa alopecia total en pacientes tratados con D y P, usualmente 10 a 14 días después del inicio del fármaco.⁵¹ Se han observado también dermatitis por *recall* de radiación⁵⁶, eritema polimorfo, eritrodisestesia palmoplantar, inflamación de queratosis actínicas y eritema pigmentado fijo.³⁹ Ambos están reportados como agentes irritantes, por lo que en caso de extravasación raramente se asocian a ulceración como en el caso de los agentes vesicantes.⁵¹ Los cambios mayormente observados en pacientes tratados con P incluyen xerosis, surcos ungueales y onicólisis; mientras que con D los casos de eritrodisestesia palmoplantar⁵⁷, exantema maculopapular, hiperpigmentación del trayecto venoso (*vein tracking*), surcos ungueales y onicólisis son más frecuentes.⁵¹

Las alteraciones ungueales son comunes. Se reporta 3.4% de onicopatías grado I y 17.2% grado II con el uso de paclitaxel; 7.7% grado I y 53.8% grado II con docetaxel.⁵⁸ Incluyen onicólisis^{42,59}, granuloma piógeno subungueal⁶⁰, abscesos subungueales⁶¹, hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal, paroniquia, hiperpigmentación, líneas de Beau.^{49,55,62}

Se desconoce el estrato fisiopatológico de los cambios presentados con taxanos, pero se cree que podrían ser explicados por la trombocitopenia inducida por taxanos, anomalías vasculares, toxicidad directa al lecho ungueal o daño a los nervios periféricos.⁶¹ En el trabajo de Wasner y colaboradores⁶² se explica que se requiere de la integridad de las fibras nerviosas periféricas para que los cambios asociados a taxanos, en específico a docetaxel, se presenten. Reportan el caso de una paciente en la que la onicólisis se presentó en todas las uñas, excepto en las cinco de la mano derecha que curaba con parálisis completa del brazo derecho y

por consiguiente disminución en la conducción nerviosa sensorial y motora. Exponen dos probables mecanismos: inflamación neurogénica mediada por fibras C nociceptivas e inflamación mantenida por las fibras nerviosas postganglionares simpáticas.

La onicólisis se reporta frecuentemente con taxanos, en cifras de 20 a 35%⁶². Se ha observado que la onicólisis regresa espontáneamente posterior a discontinuar el uso de taxanos, pero la sanación suele ser prolongada.⁶¹ En algunos estudios se ha evaluado la participación de agentes micóticos y de granulocitopenia⁶³, descartando que estos contribuyan al desarrollo de onicólisis.

Hussain y colaboradores⁶³ reportan que además de los taxanos, las antraciclinas son causa común de onicólisis y, puede ser precipitado por la exposición solar como una forma de foto-onicólisis. En la misma revisión se hace notar que la doxorubicina como monoterapia causó onicólisis en el 34.3% de los pacientes, la mitoxantrona en 65% de los pacientes. También se ha encontrado que en el régimen de doxorubicina seguido de paclitaxel y ciclofosfamida el porcentaje de onicólisis es de 50%. En el estudio de Kim y colaboradores⁶⁴ en pacientes con cáncer gástrico se reportó que el 71.8% de los pacientes con régimen que incluyó D desarrollaron alteraciones ungueales grado I y 31.5% grado II. Además, la presencia de onicopatías se desarrolló en 7% de los pacientes con docetaxel como monoterapia, 15% de los pacientes con D+cisplatino, 59% de los pacientes con D+capecitabina, y 44% de los pacientes con D+cisplatino+capecitabina. Encontrando que la edad avanzada, la combinación con capecitabina y el mal estado funcional del paciente son factores de riesgo para el desarrollo de onicopatía grado 2.⁶⁴ Por otro lado, el estudio llevado a cabo con docetaxel a dosis densa seguido de ciclofosfamida como terapia adyuvante para cáncer de mama mismo que fue suspendido por el alto grado de toxicidad hematológica y no hematológica, se reportaron cambios ungueales grado 2 en 33% de los pacientes al recibir ciclofosfamida posterior al uso de docetaxel (11%), se comenta que se debe a la combinación de ambos agentes más la dosis densa de docetaxel, y que el orden de administración puede haber contribuido a los resultados.⁶⁵

Por el contrario, en el estudio realizado por Winther y colaboradores se tomó una muestra de 55 pacientes de género femenino con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, en tratamiento con D como monoterapia. Las pacientes incluidas llenaron dos cuestionarios acerca de la percepción de cambios ungueales y, en caso de existir el impacto sobre 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.⁶⁶

Si bien existen múltiples reportes de caso donde se muestra la toxicidad ungueal por taxanos^{33-35,37,39-46,49,51-55,58-67}, en años recientes han sido rebasados por los cambios producidos por los inhibidores EGFR, en los que incluso se cuenta ya con meta-análisis que demuestran una incidencia de toxicidad ungueal de 17.2%, otorgando un riesgo relativo (RR) de 76.94; y con incidencia de alteraciones ungueales de alto grado de 1.4% con RR de 13.11.⁶⁸

En general el manejo de las onicopatías por taxanos requiere de la educación del paciente, estrategias prácticas (cortar uñas, evitar irritantes) y de la instauración apropiada de tratamiento de acuerdo al grado de onicopatía cuando ésta se presente, así como la consideración de la reducción de la dosis en caso necesario. Por el riesgo de foto-onicólisis⁶³ también se propone que los pacientes deben evitar la exposición solar.⁶⁹

Scotté y colaboradores propusieron el uso de guantes congelados, aplicados 15 minutos antes del inicio de quimioterapia con D, durante y hasta 15 minutos después de que concluyera la infusión llevando a la vasoconstricción y se reportó que esta medida previene el desarrollo de onicólisis grado 2 e incrementa el tiempo necesario para el desarrollo de onicopatías.⁷⁰ Can y colaboradores reportan como factores de riesgo para desarrollo de onicopatías con taxanos la existencia de neoplasia mamaria u ovárica, índice de masa corporal elevado y mayor número de ciclos con taxanos; reportando también que la toxicidad ungueal fue mayor en el grupo de pacientes con capecitabina.⁷¹

Las alteraciones ungueales leves pueden ser consideradas cosméticas, por lo que son poco reportadas; no obstante, las alteraciones serias pueden causar dolor e incomodidad al paciente, teniendo además un impacto negativo en la calidad de vida.^{58,71}

MATERIAL Y MÉTODOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe mayor riesgo de desarrollo de alteraciones ungueales en los pacientes con uso de taxanos para el manejo de cáncer en el Hospital General de México en comparación con otros fármacos quimioterapéuticos?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Los trabajos sobre afecciones ungueales secundarias al efecto de la quimioterapia sistémica con taxanos no son abundantes en nuestro país ni a nivel mundial. De hecho, la mayor parte de los artículos encontrados en la literatura mundial son reportes de caso o series poco numerosas de pacientes que desarrollaron onicopatías al estar recibiendo esta terapéutica oncológica.

No existe información suficiente sobre la frecuencia de estas lesiones ungueales o sobre el riesgo de desarrollo de onicopatías en comparación con otros agentes quimioterapéuticos. Debido a esto, se pretende que con este estudio podamos tener un marco de referencia más importante sobre este tema en nuestro país y que permita la publicación de sus resultados en un medio de difusión internacional.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de alteraciones ungueales en pacientes con quimioterapia con taxanos por cáncer en comparación con los que han recibido otros quimioterapéuticos en el Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar la frecuencia de afecciones ungueales en pacientes que reciben quimioterapia combinada con taxanos en relación a los que se les administran otros tipos de fármacos.

2. Describir los patrones de afección ungueal secundario a la quimioterapia sistémica con taxanos en la población que recibe este tipo de tratamiento en el Hospital General de México.
3. Identificar los principales fármacos quimioterapéuticos relacionados con afecciones ungueales.
4. Determinar los tipos de onicopatías más frecuentes relacionadas a la quimioterapia en pacientes con cáncer.
5. Clasificar el grado de toxicidad de las lesiones ungueales que se presentan en pacientes bajo quimioterapia sistémica.
6. Determinar la relación entre las onicopatías y el tipo de cáncer.
7. Determinar la relación de las onicopatías con el tiempo de tratamiento quimioterapéutico.

