

# Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia

Maria José Fuente González, Lorena Leal Canosa y Miquel Ribera Pibernat

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

368

A pesar de que las complicaciones cutáneas en el paciente oncológico secundarias a los agentes quimioterápicos son frecuentes<sup>1-3</sup>, éstas no siempre son bien conocidas y muchas veces son minusvaloradas por los médicos que habitualmente tratan a estos pacientes, más preocupados por la eficacia antitumoral del tratamiento y otros efectos adversos extracutáneos considerados más graves. Sin embargo, el paciente, probablemente por un mecanismo de defensa y negación de las complicaciones más graves de la enfermedad, muchas veces se preocupa más por problemas secundarios leves, muchos de ellos cutáneos, que empeoran su calidad de vida<sup>4</sup>.

Hemos dividido esta revisión en dos partes; en la primera abordaremos las complicaciones cutáneas de la quimioterapia estándar, ampliamente conocidas, pero desde un punto de vista práctico recopilando las acciones que podemos recomendar para tratarlas y/o prevenirlas. También hemos incluido los efectos cutáneos, menos conocidos, de la hormonoterapia, que en ocasiones se utilizan como terapia adyuvante en algunos tumores. En la segunda parte profundizaremos en los efectos de los nuevos agentes biológicos.

## TOXICIDAD CUTÁNEA DE LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR Y LA HORMONOTERAPIA

Los tratamientos citostáticos, cada vez más agresivos, han permitido que los pacientes con neoplasias puedan

sobrevivir largo tiempo libres de enfermedad. La actividad de estos fármacos se centra en las células con un elevado índice mitótico, como sucede con las células tumorales, pero la falta de selectividad hace que puedan afectar a otras células sanas de tejidos con un elevado índice de proliferación. Por ello, esta toxicidad puede afectar a cualquier célula de nuestro organismo; la médula ósea, el tubo digestivo y la piel, junto con sus anejos, son los órganos que se afectan con una mayor frecuencia.

Los efectos colaterales cutáneos de los citostáticos tienen un amplio espectro de manifestaciones y un grado de intensidad muy variado. En ocasiones comportan una modificación de la imagen corporal que puede preocupar al paciente hasta el punto de originar un rechazo al tratamiento<sup>4</sup>; en otras, produce un deterioro tan importante en la calidad de vida que puede impedir la continuidad de la quimioterapia o al menos obligar a disminuir la dosis<sup>1,2</sup>.

Básicamente, el efecto de los citostáticos en la piel se produce mediante dos mecanismos patogénicos: *a)* citotoxicidad directa, que puede dañar cualquier estructura cutánea afectando especialmente a las que tienen un elevado índice mitótico, como ocurre en el estrato basal de la epidermis y el folículo piloso, fenómeno que se produce en mayor o menor grado en todos los pacientes que reciben quimioterapia y su intensidad también depende del tipo de citostático, y *b)* hipersensibilidad al medicamento, como puede ocurrir con cualquier fármaco, mecanismo que requiere una sensibilización previa y es mucho menos frecuente.

Las complicaciones cutáneas más frecuentes son las secundarias a la toxicidad directa del fármaco en determinadas estructuras celulares de la piel. Las manifestaciones clínicas serán distintas en función de cuáles sean las células lesionadas (tabla I). Aunque algunos

**TABLA I. Entidades clínico-patológicas inducidas por la quimioterapia según la estructura cutánea que se afecta**

Reacciones de toxicidad directa
Queratinocitos
Necrólisis epidérmica localizada
Necrólisis epidérmica generalizada
Reactivación de radiodermatitis
Eritema acral inducido por la quimioterapia
Folículos pilosos
Alopecia
Foliculitis
Glándulas ecrinas
Hidradenitis ecrina neutrofílica
Siringometaplasia escamosa
Melanocitos
Hiperpigmentación
Tejido celular subcutáneo
Necrosis por extravasación
Uñas
Onicólisis y onicomadesis
Líneas de Beau
Reacciones de hipersensibilidad
Tipo I: urticaria
Tipo III: vasculitis leucocitoclástica
Tipo IV: dermatitis de contacto sistémica

Correspondencia: Dra. M.J. Fuente.  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol.  
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: mJosefuente@hotmail.com

cuadros clínicos son comunes a varios fármacos, otros se pueden considerar específicos de alguno de ellos (tabla II).

No obstante, la aparición de lesiones cutáneas en un paciente en tratamiento citostático merece un diagnóstico diferencial amplio, ya que el contexto clínico del paciente obliga a que se deba descartar complicaciones infecciosas, algunos síndromes paraneoplásicos, la posible extensión metastásica del tumor y los déficit nutricionales. Una vez descartados estos procesos, cuando decidimos que el cuadro cutáneo es secundario a los citostáticos, nos encontramos con que el uso frecuente de poliquimioterapia hace que sea difícil saber cuál de los agentes es la causa. Lo que se complica todavía más si tenemos en cuenta que varios agentes pueden tener efectos secundarios similares (tabla II). Ante estas dudas diagnósticas, es responsabilidad del médico determinar cuál o cuáles pueden ser los fármacos causales y, según la gravedad del cuadro, intentar paliar la dermatosis o buscar otras alternativas terapéuticas.

## COMPLICACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

### Alopecia

La caída del cabello tras la administración de citostáticos es uno de los efectos secundarios más frecuentes<sup>1,5</sup> (fig. 1) y tiene gran impacto psicológico en el paciente, especialmente en las mujeres y los niños. Este impacto se debe al deterioro de la imagen corporal y puede llegar a ocasionar el rechazo del tratamiento<sup>4</sup>.

El mecanismo habitual es el efluvio anagénico secundario al cese brusco de la actividad mitótica de las células de la matriz del folículo piloso. Como consecuencia, el cabello se desprende de la raíz y cae y puede producirse la pérdida total del cabello en pocos días. En ocasiones, este efluvio anagénico se acompaña de un efluvio telogénico secundario a otros factores del estado del enfermo, como pueden ser la desnutrición, otros fármacos, la fiebre o el estrés psicológico. En el efluvio telo-



**Figura 1.** Alopecia difusa casi total aparecida tras varios ciclos de poliquimioterapia.

génico se produce una pérdida de cabello mayor de lo habitual, pero la alopecia resultante es difusa. Los citostáticos que con mayor frecuencia producen alopecia se resumen en la tabla II.

La alopecia secundaria a la quimioterapia es reversible, pero a menudo el cabello reaparece con cambios en el color y la textura, más seco y fino<sup>1</sup>. El mecanismo exacto de estos cambios en la calidad del cabello es desconocido<sup>3</sup>. La intensidad de la alopecia se relaciona con el tipo de agente, la dosis, la duración del tratamiento y la forma de administración, y es más grave en los pacientes sometidos a dosis altas y a poliquimioterapia<sup>6</sup>.