HIPÓTESIS

El riesgo de desarrollo de onicopatía en pacientes con uso de taxanos es significativamente mayor que en pacientes con otra modalidad de quimioterapia.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico de casos y controles. La duración del estudio, de acuerdo con el cronograma de actividades, fue de 13 meses aproximadamente, contados a partir de la autorización del proyecto de investigación en julio de 2012.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE ESTUDIO

Se tomaron como candidatos a participar en el estudio a 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 aquellos que se encontraban recibiendo otro tipo de esquema de tratamiento antineoplásico, a partir de la aprobación de este estudio, los cuales fueron valorados por el servicio de Dermatología en búsqueda de afecciones ungueales en los meses 0, 2 y 4 a partir del inicio de tratamiento quimioterapéutico.

Se agruparon de la siguiente forma:

Casos: Pacientes con cáncer que iniciaron tratamiento antineoplásico con taxanos.

Controles: Pacientes en quimioterapia a base de otros esquemas de quimioterapia que no incluyeron taxanos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MÉTODO DE MUESTREO

En base a la estimación de que la proporción esperada de uso de taxanos en la población candidata a ser incluida es del 30% ($P_1 = 0.30$). El incremento mínimo del riesgo que se requiere detectar es de 3 ($OR = 3$). El riesgo α es de 0.05 (bilateral) y el riesgo β es de 0.10 (potencia $1 - \beta = 0.90$). El número de sujetos necesarios en cada grupo de estudio para estimar un OR es de 43. Se llevó a cabo un método de muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LOS SUJETOS DE OBSERVACIÓN

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con cáncer en tratamiento quimioterapéutico a base de taxanos. Pudiendo tener uno de los siguientes regímenes con Paclitaxel: 175 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos (Dosis total: 700 mg/m²) ó 80 mg/m² cada semana por 12 ciclos (Dosis total: 960 mg/m²). En caso de Docetaxel: 75 mg/m² cada 3 semanas por 6 ciclos (Dosis total: 450 mg/m²) ó 35 mg/m² cada semana por 6 ciclos con descanso de 2 semanas (dosis total 210 mg/m²), en casos.
2. Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología y/u Oncología del Hospital General de México.
3. Género masculino o femenino.
4. Con consentimiento informado por escrito del paciente.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio o no firmaron el consentimiento informado.
2. Pacientes bajo esquema quimioterapéutico que no incluyó taxanos.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LOS CONTROLES

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con cáncer en tratamiento quimioterapéutico sin taxanos.
2. Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología y/u Oncología del Hospital General de México.
3. Género masculino o femenino.
4. Con consentimiento informado por escrito del paciente.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio o no firmaron el consentimiento informado.
2. Pacientes con esquema de quimioterapia previo o actual con taxanos.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variables del estudio	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición	Operacionalización
Tipo de cáncer	Cualitativa	Nominal	Tipo de cáncer	Tipo de cáncer que se diagnosticó, basándose en el tipo histológico
Evolución con una modalidad de	Cuantitativa	Discreta	Semanas	La determinación del tiempo de uso de una modalidad de tratamiento

tratamiento quimioterápico				quimioterápico se basará en la fecha de inicio del primer tratamiento del médico tratante, o en su defecto de la información obtenida del paciente.
Presencia de onicopatía	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Si/No	Alteración en las uñas de manos y/o pies.
Tipo de Onicopatía	Cualitativa	Nominal	Ausencia de lúnula Hemorragias en astilla Onicomycosis Leuconiquia Melanoniquia longitudinal Uñas mitad y mitad Uñas de Terry Coiloniquia Uñas en vidrio de reloj Onicólisis Melanoniquia Puntillero de lámina	

			Onicosquicia Líneas de Beau Uñas de Muercke Líneas de Mees Traquioniquia Estricciones longitudinales	
Grado de toxicidad ungueal en baso a los criterios de Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	Nominal	Grado 1: Decoloración, estrías longitudinales, coiloniquia y piqueteado. Grado 2: pérdida total o parcial de las uñas o dolor en el lecho ungueal	
Edad	Cuantitativa	Escala numérica	Años cumplidos al momento del estudio	
Género	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Masculino/Femenino	*
Afección ungueal previa a taxanos	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Si/No	
Tipo de taxano	Cualitativa	Nominal	Paclitaxel/Docetax	

utilizado o quimioterap éutico utilizado		(dicotómica)	el/otro esquema	
---	--	--------------	-----------------	--

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron pacientes de la consulta externa del Servicio de Oncología del Hospital General de México en base a criterios de inclusión y exclusión para casos y controles. Al considerar apto para el estudio, se entrevistó de forma dirigida al paciente interrogando acerca del consentimiento informado para participación en el estudio (Anexo 1). A los pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado se les asignó un número de sujeto único para su identificación. Se aplicó un cuestionario de colección de datos y se realizó exploración física dirigida a las 0,2 y 4 meses de tratamiento a base a base de taxanos; y en el caso de los controles a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento a base de quimioterapia sin taxanos (Anexo 2). Se valoraron las 20 uñas en búsqueda de patología ungueal mediante visión directa y con control iconográfico en cada revisión.

Se obtuvieron un total de 43 pacientes para casos y 43 pacientes más en el grupo control.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva. La comparación entre variables nominales se realizó con chi cuadrada y la comparación de variables cuantitativas con *t* de Student. Se realizó razón de momios (OR), para determinar la elevación de riesgo con taxanos para desarrollo de onicopatías en pacientes con cáncer.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México con número de registro DI/12/109/3/51. Durante la realización del estudio se garantizó la autonomía del paciente mediante la firma de la carta de consentimiento informado, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto afectara en la calidad de su atención. La investigación se clasificó como de riesgo menor al mínimo. No se realizaron procedimientos de riesgo en este estudio.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 86 pacientes, 43 (50%) para el grupo de quimioterapia con taxanos y 43 (50%) más para el grupo de quimioterapia diferente a taxanos. Todas las pacientes eran del género femenino, con un rango de edad de 26 a 72 años para la población estudiada, con una media de 50.51 años (desviación típica de 10.67). En el grupo de quimioterapia con taxano, el rango de edad incluyó a pacientes de 28 a 70 años, con una media de 51.02 y desviación típica de 9.72. En el grupo de pacientes con quimioterapia diferente a taxanos, la edad mínima fue de 26 años y la máxima de 76 años, con una media de edad de 50.0 años y desviación típica de 11.63.

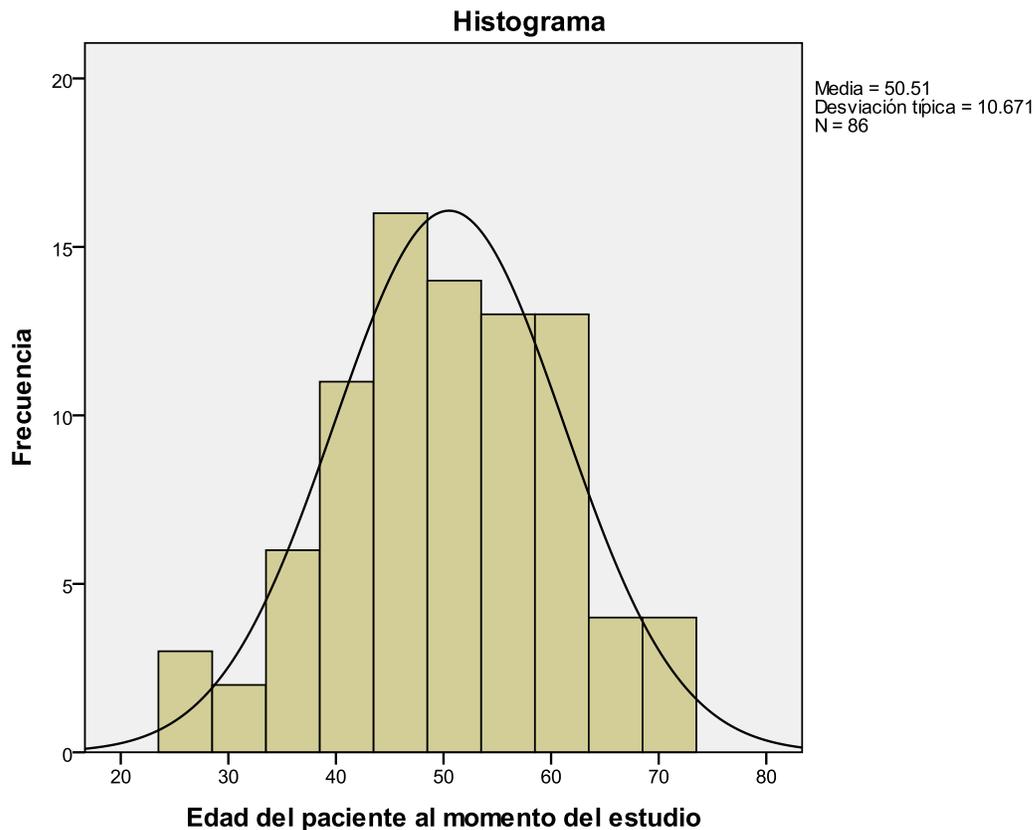


Gráfico 1. Histograma mostrando edad de las pacientes al momento del estudio. Se incluye el total de la población estudiada.

En el grupo de las pacientes con taxanos, 37 pacientes presentaron diagnóstico de cáncer de mama, correspondiente al 86% de los casos; 5 presentaron cáncer de ovario (11.6%) y 1 paciente cáncer de hígado (2.3%).

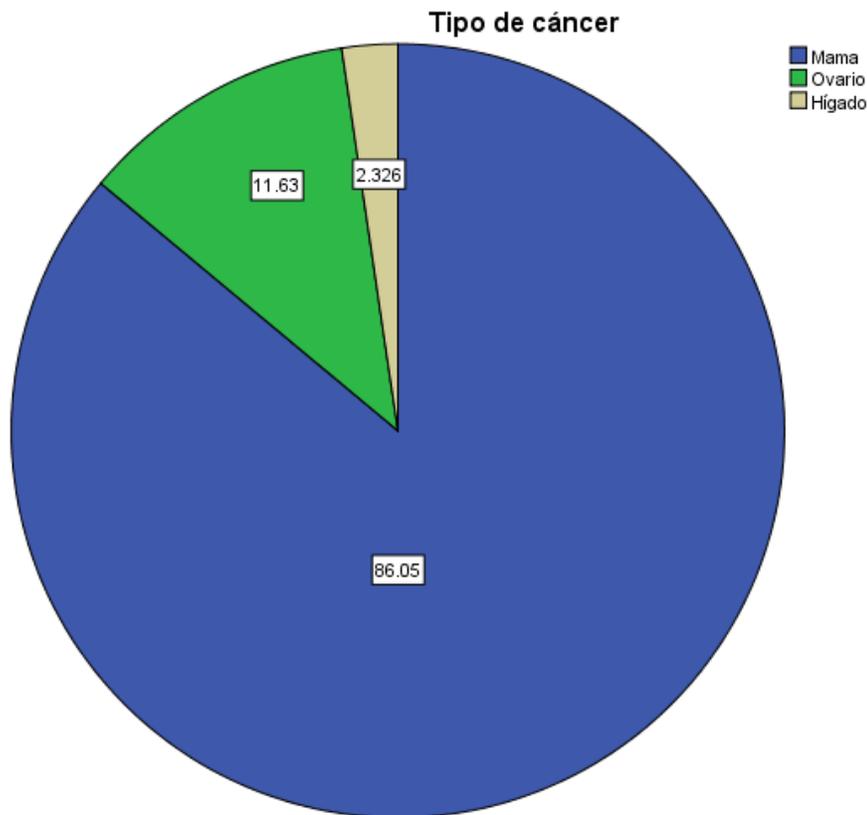


Gráfico 2. Tipo de cáncer presentado por las pacientes del grupo con quimioterapia taxanos.

En el grupo de las pacientes con quimioterapia distinta a taxanos, el tipo de cáncer que se presentó con mayor frecuencia fue cáncer de mama en 18 pacientes correspondiente a 41.9%, seguido de cáncer de cérvix en 9 pacientes (20.9%), 6 pacientes presentaron cáncer de recto representado el 14% del grupo, 5 pacientes con cáncer gástrico (11.6%), sólo una paciente presentó cáncer de ovario (2.3%), y 4 (9.3%) pacientes se encasillaron dentro del grupo “otros” incluyendo cáncer de faringe, carcinoma epidermoide de fosa nasal, colangiocarcinoma y tumor retroperitoneal.

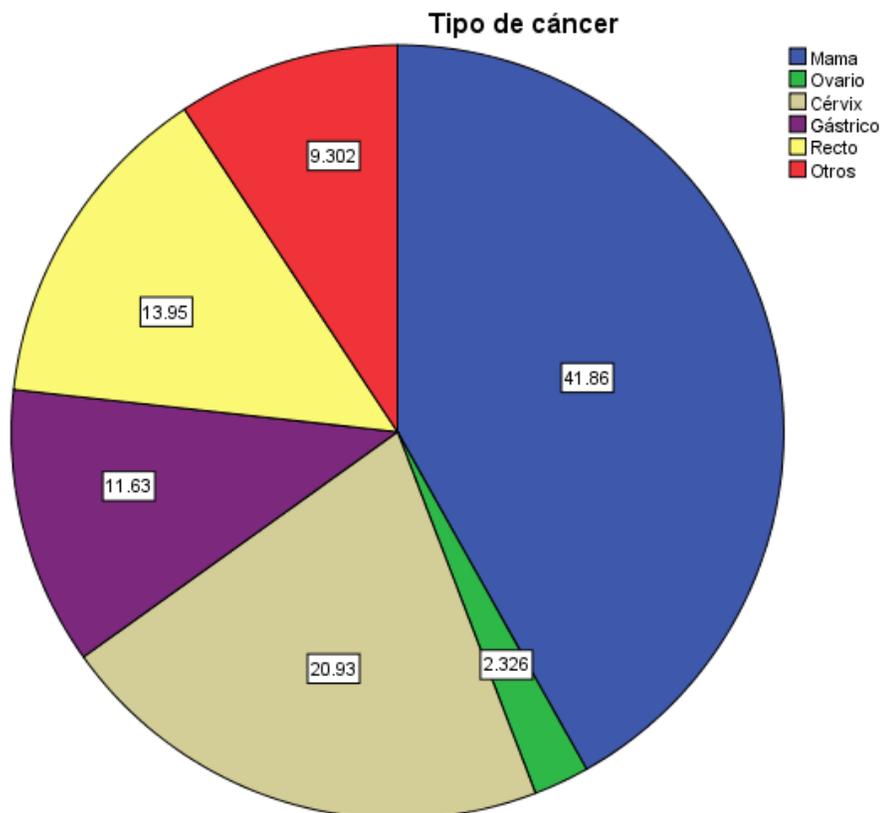


Gráfico 3. Tipo de cáncer presentado por las pacientes del grupo con quimioterapia distinta a taxanos.

Para el total de la población, se estudio el tipo de quimioterapia utilizado, encontrando que el 50% de las pacientes en el estudio recibieron quimioterapia con paclitaxel (43 pacientes) y el resto se dividió entre cisplatino (4 pacientes), CCDP-5FU (cisplatino+5 fluorouracilo) (7 pacientes), capecitabina (1 paciente), gemcitabina (1 paciente), doxorrubicina (11 pacientes), FOLFOX (oxaliplatino + 5 fluorouracilo) (7 pacientes), carboplatino (1 paciente), 5-FU (5 fluorouracilo) (4 pacientes) y vinorelbina (7 pacientes).

En el grupo con quimioterapia a base de taxanos el 100% de las pacientes (43 pacientes) utilizó paclitaxel, representando un 50% de la muestra total. En el grupo con quimioterapia distinta a taxanos se encontró gran variación en los agentes quimioterapéuticos reportados.