Aunque en los últimos años se han hecho progresos significativos en el conocimiento de la patogenia de la alopecia inducida por quimioterapia, no se ha conseguido un tratamiento específico para ello (tabla III). Como hemos comentado, el problema fundamental para los pacientes se debe a la alteración de su imagen, que con frecuencia produce estrés psicológico. En estos casos, se puede recomendar la utilización de prótesis capilares

**TABLA II. Fármacos implicados con mayor frecuencia en los distintos cuadros clínicos cutáneos secundarios a la quimioterapia**

Alopecia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, daunarubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, metotrexato, paclitaxel
Eritrodisestesia acral	5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, docetaxol, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, interleucina 2, lomustina, melfalán, metotrexato, paclitaxel
Efecto rellamada	5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, lomustina, melfalán, metotrexato, tamoxifeno, vinblastina
Fotosensibilidad	5-fluorouracilo, dacarbazine, metotrexato, mitomicina C, tegafur, vinblastina
Hidradenitis ecrina neutrofílica	Bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, lomustina, mitoxantrona
Onicodistrofia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea
Mucositis	5-fluoruracilo, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, docetaxel, metotrexato
Pigmentaciones	
Difusas	Busulfán, ciclofosfamida, hidroxiurea, metotrexato, bleomicina
Flageladas	Bleomicina
Supravenosas	Fotemustina, vincristina
Mucosas	5-fluorouracilo, busulfán, cisplatino, doxorubicina, hidroxiurea, tegafur
Ungueales	Bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea

**TABLA III. Recomendaciones para el manejo de la alopecia inducida por la quimioterapia<sup>8,12</sup>**

Medidas de prevención	No hay eficaces
Tratamiento	Minoxidil al 2 o el 5% (no evita la caída, pero parece que acorta la duración)
Medidas coadyuvantes	Emplear champú suave Secar el pelo al aire o un secador a baja temperatura No emplear cepillos para acondicionar el cabello mientras se seca No teñir el pelo o hacer permanentes Cortar el pelo antes de que comience a caer (para facilitar su manejo) Proteger el cuero cabelludo del sol cuando caiga el cabello Según el impacto psicológico de la alopecia, se recomienda el uso de prótesis capilares

o pelucas. Años atrás se había recomendado algunas estrategias para evitar este efecto secundario, como el enfriamiento del cuero cabelludo a 24 °C mediante un dispositivo refrigerante que, utilizado durante la quimioterapia, produciría una vasoconstricción cutánea, o la utilización de unas bandas con efecto de torniquete. Actualmente estas medidas no se recomiendan por su escasa efectividad y la posibilidad de que al evitar el efecto de la quimioterapia en la piel del cuero cabelludo puedan desarrollarse metástasis en dicha localización<sup>7</sup>.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios, aún en fase experimental, sobre fármacos orientados a prevenir la alopecia inducida por quimioterapia,



**Figura 2.** Eritema acral secundario a quimioterapia (5-fluorouracilo).

aunque de momento no están disponibles para su utilización clínica<sup>8</sup>. Entre los agentes farmacológicos en estudio se incluyen anticuerpos específicos de fármaco<sup>9</sup>, modificadores del ciclo del crecimiento del pelo<sup>10</sup>, citocinas, factores del crecimiento<sup>11</sup>, antioxidantes, modificadores del ciclo celular o de la proliferación e inhibidores de la apoptosis<sup>8</sup>. En los modelos animales se ha observado que la mayor parte de estos agentes protectores tienen actividad limitada a un solo agente quimioterapéutico<sup>8</sup>. En principio, el único agente del que se dispone de experiencia clínica es el minoxidil tópico al 2 o al 5% que, aunque no previene la alopecia, podría reducir su intensidad o acortar su duración<sup>12,13</sup>.

### Eritema acral inducido por quimioterapia

La clínica característica del eritema acral inducido por quimioterapia también se denomina eritrodisestesia y se inicia con la aparición de disestesias en las palmas y las plantas, en las que después aparecen pequeñas placas eritematosas. Suelen localizarse en la cara lateral externa de los dedos y las eminencias tenar e hipotacular de las manos, pero pueden progresar hasta afectar a toda la superficie<sup>1,14</sup>. En las zonas más inflamatorias pueden aparecer lesiones ampollares<sup>15,16</sup>. Aunque se afectan con más frecuencia las manos (fig. 2), los pies pueden afectarse como única localización. La clínica cutánea se acompaña de dolor e impotencia funcional que dificulta las actividades diarias<sup>1</sup>. Tras la retirada de la medicación que lo causa, se produce exfoliación y posterior reepitelización, y reaparece en caso de que se reintroduzca la medicación. Existen varias clasificaciones (tabla IV) en las que los diferentes estadios se estratifican según la intensidad del cuadro. Se ha descrito formas atípicas con una aparición conjunta de un *rash* morbiliforme en la nuca, el pecho y las extremidades<sup>17,18</sup>.

La incidencia del eritema acral es difícil de estimar, ya que dependiendo de las series publicadas oscila en un 2-60%<sup>1,2,19</sup>, y la mayoría de los casos son de intensidad leve a moderada<sup>19</sup>. Su intensidad es proporcional a la dosis administrada y la duración de la infusión. Los fármacos que lo producen con más frecuencia son la citarabina, la doxorubicina y el 5-fluorouracilo, aunque también se ha asociado a otros muchos fármacos (tabla II).

El eritema acral es un efecto colateral importante, ya que es una complicación que limita la dosis de la quimioterapia. Según la serie de 44 casos publicada recientemente por Hueso et al<sup>19</sup>, fue la causa de reducción de

**TABLA IV. Clasificación clínica del eritema acral inducido por quimioterapia<sup>19</sup>**

CLASIFICACIÓN OMS	CLASIFICACIÓN CTCNCI
Grado 1 Disestesias/parestesias, punzadas palmoplantares	Grado 1 Cambios cutáneos palmoplantares sin dolor (eritema, descamación)
Grado 2 Molestias al caminar o coger objetos. Eritema o edema palmoplantar sin dolor	Grado 2 Cambios cutáneos con dolor que no llega a interferir con la función
Grado 3 Edema y eritema dolorosos. Eritema y edema periumgueales	Grado 3 Cambios cutáneos con dolor que interfieren con la función
Grado 4 Descamación, ampollas, ulceración. Dolor intenso	

CTCNCI: criterios de toxicidad común del National Cancer Institute; OMS: Organización Mundial de la Salud.

dosis o retirada del tratamiento citostático en el 29,5% de los pacientes.

Los hallazgos histológicos son inespecíficos y varían según la intensidad clínica de las lesiones; los más habituales son una dermatitis de interfase con espongiosis y necrosis de los queratinocitos y dilataciones del plexo vascular superficial acompañadas de un escaso infiltrado inflamatorio<sup>19,20</sup>.

No se conoce con exactitud el mecanismo patogénico del eritema acral inducido por quimioterapia. En la actualidad, la hipótesis más probable y aceptada es que la eritrodisestesia palmoplantar es una reacción adversa directa del agente citostático en las células epidérmicas. Esta teoría se basa en la relación directa entre las dosis y la intensidad de las lesiones y los hallazgos histopatológicos comunes a otras entidades producidas por citotoxicidad directa en la epidermis<sup>19,21</sup>.