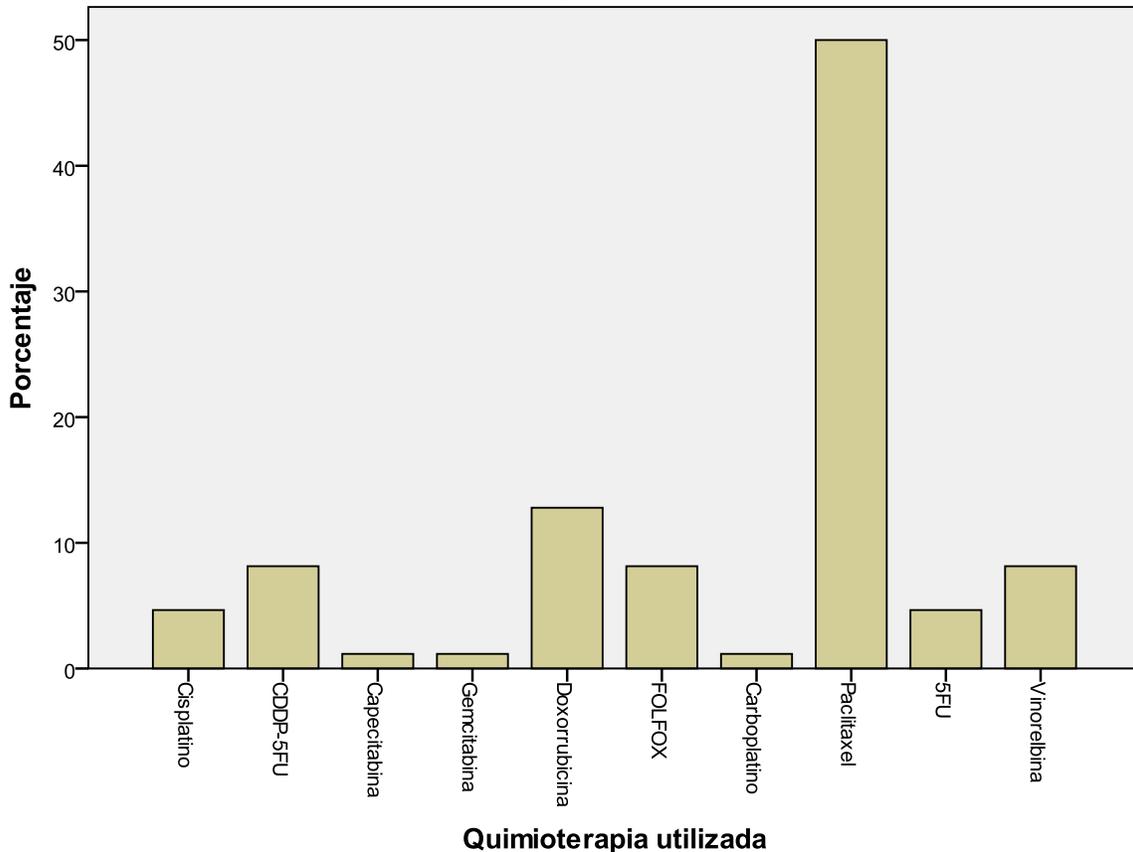


Gráfico 4. Quimioterapia utilizada en la muestra total.

El que representó la mayor proporción fue doxorrubicina, utilizada en 11 pacientes correspondiente al 25.6 % del grupo y 12.8% del total de muestra. Vinorelbina, CDDP-5FU y FOLFOX fueron utilizados en 7 pacientes cada uno, representando 16.3% del grupo (cada uno) y 8.1% de la muestra total para cada fármaco. Cisplatino y 5FU utilizados de forma aislada en 4 pacientes cada uno, correspondiendo 9.3% del grupo de quimioterapia distinta a taxanos y 4.7% del total estudiado. Gemcitabina, capecitabina y carboplatino fueron aplicados a una paciente cada uno, representando 2.3% del grupo y 1.2% de la muestra total.

En el grupo de quimioterapia con taxanos (paclitaxel) 4 de las pacientes presentaron onicopatía previa al inicio del estudio (9.3%) y 39 no presentaron onicopatía previa al estudio. De las pacientes con onicopatías detectadas antes del tratamiento quimioterapéutico, 2 presentaron onicomiosis (4.65%), y 2 de

ellas estriaciones longitudinales (4.65%). De acuerdo a la clasificación de CTCAE del *National Cancer Institute*, las estrías longitudinales se clasificaron como grado 1 dentro del rubro de surcos ungueales; mientras que la onicomycosis no se clasifica con estos criterios.

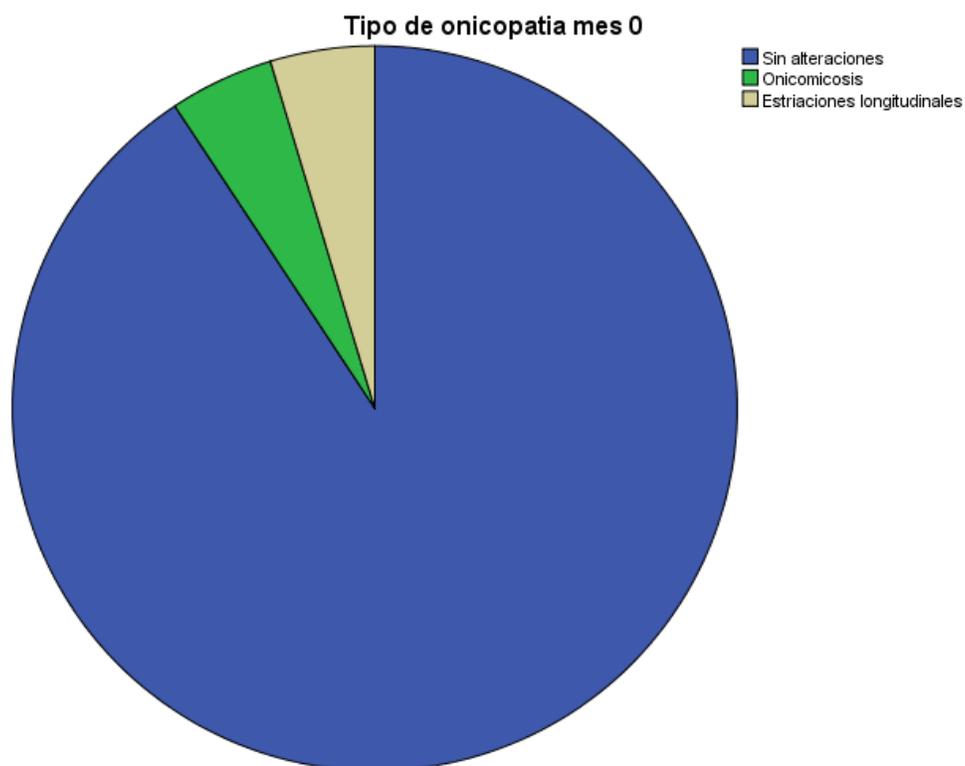


Gráfico 5. Alteraciones ungueales presentes al inicio del estudio en las pacientes que recibirían quimioterapia basada en taxanos.

En el grupo de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos se observó ausencia de onicopatía previa al inicio del estudio en 86% (37), mientras que 6 pacientes presentaron onicopatías; 4 de ellas con onicomycosis (9.3%), 1 líneas de Beau (2.3%) y 1 más con braquioniquia (2.3%).

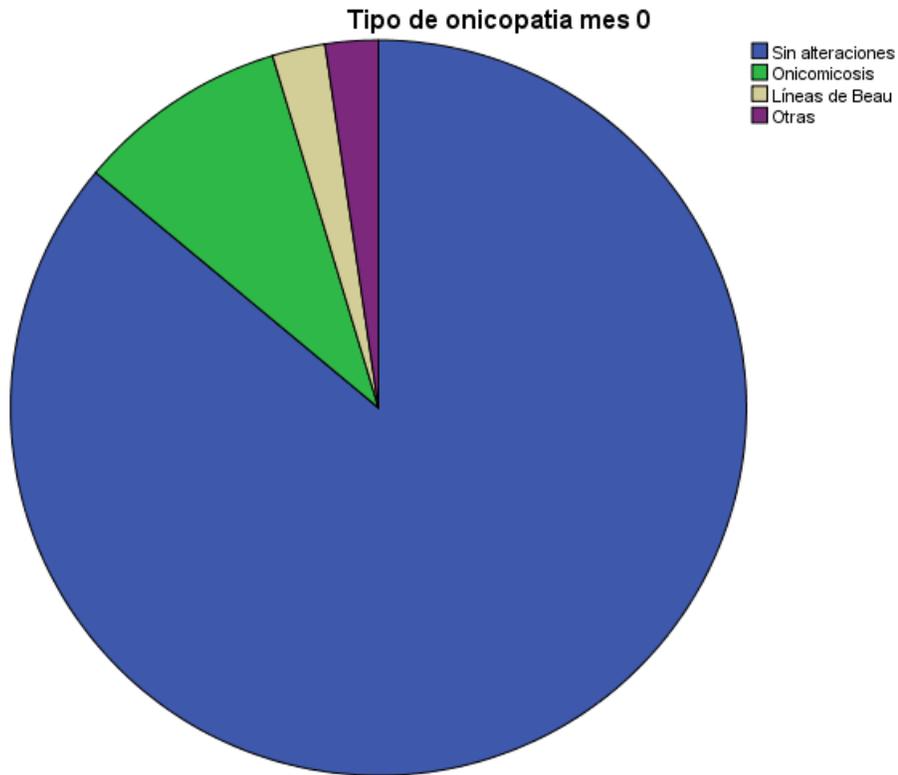


Gráfico 6. Alteraciones ungueales presentes al inicio del estudio en las pacientes que recibirían quimioterapia distinta a taxanos.