La reducción de la dosis, la prolongación del intervalo de administración del fármaco y, en última instancia, la retirada son las únicas medidas terapéuticas que se han demostrado eficaces (tabla V)<sup>1,19</sup>. Como estrategias preventivas, se ha recomendado el enfriamiento de las manos y los pies durante la administración de la quimioterapia. Esta medida ha obtenido un éxito parcial en la prevención o la disminución de la intensidad del eritema acral asociado a docetaxel o doxorubicina<sup>22,23</sup>. Además se recomienda no realizar trabajos manuales intensos ni caminar en exceso y evitar el calor local durante el tratamiento.

Una vez se inicia la clínica, la mayoría de autores coinciden —aunque no existen estudios prospectivos y aleatorizados— en la importancia del cuidado de las heridas para prevenir infecciones, la elevación de las extremidades para reducir el edema, los fomentos fríos seguidos de emolientes y antibióticos tópicos acompañados de pautas analgésicas para aliviar el dolor<sup>1,18,24</sup>. Los corticoides tópicos potentes se han utilizado con diferente éxito, y obtiene mejores resultados si se administran conjuntamente con el frío local y los emolientes<sup>19</sup>.

Dentro de los tratamientos sistémicos, la piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) parece ser el tratamiento más útil. En una reciente serie se ha utilizado a dosis de 300-500 mg/día y ha permitido la continuidad del tratamiento en muchos de los casos<sup>19</sup>. Se desconoce su mecanismo de acción y se ha propuesto que podría regenerar las fibras nerviosas lesionadas. La prednisona por vía oral puede ser útil en dosis de 1 mg/kg/día, iniciando el tratamiento un día antes y continuando hasta 4 días después de la administración del citostático. Otros tratamientos propuestos son el dimetilsulfóxido tópico al 99%<sup>25</sup> y la vitamina E<sup>26</sup>.

### Hidradenitis ecrina neutrofílica

La hidradenitis neutrofílica ecrina se manifiesta como una erupción muy polimorfa en forma de pápulas, placas o vesículas, que en ocasiones son dolorosas y típicamente se distribuyen en el tronco, las extremidades, la cabeza y la nuca<sup>1,2,27</sup>. En algunos casos puede presentar una afección periorbital grave (fig. 3) parecida a la celulitis periorbitaria<sup>28,29</sup>. En ocasiones el cuadro cutáneo se

**TABLA V. Recomendaciones en el manejo del eritema acral inducido por la quimioterapia<sup>19</sup>**

Medidas de prevención	Enfriamiento de manos y pies
Tratamiento	Corticoides (prednisona 1 mg/kg/día) 1 día antes y hasta 4 días después de la quimioterapia Piridoxina 300-500 mg/día Dimetilsulfóxido tópico al 99% Vitamina E
Medidas coadyuvantes	Evitar los trabajos manuales intensos y caminar en exceso Evitar el calor local Cuidar las heridas para prevenir infecciones Elevar las extremidades para reducir el edema Fomentos fríos seguidos de emolientes Aliviar el dolor mediante pautas analgésicas



**Figura 3.** Hidradenitis ecrina neutrofílica de localización periorbital.

371

acompaña de un síndrome febril. La erupción suele aparecer entre 3 días y 2-3 semanas tras iniciar la quimioterapia e involuciona sin tratamiento en unas 4 semanas. En un 60% de los casos reaparece al reintroducir la quimioterapia<sup>1</sup>.

El 90% de los casos descritos son pacientes con enfermedades oncológicas, fundamentalmente leucemia mieloide aguda o crónica, aunque también se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer testicular y cáncer de mama. El fármaco que la produce con mayor frecuencia es la catarabina (tabla II).

Dada la poca especificidad de las manifestaciones clínicas en el contexto del paciente oncológico, para establecer el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofílica es esencial una biopsia para el estudio histológico y de cultivos microbiológicos. El diagnóstico diferencial clínico es amplio e incluye complicaciones infecciosas (sepsis con émbolos sépticos), vasculitis, leucemia cutánea, hipersensibilidad por drogas, urticaria, eritema multiforme y dermatosis neutrofílicas como el síndrome de Sweet o un pioderma gangrenoso atípico<sup>2,30</sup>.

Sin embargo, la histología es bastante característica<sup>27,31</sup>, ya que la diana principal es el ovillo glandular ecrino. La epidermis, por lo general, no está afectada, y si hay alguna anormalidad, suele ser una discreta espóngiosis, vacuolización de las células basales, parakeratosis o necrosis focal de queratinocitos. La clave es el infiltrado de polimorfonucleares alrededor de las glándulas ecrinas desde el glomérulo al acrosiringo. Hay degeneración vacuolar de las células epiteliales de las glándulas ecrinas, que puede llegar a la necrosis. Además puede observarse metaplasia escamosa ecrina. Otros hallazgos son edema dérmico difuso, a veces hemorrágico, e infiltrado difuso de linfocitos, macrófagos y eosinófilos. La erupción también se ha detectado en pacientes con neutropenia grave; en estos casos el infiltrado está compuesto fundamentalmente por linfocitos<sup>32,33</sup>.

La patogenia de esta reacción no está clara, y se ha planteado la posibilidad de un efecto tóxico directo en las glándulas ecrinas debido a la secreción del quimioterápico a través de ellas<sup>34,35</sup>.

Sigue un curso autolimitado y no tiene un tratamiento específico. La utilización de corticoides es controvertida, ya que pueden disminuir el componente inflamatorio, pero su uso está limitado por la inmunosupresión del paciente<sup>36</sup>. En algunos casos recurrentes se ha recomendado tratamiento con dapsona, aunque la utilidad de este fármaco no está bien establecida<sup>37</sup>.

### Hiperpigmentación

Es un efecto secundario común que puede producirse por un elevado número de quimioterápicos y afectar a la piel (fig. 4), las mucosas, las uñas y el cabello. Según los fármacos implicados, se han descrito varias formas de presentación (tabla II). Un ejemplo es la bleomicina, que puede dar una hiperpigmentación difusa, pero el patrón más frecuente y característico es una hiperpigmentación lineal de aspecto flagelado, que marca las zonas donde se habían producido pequeños traumatismos, como el roce de la ropa, aunque también puede dar hiperpigmentación difusa<sup>2,38,39</sup>. Otros fármacos como el busulfán y la ciclofosfamida se asocian a hiperpigmentaciones más difusas. El docetaxel se ha asociado a una hiperpigmentación de la piel supravenosa tras la infusión intravenosa<sup>40</sup>. En algunos casos se puede observar hiperpigmentación en las uñas y las mucosas.

Los mecanismos de la hiperpigmentación son desconocidos; por un lado, se ha atribuido a un efecto tóxico en los melanocitos que induce un aumento en la producción de la melanina<sup>1,3</sup>. Otras teorías postulan mecanismos más complejos como un flujo creciente de la sangre a ciertas áreas, lo que produciría un depósito del fármaco en la piel, con el consiguiente aumento en la pigmentación, o la toxicidad directa en la piel causada por la secreción del fármaco en el sudor<sup>1</sup>. Otras especulaciones apuntan a anomalías endocrinas con alteraciones en las corticotropinas, los inhibidores de la tirosinasa y la hormona estimuladora de los melanocitos, que dan como resultado la pigmentación de la piel<sup>1</sup>.



Figura 4. Hiperpigmentación difusa por doxorubicina.



Figura 5. Erupción *recall*, en paciente con neoplasia de mama y antecedentes de irradiación previa, aparecida a la semana de tratamiento citostático con docetaxel.

### Erupciones por efecto recuerdo o fenómeno de *recall*

La dermatitis por efecto recuerdo o fenómeno de *recall* se define por la aparición de una reacción inflamatoria cutánea de diferente intensidad que aparece tras la administración de un fármaco, generalmente quimioterápico, y se circunscribe al área previamente irradiada<sup>1,41,42</sup>. El inicio de los síntomas suele ocurrir pasados días o varias semanas después de la exposición al fármaco precipitante, aunque no se ha establecido un lapso fijo<sup>43,44</sup>. Las manifestaciones cutáneas suelen comenzar como dolor o eritema doloroso, que puede acompañarse de vesiculación, descamación, prurito e hinchazón (fig. 5), y en casos graves, hasta necrosis o ulceración<sup>41</sup>.

La intensidad de las reacciones *recall* depende del periodo entre la radioterapia y la quimioterapia, así como de la dosis de la radiación recibida inicialmente por el paciente. Está bien documentado que las reacciones más graves tienden a ocurrir cuando el intervalo entre ambos tratamientos es corto<sup>45</sup>. Aunque se ha descrito

preferentemente en la piel, puede afectarse cualquier órgano que se haya sometido a radioterapia<sup>46,47</sup>.

Este fenómeno se ha relacionado con una gran variedad de fármacos, sobre todo las antraciclinas y los taxanos (tabla II). Se ha descrito un caso de reacción de recuerdo en forma de nódulos que aparecieron en las zonas de venopunción de infusiones antiguas del citostático<sup>48</sup>.

Hay pocos casos publicados con estudio histológico, y los hallazgos varían según la intensidad clínica<sup>49</sup>. Los hallazgos más frecuentes son una hiperqueratosis folicular, en ocasiones con formación de pústulas y cambios psoriasiformes en la epidermis. En la dermis suelen producirse cambios de radiodermatitis crónica, con áreas de esclerosis dérmica, dilatación vascular con atipia en las células endoteliales y grados variables de atipia en otras células estromales<sup>41</sup>.

La patogenia de esta reacción actualmente es desconocida, pero se teoriza que puede ser causada por un defecto de la reparación del ADN causado por la radioterapia previa que puede favorecer que se genere una reacción inflamatoria tras la quimioterapia<sup>1</sup>. También se ha planteado un mecanismo de acción no basado en la citotoxicidad inducida, sino en una reacción de hipersensibilidad a fármacos idiosincrásica, que no tendría una base inmunitaria<sup>41,50</sup>.

Entre los fenómenos de *recall* se han incluido dos variedades<sup>41</sup> que, aunque tienen unas características diferenciales, cuentan con unos hallazgos comunes al cuadro clínico clásico: la dermatitis de incremento de la radiación y la dermatitis de recuerdo inducida por radiación ultravioleta.

**Dermatitis de incremento de la radiación.** La dermatitis de incremento de la radiación se debe a un efecto aditivo y a veces sinérgico producido por aumento de la toxicidad de la radiación cuando se administran quimioterápicos de forma conjunta o pocos días después<sup>51,52</sup>. Clínicamente es similar a una dermatitis de *recall* y también se manifiesta con lesiones cutáneas inflamatorias que pueden ser desde un leve eritema a una necrosis cutánea en la zona irradiada (fig. 6)<sup>3</sup>. Los agentes que la producen con mayor frecuencia son la bleomicina, la actinomicina, la doxorubicina, el fluorouracilo, la hidroxiurea, la 6-mercaptopurina y el metotrexato. Se han buscado posibles explicaciones para estos efectos sinérgicos, entre los que se encuentran un incremento del flujo sanguíneo y, por lo tanto, una reoxigenación celular, el aumento del porcentaje de células en la fase sensitiva del ciclo, la interferencia de la reparación de la lesión inducida por la radiación, con descenso de la capacidad de las células para recuperarse del daño subletal, y la competición por las enzimas de reparación o bloqueo de los procesos de reparación, que podrían permitir una mayor apoptosis celular por el segundo agente<sup>41</sup>.

**Dermatitis de recuerdo inducida por radiación ultravioleta.** Este cuadro se ha descrito fundamental-



Figura 6. Erupción por incremento de la radiación en paciente con radioterapia y quimioterapia concomitantes.

mente por metotrexato, aunque se han publicado casos por otros fármacos<sup>53</sup>. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la aparición tras la administración del fármaco de una dermatosis que se limita a una zona que previamente ha sido expuesta a la radiación ultravioleta. Normalmente estas lesiones se resuelven de forma espontánea en horas a semanas tras suspender el fármaco que las ha desencadenado, de manera que el tratamiento habitualmente es sintomático. Se suelen pautar corticoides tópicos o sistémicos, según la intensidad de la reacción, especialmente en los pacientes que necesiten seguir con la quimioterapia. Dado que la intensidad de este cuadro disminuye al aumentar el intervalo entre ambos factores, parece ser que en nuevas administraciones del fármaco la gravedad de la erupción es cada vez menor, aunque no hay datos concluyentes en la bibliografía<sup>41</sup>.

### Fotosensibilidad

El aumento en la sensibilidad a la radiación ultravioleta puede suceder tras la exposición a múltiples quimioterápicos (tabla II). Ésta se puede manifestar de distintas formas, como una tendencia al eritema, quemaduras, hiperpigmentación y erupción tras la exposición solar<sup>54-56</sup>. En algunos casos, tras la fase eritematosa la erupción puede desaparecer o dejar una hiperpigmentación residual<sup>57</sup>. En casos graves se produce una reacción fototóxica que puede inducir necrosis epidérmica subtotal. Esta respuesta se observa sobre todo en áreas expuestas al sol, como la cara, la zona del escote, la nuca, el dorso de las manos y los antebrazos (fig. 7). El diagnóstico se basa en la observación de la localización de las lesiones y el antecedente de la administración del fármaco y la exposición a la radiación ultravioleta, generalmente por exposición solar.

Los fármacos implicados con mayor frecuencia son la dacarbacina, el fluorouracilo (tópico y sistémico), el tegafur y la vinblastina (tabla II).

El mecanismo de la sensibilización al sol es desconocido, aunque se han propuesto mecanismos secundarios



**Figura 7.** Erupción fotosensible en paciente en tratamiento con 5-fluorouracilo.

al daño causado en el ADN por los quimioterápicos que alterarían la respuesta celular a la radiación ultravioleta<sup>58</sup>.