En la observación de seguimiento llevada a cabo tras 2 meses de inicio de aplicación de quimioterapia, se encontraron alteraciones ungueales en 61% del total de pacientes. En el grupo de taxanos (paclitaxel) 24 pacientes (55.8%) presentó alteraciones ungueales, mientras que 44.2% no presentaron onicopatías.



Gráfico 7. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de alteraciones ungueales en el segundo mes de observación. Grupo con quimioterapia a base de taxanos.

Las alteraciones ungueales presentadas más comunes fueron las que se muestran en la tabla a continuación:

Alteración ungueal	Frecuencia (n)	Porcentaje
Onicomycosis	1	2.3%
Leuconiquia	2	4.7%
Coiloniquia	1	2.3%
Onicolisis	2	4.7%
Melanoniquia	4	9.3%
Puntilleo de lámina	2	4.7%
Onicosquicia	2	4.7%
Líneas de Beau	4	9.3%
Líneas de Muehrcke	3	7.0%
Estriaciones longitudinales	3	7.0%
Total	24	55.8%

Tabla 4. Alteraciones ungueales presentes al segundo mes en pacientes recibiendo taxanos.

En el grupo de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos se encontraron alteraciones ungueales en 67.4%, correspondiendo a 29 pacientes del grupo mencionado; y 14 (32.6%) no presentaron onicopatías.



Gráfico 8. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de alteraciones ungueales en el segundo mes de observación. Grupo con quimioterapia distinta a taxanos.

Las alteraciones ungueales más frecuentes fueron melanoniquia (44.2%), estriaciones longitudinales (9.3%) y líneas de Beau (7%).

Alteración ungueal	Frecuencia (n=)	Porcentaje
Onicomycosis	1	2.3%
Melanoniquia	19	44.2%
Puntillero de lámina	1	2.3%
Onicosquicia	1	2.3%
Líneas de Beau	3	7%
Estriaciones longitudinales	4	9.3%
Total	29	67.4%

Tabla 2. Alteraciones ungueales presentes al segundo mes del estudio en pacientes recibiendo quimioterapia distinta a taxanos.

Con base en el agente quimioterapéutico utilizado, se observa que el 25% (1) de los pacientes utilizando cisplatino (4 en total), desarrollaron onicopatía al segundo mes, con aparición de melanoniquia en todos los casos (Clasificación CTCAE grado 1 en categoría de cambios de coloración).

Siete pacientes recibieron quimioterapia con CDDP-5FU, al segundo mes de observación, en el 71.4% (5) de los pacientes se desarrollaron alteraciones ungueales: melanoniquia, líneas de Beau, puntilleo de lámina, estriaciones longitudinales y oniscoquicia, representando 14.28% cada uno de los pacientes tratados con CDDP-5FU.

Sólo una paciente recibió tratamiento con capecitabina, desarrollando estriaciones longitudinales al segundo mes de tratamiento y representando el 100% de ese subgrupo.

Se administró gemcitabina a una paciente, en la que se detectó melanoniquia en el segundo mes de tratamiento.

Doxorrubicina fue administrada a 11 pacientes, en 10 de ellos (90.0%) se encontró onicopatía, correspondiente a melanoniquia en el 100% de los casos al segundo mes de tratamiento.

El 85% de las pacientes que recibieron FOLFOX desarrollaron alteraciones ungueales, encontrando melanoniquia en 5 de ellos (71.42%) y estriaciones longitudinales en una paciente (14.28%).

Se registró 1 paciente que recibió carboplatino, sin desarrollo de onicopatía al segundo mes de tratamiento.

Entre las pacientes recibiendo 5FU como monoterapia (4 en total), el 75% (3 pacientes) desarrolló onicopatías; encontrando melanoniquia, líneas de Beau y estrías longitudinales correspondiente al 25% para cada alteración.

Únicamente 28.5% de las pacientes en terapia con vinorelbina (7 en total) desarrolló onicopatía en el segundo mes, se encontró líneas de Beau y onicomycosis (detectada desde el inicio de la terapia).

En el cuarto mes de observación se encontraron alteraciones ungueales en 63 (73.3%) de la muestra total del estudio. Siendo melanoniquia la más común para el total de la muestra con 24.4%, seguida de líneas de Beau con 17.4% del total.

En el grupo de paclitaxel se encontraron alteraciones ungueales en 69.8% de las pacientes, correspondiente a 30 integrantes del grupo. El 100% de las pacientes del grupo que presentó onicopatía en el segundo mes de observación continuaron presentando alteraciones ungueales en el mes 4, y las alteraciones presentadas fueron consistentes con las presentadas durante el mes 2.

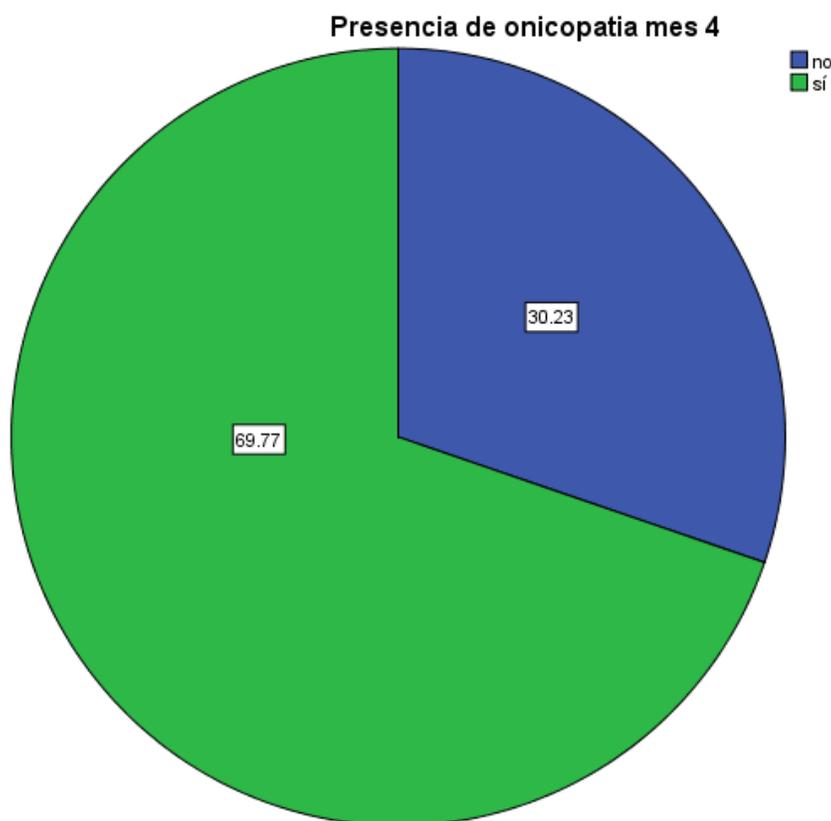
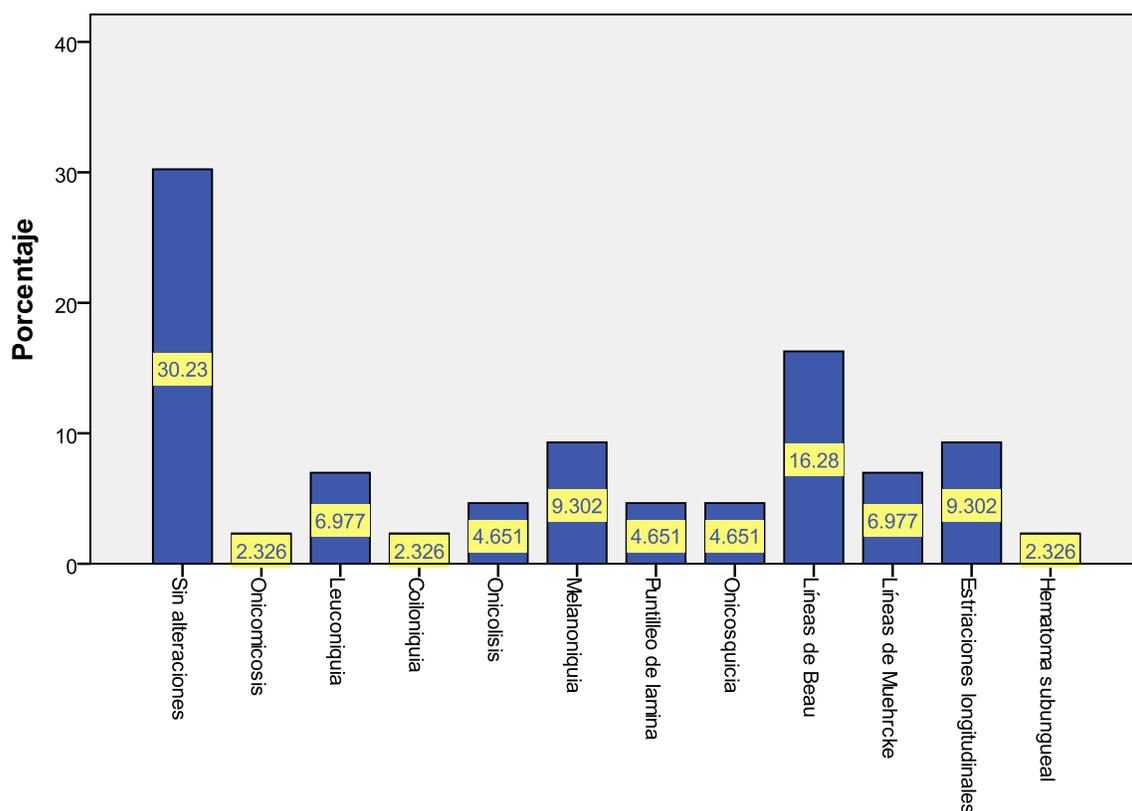


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de alteraciones ungueales en el cuarto mes de observación. Grupo con quimioterapia a base de taxanos.

El 30.2% de las pacientes del grupo de taxanos permaneció sin alteraciones ungueales. Las alteraciones ungueales presentadas con mayor frecuencia fueron líneas de Beau en 7 pacientes, correspondiendo al 16.3% del grupo. Seguida de melanoniquia y estriaciones longitudinales con 9.3% cada rubro, líneas de Muehrcke y leuconiquia en 3 pacientes respectivamente, representado el 7%. Dos pacientes presentaron onicólisis (4.65%) y una paciente desarrolló hematoma subungueal (2.3%). Todos se clasificaron como grado 1, excepto por el hematoma subungueal que fue clasificado 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.



Tipo de onicopatía mes 4

Gráfico 10. Alteraciones ungueales encontradas en pacientes recibiendo taxanos (paclitaxel), en el mes 4 de observación.

En el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos, se encontraron alteraciones ungueales en 33 de ellas, representando 76.6% del grupo; mientras que 23.3% (10) permanecieron sin alteraciones ungueales. Sólo de las pacientes presentó en el mes 2 estriaciones longitudinales y en el mes 4 se observó melanoniquia; en el resto las alteraciones ungueales fueron consistentes entre ambos meses de observación.

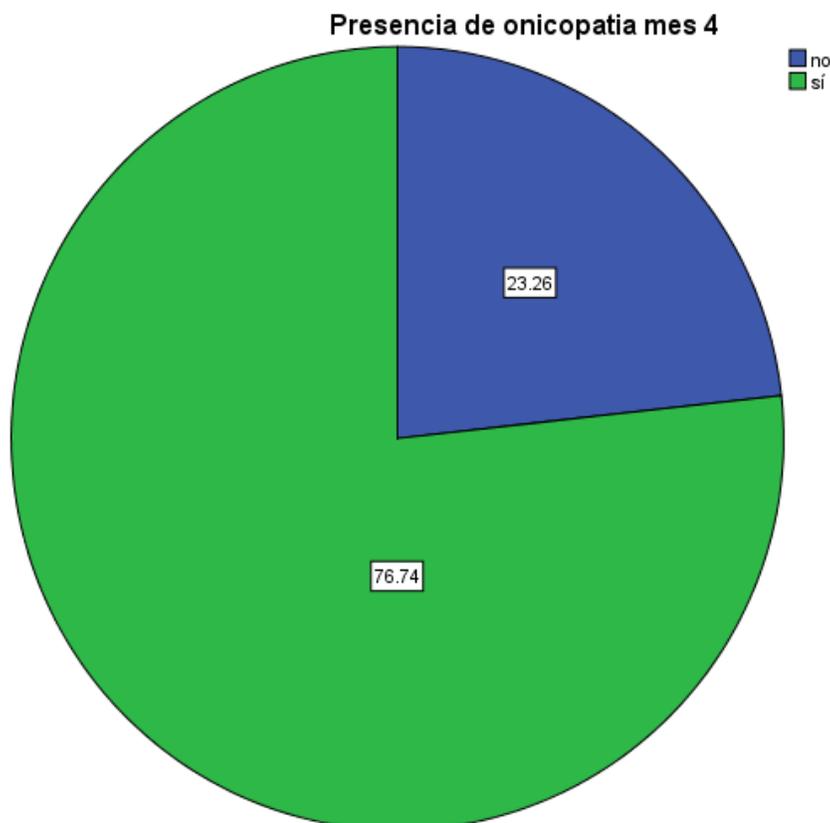


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes con presencia y ausencia de alteraciones ungueales en el cuarto mes de observación. Grupo con quimioterapia distinta a taxanos.

Las principales alteraciones encontradas fueron melanoniquia en 51.2% de las pacientes (22), líneas de Beau en 11.6% (5) y estriaciones longitudinales en 7% (3). Todas las alteraciones se clasificaron como grado 1. Una de las pacientes permaneció con onicomycosis (detectada al inicio del estudio). Dos de las 4 pacientes detectadas al inicio recibieron tratamiento sistémico indicado por médico general y una de ellas tratamiento tópico con bifonazol urea indicado a la paciente por un familiar médico.

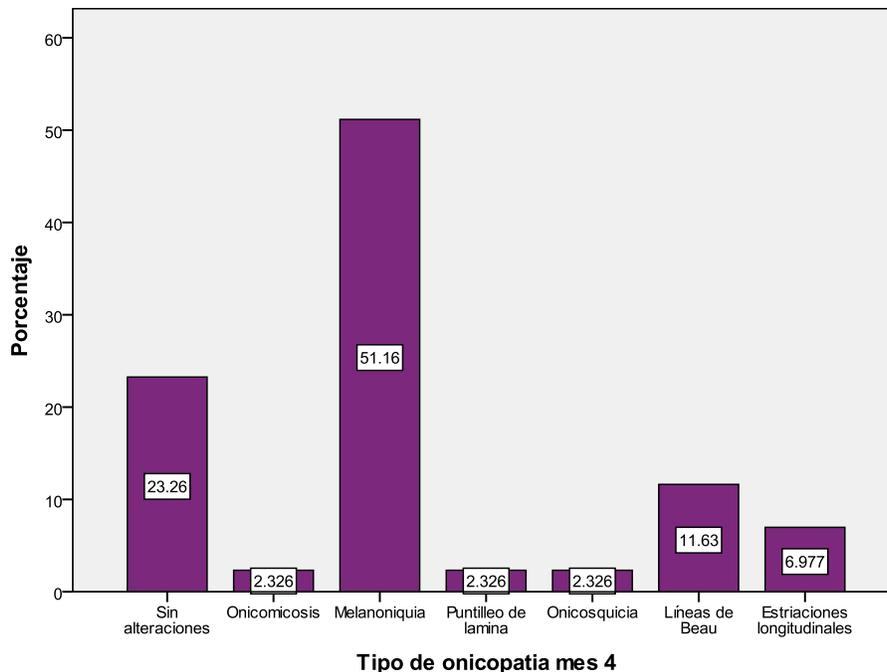


Gráfico 12. Alteraciones ungueales encontradas en pacientes recibiendo quimioterapia distinta a taxanos, en el mes 4 de observación.

En el mes 4, 50% de los pacientes en tratamiento con cisplatino presentaron alteraciones ungueales, 1 de ellos con líneas de Beau y uno más con melanoniqia. En el subgrupo de pacientes tratadas con CDDP-5FU se observaron alteraciones ungueales en 85%, presentando líneas de Beau, melanoniqia, puntilleo de lámina, estriaciones longitudinales y onicosquicia. Las pacientes tratadas con gemcitabina (1) y capecitabina (1) desarrollaron melanoniqia en el cuarto mes de observación. El 100% (11) de las pacientes tratadas con doxorrubicina (11) presentaron melanoniqia en el mes 4 del estudio.