En algunos pacientes tratados con mercaptopurina se ha observado fotoonicólisis. Este cuadro aparece a partir de las 2 semanas de exposición al fármaco y se manifiesta con onicólisis del tercio distal de la uña junto con eritema y dolor a la palpación<sup>1</sup>.

Evitar la exposición solar y usar fotoprotectores previene la aparición de la fototoxicidad por citostáticos<sup>59</sup>. Una vez establecida, se recomienda tratamiento con corticoides tópicos, aunque en casos graves puede ser necesaria la administración de corticoides sistémicos.

### Extravasación

Una de las complicaciones más graves de la administración intravenosa de citostáticos es su extravasación. Se considera extravasación la salida del líquido de perfusión que contiene el o los citostáticos hacia los tejidos

circundantes, bien debido a factores intrínsecos del vaso, bien por desplazamiento de la cánula fuera de la vena. Su incidencia se ha valorado entre el 0,1 y el 6% según las series<sup>60</sup>, aunque probablemente la incidencia real sea más alta, ya que no se suele registrar extravasaciones leves. La gravedad del cuadro está relacionada con el tipo de quimioterápico y la cantidad y la concentración administradas<sup>61-63</sup>.

Los agentes citostáticos pueden clasificarse en función de su capacidad de agresión tisular en vesicantes (originan necrosis una vez extravasados), irritantes (originan irritación y escasa necrosis) y no agresivos (no originan daño e incluso pueden administrarse por vía intramuscular sin peligro) (tabla VI). El agente más vesicante es la doxorubicina (fig. 8) y el segundo lugar en frecuencia lo ocupan el resto de las antraciclinas y los alcaloides de la vinca.

Los agentes irritantes causan reacción inflamatoria local, que puede curar con cicatrización e hiperpigmentación pero difícilmente originan necrosis cutánea. Los vesicantes pueden producir necrosis cutánea; los síntomas son muy sutiles al inicio y pueden aparecer, muchas veces días o semanas después de la extravasación. En los casos en que la cantidad extravasada es abundante, se forma una escara necrótica amarillenta que llega a ul-

**TABLA VI. Clasificación de los citostáticos según su potencial para producir daño local<sup>64</sup>**

VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS
Dactinomicina	Carmustina	Citarrabina
Daunorubicina	Cisplatino	Ifosfamida
Doxorubicina	Dacarbazine	Melfalán
Estramustina	Etopósido	Metotrexato
Idarubicina	Paclitaxel	
Mitomicina C	Bleomicina	
Vinblastina	Carboplatino	
Vincristina	Ciclofosfamida	
	Gemcitabina	

**TABLA VII. Recomendaciones en el manejo de la extravasación de quimioterápicos<sup>64,65</sup>**

Medidas de prevención	Uso en infusiones cortas Personal sanitario especialmente entrenado Infusión a través de un sistema que permite detectar el reflujo venoso (sistema en Y) No recomendado en el dorso de la mano, la cara volar de la muñeca y áreas articulares Tener en cuenta los factores que aumentan el riesgo de extravasación: la fragilidad venosa, el tamaño de las venas periféricas, la esclerosis en las venas periféricas, la presencia de linfedema, la presencia de neuropatía periférica, la disminución del flujo sanguíneo local, las venopunturas recientes en la misma vena y la radiación previa Comprobar la vía previamente con suero fisiológico y lavar al final de la infusión Orden de administrar citostáticos: primero el vesicante
Tratamiento	Advertir al paciente de la notificación de sus síntomas durante la infusión Extravasación de antraciclinas: DMSO al 99% en fomentos Extravasación alcaloides de la vinca o etopósido: hialuronidasa intralesional Extravasación de dacarbazine, mecloretamina o cisplatino: tiosulfato sódico intralesional Tratamiento quirúrgico: desbridamiento de todo el tejido necrótico sin tendencia a la cicatrización en los casos de citostáticos vesicantes
Medidas coadyuvantes	Suspender inmediatamente la infusión del fármaco sin retirar la vía Aspirar el citostático a través de la vía Colocar la extremidad afectada por encima de la altura del corazón para favorecer la eliminación del fármaco Aplicación de frío local para evitar su dispersión y calmar el dolor y la inflamación, a excepción de los alcaloides de la vinca, para lo que se recomienda calor local



**Figura 8.** Placa infiltrada que apareció tras la extravasación de doxorubicina (vesicante). Después de 2 meses, la lesión mostraba escasa tendencia a la curación.



**Figura 9.** Mucositis secundaria a poliquimioterapia.

cerarse y persiste mucho tiempo, incluso meses. La úlcera no suele mostrar tendencia a la granulación ni a la reepitelización. En los casos más graves pueden afectarse estructuras profundas como tendones, vasos o nervios, y si no son tratados adecuadamente, pueden dejar secuelas cicatrizales graves como síndromes de compresión nerviosa, contractura de articulaciones, daño neurológico irreversible, distrofias simpáticas reflejas, etc.<sup>64</sup>. Su evolución puede afectar a la funcionalidad de la extremidad donde se ha producido y, en los casos más graves, puede ser necesaria su amputación.

Una extravasación no siempre se manifiesta de una forma clara. El paciente puede presentar alguno o varios síntomas en la zona de administración, como dolor, pícor o quemazón, eritema o palidez, hinchazón y/o piel fría o caliente.

La adopción de medidas preventivas es muy importante. Es muy recomendable el uso de vías centrales para la administración de agentes irritantes y vesicantes, pues permite evitar los riesgos de una extravasación periférica<sup>65</sup> (tabla VII), aunque excepcionalmente se ha producido extravasación de la vía central con consecuencias muy graves en forma de pleuritis, neumonitis, celulitis<sup>64</sup>.

En caso de detectarse una extravasación, se recomienda suspender inmediatamente la infusión del fármaco sin retirar la vía, y a través de ésta debe aspirarse tanto citostático como sea posible<sup>64</sup>. En la tabla VII se resumen las recomendaciones habituales para esta complicación. Se ha comprobado que sólo un tercio de las extravasaciones de agentes vesicantes evolucionan a la ulceración, por lo que en general el desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico se reserva hoy en día para los casos en que haya dolor intratable o úlceras sin tendencia a la epitelización<sup>64</sup>.

### Mucositis

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta

**TABLA VIII. Clasificación de la mucositis producida por quimioterápicos según la OMS**

GRADO	SÍNTOMAS
0	Ninguno
1	Eritema
2	Eritema, úlceras, puede comer sólidos
3	Eritema, edema o úlceras. Sólo admite líquidos
4	Requiere soporte enteral o parenteral

un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea tienen problemas bucales, de los que la mucositis es la más frecuente<sup>1,2,66</sup>. La clínica se inicia con sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios y dolor. Se pueden presentar diferentes grados de afección, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón hasta grandes y dolorosas úlceras que impiden la alimentación por vía oral (fig. 9) y requieren la administración de analgésicos potentes (tabla VIII). La localización habitual de las lesiones es el epitelio no queratinizado: paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca<sup>66</sup>. En ocasiones la clínica se complica con infecciones por cándidas o herpes simple, dada la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Los mecanismos etiopatogénicos de la mucositis son mixtos, en principio debidos a una toxicidad directa del fármaco que causa un ataque indiscriminado a todas las células con un índice rápido de proliferación, acompañado por mecanismos indirectos secundarios a la inhibición de la médula ósea que favorecerían la sobreinfección y las hemorragias<sup>66,67</sup>. Los síntomas derivados de la toxicidad directa se observan precozmente, a los 4-7 días, mientras que los derivados de la mielosupresión aparecen más tarde. Dadas la frecuencia y la importancia clínica de esta complicación, se han diseñado numerosas guías terapéuticas<sup>68-70</sup> y se han publicado numerosos artículos, muchos de ellos con pocos pacientes, que

TABLA IX. Recomendaciones en el manejo de la mucositis inducida por quimioterapia<sup>68-71</sup>

Medidas de prevención	Limpieza con cepillo de cerdas suaves Enjuagues para evitar el sobrecrecimiento bacteriano Aplicación de emolientes labiales Crioterapia: masticar suavemente trocitos de hielo durante la administración del fármaco En pacientes con neoplasias hematológicas y alto riesgo de mucositis graves: palifermina (factor 1 de crecimiento de los queratinocitos); 60 µg/kg/día 3 días antes y 3 días después del tratamiento
Tratamiento	Sucralfato Polivinilpirrolidona y ácido hialurónico tópico (mucositis leves) Anestésicos tópicos: difenhidramina, benzocaína y lidocaína viscosa (1-5%)
Medidas coadyuvantes	Si se sospechan complicaciones infecciosas (herpes o cándidas), tratamiento específico de ellas Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 h En mucosa ulcerada, evitar el uso de agua oxigenada, que impediría la granulación del tejido y su curación No utilizar productos que contengan alcohol ni dentífricos de acción abrasiva Evitar alimentos que desencadenan dolor: ácidos, picantes y comidas calientes Procurar una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco

recomiendan la utilización de diferentes productos. A continuación se resumen las principales recomendaciones estableciendo una división entre las medidas preventivas y las recomendadas en caso de mucositis ya instaurada (tabla IX).

Las medidas preventivas incluyen la limpieza con un cepillo de cerdas suave y el enjuague con productos que no contengan alcohol<sup>68</sup>; se puede utilizar agua, suero salino, agua con bicarbonato o con agua oxigenada<sup>1</sup>. Estos dos últimos con moderación, ya que algunos estudios apuntan que se debe evitar el uso de bicarbonato porque aumenta la alcalinidad de la mucosa oral y disminuye las propiedades bactericidas de la saliva<sup>71</sup>. Por otro lado, el agua oxigenada empleada en exceso podría interferir con la cicatrización de lesiones de la mucosa. La importancia de los enjuagues radica en su utilidad para eliminar las partículas de alimentos que se pueden acumular y ocasionar crecimiento bacteriano.

Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas hidratantes labiales o soluciones de metilcelulosa.

La crioterapia, que consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, se ha demostrado eficaz para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local, con lo que se disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición al citostático. Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo y melfalán han demostrado su utilidad<sup>72,73</sup>.

La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal por la mucositis, como el sucralfato y el hidróxido de magnesio, han mostrado resultados dispares<sup>66,74</sup>. El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva que actúa formando una barrera protectora, además de incrementar la producción local de prostaglandina E<sub>2</sub>. Sin embargo, los estudios concluyen que el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en su tratamiento una vez instaurada<sup>70</sup>.

En pacientes con neoplasias hematológicas, se ha recomendado la palifermina, también conocida como factor de crecimiento 1 del queratinocito, que actúa a través del receptor KGF. Este fármaco ha sido aprobado para disminuir la prevalencia y la duración de la mucositis oral grave<sup>75</sup>. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, la palifermina también redujo la incidencia de mucositis oral en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado con quimioterapia basada en fluorouracilo<sup>76</sup>. De momento no se recomienda en otros tumores, dado que algunos de ellos podrían expresar receptores de KGF y, teóricamente, ser estimulados por ligandos de receptores de KGF.

Entre las estrategias terapéuticas, recientemente algunos autores<sup>77</sup> han ensayado un protector de la mucosa oral constituido por polivinilpirrolidona y ácido hialurónico, que se mostraría eficaz tanto en la disminución del dolor bucal como en la reducción del grado de mucositis. Su mecanismo de acción local es formando una barrera protectora que evitaría la estimulación de las terminaciones nerviosas expuestas. Su administración se recomendaría en fases precoces de mucositis (grados I-II de la OMS) tres veces/día, 1 h antes de las comidas (tabla IX).

Para controlar el intenso dolor que acompaña a la mucositis, se han recomendado agentes anestésicos tópicos como el elixir de difenhidramina, la benzocaína y la lidocaína viscosa. De éstos, el más utilizado es la lidocaína, un anestésico local de tipo amida que se puede administrar tópicamente en forma de gel o solución a concentraciones del 1-5%<sup>66,70</sup>.

Las guías más recientes<sup>70</sup> no hallan evidencias que recomiendan el uso de pentoxifilina como prevención de la mucositis ni el uso del factor estimulador de colonias de granulocitos, ya que no se ha demostrado que ofrezca resultados positivos en la duración o la intensidad de la mucositis.

### Onicopatías

Las uñas son una parte del organismo especialmente vulnerable a la quimioterapia, ya que estos fármacos se

**TABLA X. Alteraciones ungueales asociadas a quimioterapia<sup>78</sup>**

Líneas de Beau
Onicólisis
Onicomadesis
Dolor, engrosamiento o adelgazamiento
Melanoniquia trasversa
Leuconiquia estriada
Hemorragia subungueal
Supuración subungueal
Paroniquia
Granuloma piogénico

incorporan a ellas mediante un doble mecanismo. Por un lado se depositan en la matriz ungueal a través del flujo sanguíneo y se incorporan a través del lecho ungueal durante el crecimiento desde la lúnula hasta el inicio del margen libre. Las anormalidades ungueales son el resultado de toxicidad en los distintos constituyentes de las uñas, como la matriz ungueal, el lecho ungueal, los tejidos periungueales y los vasos sanguíneos<sup>78</sup>.

Las alteraciones ungueales derivadas de la administración de los agentes antineoplásicos son múltiples y se resumen en la tabla X. La fisiopatología exacta de la toxicidad ungueal se desconoce. Aun así, se cree que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos en la matriz ungueal que inducen la activación de melanocitos. La aparición de hemorragias en astilla y hematomas subungueales podría explicarse por la trombocitopenia y las anormalidades vasculares inducidas por los citostáticos. Las líneas de Beau son secundarias a la disminución transitoria de la actividad mitótica de la matriz ungueal (fig. 10), cuyo resultado es un adelgazamiento focal de la lámina ungueal. Clínicamente aparecen a las 4-8 semanas de administración del quimioterápico y afecta a todas las uñas<sup>79</sup>. La noxa aguda al repliegue ungueal dorsal produce la paroniquia, mientras que el daño al lecho y la lámina ungueales causa la onicólisis<sup>79</sup>.