El 85% de las pacientes que recibieron FOLFOX desarrollaron alteraciones ungueales, se encontró melanoniqia en 5 pacientes (71.42%) y estriaciones longitudinales en una paciente (14.28%); similar a lo encontrado en el segundo mes de observación.

En la paciente tratada con carboplatino no se detectaron onicopatías al mes 2 o 4. Se detectaron 75% de onicopatías al cuarto mes, en pacientes utilizando 5FU en monoterapia, encontrando melanoniqia, líneas de Beau y estrías longitudinales correspondientes al 25% para cada alteración. Las pacientes que recibieron

vinorelbina presentaron alteraciones en 42.8% de los casos, con líneas de Beau (28.5%) y onicomycosis (14.2%).

Para la valoración de alteraciones ungueales relacionadas con la quimioterapia, se excluyeron en cada grupo a 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 (51.2%) de las pacientes desarrollaron onicopatías, y en el cuarto mes se detectaron alteraciones en 26 (66.6%) de las pacientes.

Término CTCAE y grado	Mes 2	Mes 4
Cambios de coloración en uñas		
Grado 1	9 (23.07%)	10 (25.64%)
Pérdida ungueal		
Grado 1	2 (5.12%)	2 (5.12%)
Grado 2	0	1 (2.56%)
Surcos ungueales		
Grado 1	8 (20.5%)	12 (30.76%)
Total	19 (48.69%)*	25 (64.08%)*
*Puntillero de lámina no se incluye en CTCAE		

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de onicopatías en pacientes tratadas con taxanos, de acuerdo a clasificación CTCAE.

En pacientes con quimioterapia distinta a taxanos: en el segundo mes 23 pacientes desarrollaron alteraciones ungueales, correspondiente al 62.1%; se detectaron onicopatías en 72.9% (27) de las pacientes.

Término CTCAE y grado	Mes 2	Mes 4
Cambios de coloración en uñas		
Grado 1	17 (45.9%)	20 (54.05%)
Pérdida ungueal		
Grado 1	0	0
Grado 2	0	0
Surcos ungueales		
Grado 1	6 (16.21%)	7 (18.91%)
Total	23 (62.11%)	27 (72.96%)

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de onicopatías en pacientes tratadas con quimioterapia distinta a taxanos, de acuerdo a clasificación CTCAE.

DISCUSIÓN

Los eventos adversos dermatológicos son comunes con el uso de quimioterapia. Los eventos dermatológicos que usualmente son considerados son la alopecia, xerosis, erupciones papulopustulares y, especialmente en el caso de los taxanos se ha hecho énfasis en las alteraciones ungueales que acompañan su administración.

En este estudio el 100% de las pacientes fueron del género femenino. En el grupo de taxanos, 86.05% presentó cáncer de mama, 11.63% de ovario y 2.32% de hígado. En el grupo no taxanos 41.86% tuvieron cáncer de mama, 2.32% de ovario, 20.93% de cérvix, 11.3% gástrico. 13.95% de recto y 9.3% se clasificaron como otros. En el estudio de Can se reporta que la presencia de 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.⁷¹

Específicamente en el caso de las alteraciones ungueales por taxanos, algunas series mencionan hasta en 61.5% de los pacientes evaluados⁵⁸, sin embargo los datos varían entre estudios. En nuestro estudio, al segundo mes de observación, se encontraron alteraciones ungueales en 48.69% de las pacientes que utilizaron paclitaxel y en 62.11% de las pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos (de acuerdo a CTCAE). En el cuarto mes de observación encontramos cambios ungueales en el 64.08% de las pacientes con taxanos y 72.96% de las pacientes que recibieron quimioterapia distinta a taxanos.

El menor porcentaje de pacientes con desarrollo de toxicidad ungueal probablemente se relacione con que el 100% de las pacientes con taxanos recibieron paclitaxel, el cual en el estudio reportado por Hackbarth y colaboradores⁵⁸ evidencia que en su estudio prospectivo con el uso de paclitaxel encontraron 20.7% de afectación ungueal, 3.4% grado 1 y 17.2% grado 2; mientras que el grupo de docetaxel encontraron alteraciones en 61.5% de las pacientes con afectación grado 1 en 7.7% y grado 2 en 53.8%.

El tamaño de la muestra en este estudio no permite establecer asociación entre las onicopatías presentadas y el tipo de cáncer, ni con el tipo de quimioterapia utilizada. De igual forma, no permite determinar el riesgo de alteraciones ungueales con el uso de taxanos sobre otras quimioterapias.

Las alteraciones ungueales más comunes encontradas en las pacientes del grupo de taxanos coinciden con reporte de literatura previos, correspondieron a melanoniquia, puntillero de lámina, onicosquicia, líneas de Beau, estriaciones longitudinales. Únicamente en 2 pacientes (correspondiente al 4.65%) se encontró onicólisis y esto se presentó hasta el cuarto mes de observación, de igual forma que una paciente con hematoma subungueal (2.32%). Al dividir los subgrupos de quimioterapia distinta a taxanos, la muestra de la población disminuye, lo que no permite establecer una correlación de riesgo significativa; sin embargo, podemos notar a forma descriptiva que las pacientes con taxanos fueron las únicas que desarrollaron onicólisis y hematoma subungueal (efecto adverso grado 2) mientras que ninguna de las pacientes con otro tipo de quimioterapia desarrolló efectos adversos grado 2. Aunque la onicólisis y hematoma subungueal se presentaron sólo en las pacientes con taxanos, es importante señalar que el porcentaje afectado es bajo en comparación con series previas que muestran onicólisis en 11%⁷² a 22%⁷⁰ de los pacientes.

Los cambios de coloración se presentaron en 45.9% de pacientes en quimioterapia distinta a taxanos al segundo mes y en 54.05% al cuarto mes; mientras que se encontraron en sólo 23.07% de pacientes al segundo mes y 25.64% de pacientes al mes 4. Llama la atención que el 100% de las pacientes que recibieron doxorrubina (11 pacientes) presentaron melanoniquia, en comparación con el 9.3% de las pacientes tratadas con taxanos.

Al final del estudio 64.08% de las pacientes recibiendo quimioterapia con paclitaxel desarrollaron alteraciones ungueales de distinto grado. En 25.64% se presentaron alteraciones en la coloración, 30.76% desarrollaron surcos ungueales, 5.12% onicólisis y 2.56% hematoma subungueal. Esto adquiere importancia al correlacionar con la calidad de vida, debido a que aunque las

alteraciones no sean grado 2 o incapacitantes, sí pueden generar disminución en la calidad de vida de las pacientes con cáncer.^{70,71}

En general el perfil de toxicidad de los taxanos se puede manejar con medidas preventivas y cuidados de soporte⁷¹. El tratamiento de las alteraciones ungueales incluye la educación al paciente acerca de los cambios esperados, proveerlos de estrategias prácticas (corte de uñas, evitar agentes irritantes) y aplicando tratamiento correcto en caso de presentar complicaciones, paroniquia o cuando sean necesarios. Otro de los métodos propuestos es el uso de guantes congelados, que basa su actividad en la promoción de vasoconstricción en las manos para así disminuir el flujo sanguíneo con el efecto antiangiogénico de los taxanos hacia el aparato ungueal. En el estudio realizado por Scotté y colaboradores⁷⁰ se utilizaron los guantes *Elasto-Ge*® de forma comparativa, se utilizaron únicamente en la mano derecha y no utilizaron protección en la mano izquierda funcionando como control. Los guantes se aplicaron 15 minutos antes de la infusión con docetaxel, durante la hora de infusión del medicamento y 15 minutos posteriores a la finalización de la infusión; se cambiaron cada 45 minutos. Se incluyeron 45 pacientes. La aplicación de los guantes redujo la toxicidad ungueal de forma significativa de 51 a 11% (P=0001). Se presentó onicólisis en 22% de las manos control y en 0 de las protegidas con el guante (toxicidad grado 2). Los efectos adversos en grado 1 se presentaron en 11% de las manos protegidas y 29% de las no protegidas con guante. Demostrando con esto la disminución de los efectos adversos, en especial llama la atención el 0% de casos de toxicidad grado 2 por ser la que confiere dificultad en actividades de la vida diaria de los pacientes.

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño de la muestra y la diversidad de subgrupos en grupo control.

Es importante evaluar a largo plazo la presencia de onicopatías, con un grupo de mayor tamaño y uniformidad de controles para establecer riesgo de alteraciones, así como buscar la prevención de las onicopatías, por ejemplo mediante el uso de los guantes mencionados.

CONCLUSIONES

- Las alteraciones ungueales representan eventos adversos comunes en nuestra población.
- Los cambios de coloración en uñas se presentaron en el doble de pacientes con quimioterapia distinta a taxanos en comparación con las pacientes con taxanos.
- El criterio CTCAE pérdida ungueal se presentó únicamente en pacientes en el grupo de taxanos.
- Los surcos ungueales se presentaron mayormente en las pacientes del grupo de taxanos.
- El 64.08% de pacientes con taxanos y 72.9% de pacientes en grupo no taxanos desarrollaron algún tipo de onicopatía asociada a quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Baran R, Dawber R, Haneke E, Tosti A, Bristow I. A Text Atlas of Nail Disorders. Techniques in Investigation and Diagnosis. 3 ed. Londres: Martin Dunitz; 2003.
2. Martin B. Nail Histopathology. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104 (7): 564-578.
3. Baran R, Dawber R. Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management. 4 ed. Londres: John Wiley & Sons; 2012.
4. Arenas R. Onicopatías. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y manejo. México: McGrawHill; 2012.
5. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 3 ed. Filadelfia: Elsevier; 2012.
6. de Berker D. Nail anatomy. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 509-515.
7. Haneke E. Surgical Anatomy of the Nail Apparatus. *Dermatol Clin* 2006; 24: 291- 196.
8. Domínguez Cherit J, Fonte Ávalos V, Gutiérrez Mendoza D. Uñas. México: Masson Doyma; 2011.
9. Walters K, Abdalghafor H, Lane M. The human nail- Barrier characterization and permeation enhancement. *Int J Pharm* 2012; 435: 10-21.
10. Wegener E, Johnson W. Identification of Common Nail and Skin disorders. *J Hand Ther* 2010; 23: 187-198.
11. Habif T. *Clinical Dermatology*. 5 ed. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2009.
12. Chang P. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57: 294-299.
13. Tully A, Traves K, Studdiford J. Evaluation of nail abnormalities. *Am Fam Physician* 2012; 85(8): 779-787.
14. Ramos-e-Silva M, Chaves Azevedo-e-Silva M, Coelho Carneiro S. Hair, nail and pigment changes in major systemic disease. *Clinics in Dermatology* 2008; 26:296-305.
15. Zaiac M, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 627-649.
16. Hinds G, Thomas V. Malignancy and Cancer Treatment-Related Hair and Nail Changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 29-68.

17. Bodman M. Nail dystrophies. *Clin Podiatr Med Surg* 2004; 21:663-687.
18. Belinchón Romero I, Ramos Rincón J, Reyes Rabell F. Nail involvement in Leprosy. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(4): 276-284.
19. Short N, Shah C. Muehrcke's lines. *Am J Med* 2010; 123(11): 991-992.
20. Alam M, Scher R, Bickers D. Muehrcke's lines in a heart transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (2): 316-317.
21. Charkhchian M, Behesti A, Zangivand A, Sedighi A. Nail disorder among patients on maintenance hemodialysis. *Dermatol Sinica* 2013; 31: 7-10.
22. Harrison S, Bergfeld W. Diseases of the hair and nails. *Med Clin N Am* 2009; 93: 1195- 1209.
23. Braun R, Baran R, Le Gal F, Dalle S, Ronger S *et al.* Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 835-847.
24. Ester J, van Eps R, Stouthamer A, Girbes A. Critical illness onychomadesis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1698-1700.
25. Tosti A, André M, Murrell D. Nail Involvement in Autoimmune Bullous Disorders. *Dermatol clin* 2011; 29: 511-513.
26. Wei S, Huang Y, Liu M, Tsou T, Lin T *et al.* An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 346.
27. van der Velden, Klaassen K, van de Kerkhof, Pasch M. Fingernail psoriasis reconsidered: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 245-252.
28. Patel L, Lambert P, Gagna C, Maghari A, Lambert W. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol* 2011; 29: 511-522.
29. van de Kerkhof P, Pasch M, Scher R, Kerscher M, Gieler U *et al.* Brittle nail syndrome: A pathogeneses-based approach with a proposed grading system. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 644-651.
30. Fowler J, Stern E, English III J, Goitz R. A hand surgeon's guide to common onychodystrophies. *HAND* 2013. doi 10.1007/s11552-013-9564-z.
31. Gordon K, Vega J, Tosti A. Trachyonychia: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 640-645.

32. Shemer A, Daniel III R. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2013; 31: 578-586.
33. 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
34. 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.
35. Sanborn R, Sauer D. Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatol Clin* 2008; 26: 103-119.
36. Fox L. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 460- 465.
37. Choi J. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: New drugs and new concepts. *Clin Dermatol* 2011; 29: 587-601.
38. Wyatt A, Leonard G, Sachs D. Cutaneous Reactions to Chemotherapy and their Management. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(1): 45-63.
39. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 545- 570.
40. Chen A, Setser A, Anadkat M, Cotliar J, Olsen E *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.
41. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau J. Drug-Induced Skin, Nail and Hair Disorders. *Drug Saf* 2007; 30(11): 1011-1030.
42. 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.
43. Piraccini B, Tosti A. Drug-Induced Nail Disorders. Incidence, Management and Prognosis. *Drug Saf* 1999; 21(3): 187-201.
44. Fuente González M, Leal Canosa L, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel* 2009; 24(7): 368-379.

45. Gligorov J, Lotz J. Preclinical Pharmacology of the Taxanes: Implications of the Differences. *Oncologist* 2004; 9(suppl 2): 3-8.
46. Piraccini B, Iorizzo M. Drug Reactions Affecting the Nail Unit: Diagnosis and Management. *Dermatol Clin* 2007; 25: 215-221.
47. Chang P, Borjas Leiva C. Onicopatía por capecitabina. *Dermatología CMQ* 2009; 7(2): 141-144.
48. 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>
49. Rodríguez Lozano J, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevilla E. Toxidermia por taxoles. *Piel* 2007; 22(1): 13-17.
50. Crown J, O'Leary M. The taxanes: an update. *Lancet* 200; 355: 1176-1178.
51. Boehnke L, Valero V, Hortobagay G. Risks and Benefits of Taxanes in Breast and Ovarian Cancer. *Drug Saf* 2000; 32(5): 401-428.
52. Ghafoor Q, Chetiyawardana A. Nail changes due to docetaxel chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2:24 doi:10.1186/1752-1947-2-24.
53. 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.
54. 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.
55. Payne A, James W, Weiss R. Dermatologic Toxicity of Chemotherapeutic Agents. *Semin Oncol* 33: 86-97.
56. Bokemeyer C, Lampe C, Heneka M, Schabet M, Bamberg M *et al.* Paclitaxel-induced radiation recall dermatitis. *Ann oncol* 1996; 7: 755-756.
57. Poi M, Berger M, Lutsberg M, Laymann R, Shapiro C *et al.* Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel

- shortage: a case series and literature review. *Support Care Cancer* 2013; 21:2679-2686.
58. 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.
59. Almagro M, del Pozo J, García J, Vasquez A, Fonseca E. Nail alterations secondary to paclitaxel therapy. *Eur J Dermatol* 2000; 10(2): 146-147.
60. 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(2): 262-268.
61. Piraccini B, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Dermatol Clin* 2013; 31: 618-626.
62. Wasner G, Hilpert F, Schattschneider J, Binder A, Pfisterer J *et al.* Docetaxel-induced nail changes-a neurogenic mechanism: a case report. *J Neurooncol* 2002; 28; 167-174.
63. Hussain S, Anderson D, Salvatti M, Adamson B, McManus M *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.
64. Kim M, Cheon Y, Lee J, Ryu M, Chang H *et al.* Nail toxicity associated with docetaxel-containing chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *EJC Supplements* 2005; 3(2): 383. Poster. doi:10.1016/S1359-6349(05)81622-2.
65. Lambert-Falls R, Modungo S. Toxicity of Dose-Dense Docetaxel Followed by Doxorubicin with Cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for Breast Cancer in a Phase II Study. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(9): 697-704.
66. 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.

67. Tinio P, Bershad S, Levitt J. Medical Pearl: Docetaxel-induced onycholysis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2): 350-351.
68. 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.
69. Baker J, Ajani J, Scotteé F, Whinter D, Martin M *et al.* Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13: 49-59.
70. Scotté F, Tourani J, Banu E, Peyromaure M, Levy E *et al.* Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4424-4429.
71. Can G, Aydiner 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; 270-275.
72. Hong J, Park S, Choi S, Lee S, Lee K *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(6):424-8.