Muchas veces es complejo evaluar si las alteraciones ungueales aparecidas en el paciente oncológico se deben al tratamiento cistostático o son una combinación de más factores. Es decir, debido al estado de inmunosupresión del paciente, es frecuente la sobreinfección de las uñas ya alteradas por bacterias (fig. 10) u hongos, por lo que es recomendable el control por el dermatólogo y la realización de exploraciones complementarias, especialmente cultivos microbiológicos.

No existe un tratamiento específico para la toxicidad ungueal inducida por quimioterapia, y en la mayoría de los casos es transitoria y desaparece progresivamente una vez se retira el fármaco. En caso de que se demuestre sobreinfección bacteriana o fúngica, se ha de tratar con los fármacos específicos para ello. Actualmente se está estudiando la eficacia de usar durante la aplicación del fármaco guantes congelados, que causarían una vasoconstricción inducida por frío y reducirían la cantidad de fármaco que llega a los componentes ungueales<sup>80</sup>.



**Figura 10.** Líneas de Beau aparecidas a los 2 meses de iniciar tratamiento citostático. Además se observa sobreinfección secundaria por *Pseudomonas* en la uña del tercer dedo.



**Figura 11.** Xerosis intensa, casi ictiosiforme, en paciente en tratamiento con citostáticos.

377

### Xerosis

La xerosis probablemente sea uno de los efectos secundarios observados con más frecuencia en los pacientes oncológicos, aunque muchas veces esté minusvalorado porque el paciente tiene otras complicaciones más graves.

Desde el punto de vista patogénico, la xerosis y la atrofia cutánea que observamos en estos pacientes pueden relacionarse con la acción antiproliferativa y citostática de los fármacos en la epidermis, particularmente en la capa basal<sup>81</sup>, la lámina basal y las microfibrillas de la dermis papilar<sup>82</sup>. Además de este efecto relacionado con los fármacos, otros factores del contexto del paciente oncológico como la inmunosupresión, la desnutrición y las frecuentes anemia e hipoproteinemia también influyen en la aparición de la xerosis.

La clínica característica es de xerosis (fig. 11) y descamación que a veces se acompaña de prurito. El tratamiento es la hidratación adecuada con emolientes y la utilización de jabones suaves. En un estudio realizado en pacientes sometidos a quimioterapia, tras 3 semanas

de tratamiento con una solución de lavado y un emoliente de pH 5,5, se ha observado un incremento significativo del grosor del estrato córneo y una disminución de la pérdida transdérmica de agua, lo cual indica una restauración de la función de barrera de la epidermis; también aumentó la cantidad de sebo y mejoraron los síntomas<sup>83</sup>. En las escamas y la hiperqueratosis resultan efectivas las preparaciones con lactato de amonio y urea, aunque deben usarse con precaución en pieles sensibles<sup>84</sup>.

## COMPLICACIONES CUTÁNEAS DE LA HORMONOTERAPIA PARA EL CÁNCER

En algunos tumores cuyo crecimiento es hormonodependiente, el bloqueo de estos estímulos hormonales constituye una parte importante del tratamiento. El efecto fundamental de la hormonoterapia es alterar la producción o impedir la acción de hormonas como estrógenos o testosterona en los órganos diana. La indicación fundamental de este tratamiento son los antiestrógenos en el cáncer de mama y los antiandrógenos en el cáncer de próstata.

Los antiestrógenos compiten con los estrógenos por los receptores, e impiden que los segundos ejerzan su acción en los distintos órganos. Como consecuencia de la anulación del efecto de los estrógenos, en las mujeres produce una situación de menopausia inducida. En la piel los efectos de los estrógenos son variados y beneficiosos<sup>85</sup>, y su defecto se traduce en una piel más seca, más sensible a las agresiones, con aparición temprana de arrugas por pérdida de la densidad de la dermis (aspecto envejecido) y con problemas para la cicatrización. Para contrarrestar estos efectos se aconseja el uso de emolientes o cremas faciales antiedad.

En el caso del tamoxifeno, uno de los principales fármacos antiestrógenos, se han descrito además casos de fenómenos de *recall* y vasculitis<sup>86,87</sup>.

Los efectos de los fármacos antiandrógenos en la piel son similares a los descritos por los fármacos antiestrogénicos, con un aumento de la sequedad y disminución de la elasticidad. También se han descrito varios casos de fotosensibilidad inducida por flutamida<sup>88</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:367-98.
- Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin*. 2008;26:103-19.
- Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:212-6.
- Carella N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2002;95:155-63.
- Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf*. 1994;10:310-7.
- Pillans PI, Woods DJ. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol*. 1995;34:149-58.
- Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol*. 2005;16:352-8.
- Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res*. 2006;23:2505-14.
- Balsari AL, Morelli D, Ménard S, Veronesi U, Colnaghi MI. Protection against doxorubicin-induced alopecia in rats by liposome-entrapped monoclonal antibodies. *FASEB J*. 1994;8:226-30.
- Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth in vitro. *J Invest Dermatol*. 1993;100:237-9.
- Booth C, Potten CS. Keratinocyte growth factor increases hair follicle survival following cytotoxic insult. *J Invest Dermatol*. 2000;114:667-73.
- Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:74-8.
- Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150:186-94.
- Zuehlke R. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*. 1974;148:90-2.
- Waltzer JF, Flowers FP. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema. *Arch Dermatol*. 1993;129:43-5.
- Hellier I, Bessis D, Sotto A, Margueritte G, Guilhou JJ. High-dose methotrexate-induced bullous variant of acral erythema. *Arch Dermatol*. 1996;132:590-1.
- Kroll SS, Koller CA, Koled S, Dreizen S. Chemotherapy-induced acral erythema: desquamating lesions involving the hands and feet. *Ann Plast Surg*. 1989;23:263-5.
- Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:457-61.
- Hueso L, Samartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:281-90.
- Horwitz LJ, Dreizen S. Acral erythema induced by chemotherapy and graft-versus-host disease in adults with hematogenous malignancies. *Cutis*. 1990;46:397-404.
- Fitzpatrick JE. New histopathologic findings in drug eruptions. *Dermatol Clin*. 1992;10:19-36.
- Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M, Medina J, Von Hoff DD, Burris HA. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:557.
- Molpus KL, Anderson LB, Craig CL, Puleo JG. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;93:513-6.
- Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12:131-41.
- López AM, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44:303-6.
- Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast*. 2006;15:414-24.
- Harrist T, Fine J, Berman R, Murphy G, Mihm M. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol*. 1982;118:263-6.
- Bardenstein D, Haluschak J, Gerson S, Zaim M. Neutrophilic eccrine hidradenitis simulating orbital cellulitis. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1460-3.
- Thorisdottir K, Tomecki K, Bergfeld W, Andresen S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:775-7.
- Scallan P, Kettler A, Levy M, Tschen J. Neutrophilic eccrine hidradenitis: evidence implicating bleomycin as a causative agent. *Cancer*. 1988;62:2532-6.
- Flynn T, Harrist T, Murphy G, Loss R, Moschella S. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 1984;4:584-90.
- Greenbaum B, Heymann W, Reid C, Travis S, Donaldson M. Chemotherapy-associated eccrine hidradenitis: neutrophilic eccrine hidradenitis reevaluated: the role of neutrophilic infiltration. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16:351-5.
- Allegue F, Soria C, Rocamora A, Muñoz E, Freire-Murgueytio P, Arrazola JM, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:1110-3.
- Hu CH. Sweat-related dermatoses: old concept and new scenario. *Dermatologia*. 1991;182:73-6.
- Madsen ES, Larsen H. Excretion of mutagens in sweat from humans treated with anti-neoplastic drugs. *Cancer Lett*. 1988;40:199-202.
- Bernstein EF, Spielvogel RL, Topolsky DL. Recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *Br J Dermatol*. 1992;127:529-33.
- Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:819-22.
- Rubeiz NG, Salem Z, Bibbs R, Kibbi AG. Bleomycin-induced urticarial flagellate drug hypersensitivity reaction. *Int J Dermatol*. 1999;38:140-1.
- Lindae ML, Hu CH, Nickoloff BJ. Pruritic erythematous linear plaques on the neck and back. «Flagellate» erythema secondary to bleomycin therapy. *Arch Dermatol*. 1987;123:395-8.
- Schrijvers D, Van Den Brande J, Vermorken JB. Supravenous discoloration of the skin due to docetaxel treatment. *Br J Dermatol*. 2000;142:1069-70.
- Del Pozo-Losada J, García-Silva J, Fonseca-Capdevila. Fenómenos de recuerdo en dermatología. *Piel*. 2005;20:518-23.
- Prussick R, Thibault A, Turner ML. Recall of cutaneous toxicity from fluorouracil. *Arch Dermatol*. 1993;129:644-5.
- Stelzer K, Griffin T, Koh W. Radiation recall skin toxicity with bleomycin in a patient with Kaposi's sarcoma related to acquired immune deficiency syndrome. *Cancer*. 1993;71:1322-5.

44. Burdon J, Bell R, Sullivan J, Henderson M. Adriamycin induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. *JAMA*. 1978;239:931.
45. D'Angio G, Farber S, Maddock C. Potentiation of x-ray effects by actinomycin D. *Radiology*. 1959;73:175-7.
46. Eifel P, McClure S. Severe chemotherapy-induced recall of radiation mucositis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:907-8.
47. Wallenborn P, Postma D. Radiation recall supra glositis: a hazard in head and neck chemotherapy. *Arch Otolaryngol*. 1984;110:614-7.
48. Stratman EJ. Chemotherapy recall reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:797.
49. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Histopathologic features seen with radiation recall or enhancement eruptions. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:535-40.
50. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001;59:237-45.
51. Phillips T, Fu K. Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. *Cancer*. 1976;37:1186-200.
52. O'Rourke. Enhanced cutaneous effects in combined modality therapy. *Oncol Nurs Forum*. 1987;14:31-5.
53. Mallory SB, Berry DH. Severe reactivation of sunburn following methotrexate use. *Pediatrics*. 1986;78:514-5.
54. Allen J. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharmacy*. 1993;12:580-7.
55. Usuki A, Funasaka Y, Oka M, Ichihashi M. Tegafur induced photosensitivity: evaluation of provocation by UVB irradiation. *Int J Dermatol*. 1997;36:604-6.
56. Horio T, Murai T, Ikai K. Photosensitivity due to a fluorouracil derivative. *Arch Dermatol*. 1978;114:1498-500.
57. Breza TS, Halprin KN, Taylor JR. Photosensitivity reaction to vinblastine. *Arch Dermatol*. 1975;111:1168-70.
58. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*. 1962;74:229-36.
59. Potter T, Hashimoto K. Cutaneous photosensitivity to medications. *Compr Ther*. 1994;20:414-7.
60. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15:858-62.
61. Davis M, DeSantis D, Klemm K. A flow sheet for follow-up after chemotherapy extravasation. *Oncol Nurs Forum*. 1995;22:979-83.
62. Boyle D, Engelking C. Vesicant extravasation: myths and realities. *Oncol Nurs Forum*. 1995;22:57-67.
63. Herrington J, Figueroa J. Severe necrosis due to paclitaxel extravasation. *Pharmacotherapy*. 1997;17:163-5.
64. Alfaro-Rubio A, Samartín O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:169-76.
65. Llop JC, Mateu J, Llorente A. Extravasación de fármacos citostáticos: Diagnóstico, evolución y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:105-9.
66. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management. *Oncology*. 2003;17:1767-79.
67. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:277-84.
68. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Sem Oncology*. 1998;25:538-51.
69. Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM. Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13:511-22.
70. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-31.
71. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer*. 1998;77:1689-95.
72. Mahood D, Dose A, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991;9:449-52.
73. Cascinu S, Fedeli A, Luzi S, et al. Oral cooling (Cryootherapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1994;30:234-6.
74. Demarosi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo and radiotherapy-induced mucositis. *Minerva Stomatol*. 2002;51:173-86.
75. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004;351:2590-8.
76. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalcberg J, et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:5194-200.
77. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:1449-54.
78. Piraccini BM, Jorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:57-65.
79. Abou Mourad Y, Matta-Muallen M, Shanseddine A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J*. 2003;9:15.
80. Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaude M, Levy E, Marsan S, et al. Multi-center study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol*. 2005;23:4424-9.
81. Burns DA, Sarkany I, Gaylarde P. Effects of hydroxyurea therapy on normal skin: a case report. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5:447-9.
82. Gauthier O, Gauthier JP, Bret-Dibat C. Atrophie cutanée au cours de traitements prolongés par hydroxyurée. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:727-31.
83. Fluhr JW, Miteva M, Primavera G, Ziemer M, Elsner P, Berardesca. Functional assessment of a skin care system in patients on chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20:253-9.
84. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients—Recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:768-74.
85. Colodrán M, Rostro F, Castelo-Branco C, Duran M. Piel y terapia hormonal sustitutiva. *Ginecol Obstet Clín*. 2005;6:191-200.
86. Baptista MZ, Prieto VG, Chon S, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Tamoxifen-related vasculitis. *J Clin Oncol*. 2006;24:3504-5.
87. Kundranda MN, Daw HA. Tamoxifen-induced radiation recall dermatitis. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:637-8.
88. Vargas F, Rivas C, Mendes H, et al. Photochemistry and phototoxicity studies of flutamide, a phototoxic anti-cancer drug. *J Photochem Photobiol*. 2000;58:108-14.