

Toxicidades dermatológicas de la quimioterapia

Arjun Khunger, MD ■ Bassam Estfan, MD

Introducción

La quimioterapia puede afectar a la piel de diversas maneras, y varios agentes quimioterapéuticos se han relacionado con efectos secundarios cutáneos característicos. Aunque estos efectos secundarios rara vez ponen en peligro la vida del paciente, pueden causarle un malestar considerable (alopecia, hiperpigmentación), lo que repercute negativamente en su calidad de vida y a veces provoca la interrupción del tratamiento. En ocasiones, las reacciones cutáneas pueden asociarse a una toxicidad sistémica más grave. Las características de estos efectos adversos varían, dependiendo del fármaco quimioterapéutico y del tipo de cáncer. Algunos efectos adversos dermatológicos, como la fototoxicidad, pueden producirse cuando los fármacos quimioterapéuticos se combinan con la radioterapia. Es importante que tanto los dermatólogos como los oncólogos identifiquen estas reacciones, para iniciar rápidamente el tratamiento adecuado y mantener la administración ininterrumpida de la quimioterapia. En este capítulo se analizan las complicaciones dermatológicas específicas asociadas a varios agentes quimioterapéuticos y se describen los principios generales para el diagnóstico y el tratamiento de estas complicaciones.

Alopecia inducida por la quimioterapia

- **Ciclo de crecimiento del pelo:** el ciclo de crecimiento del pelo consta de tres fases distintas: la fase de crecimiento (fase anágena), la fase de degradación (fase catágena) y la fase de reposo (fase telógena).¹ El tratamiento de quimioterapia puede provocar a menudo una alopecia que afecta al cuero cabelludo y al resto del vello corporal, dado que la mayoría de los folículos pilosos se encuentran en la fase anágena, y la quimioterapia puede lesionar estas células que se dividen activamente.²
- **Alopecia inducida por la quimioterapia (AIQ):** la AIQ es un efecto secundario desagradable común a muchos regímenes de tratamiento en oncología. Infiere negativamente en la imagen corporal y el bienestar psicosocial, y a veces puede influir en las decisiones de tratamiento. Se ha descrito que varios agentes quimioterapéuticos causan AIQ, como se indica en la [tabla 9.1](#). Se sabe que varias clases de fármacos, como los agentes alquilantes, las antraciclinas, los antimetabolitos, los antibióticos antitumorales, los alcaloides de la vinca y los taxanos, causan alopecia con mayor facilidad.³ La alopecia tras la quimioterapia se presenta en dos patrones distintos: efluvio anágeno y efluvio telógeno.
 - **Efluvio anágeno:** el efluvio anágeno es el patrón más observado. Se produce dado que los fármacos quimioterapéuticos actúan sobre el folículo piloso activo en la fase anágena, induciendo una transformación catágena prematura. Esto causa un debilitamiento del tallo piloso, haciéndolo propenso a la rotura y deteniendo la formación del tallo piloso. Se presenta como una destrucción completa del cabello, un adelgazamiento de este o un cabello que se vuelve quebradizo. Dado que alrededor del 70-85% de los cabellos de un cuero cabelludo adulto se encuentran en la fase anágena del crecimiento del pelo, el efluvio anágeno puede ser bastante angustiante para los pacientes.

TABLA 9.1 ■ Agentes de quimioterapia que causan alopecia según su frecuencia y gravedad

Aparición	Alopecia grave	Alopecia moderada	Alopecia leve
Frecuente	Doxorubicina Daunorubicina Ciclofosfamida Ifosfamida Docetaxel Paclitaxel Etopósido	Busulfán Metotrexato Mecloretamina	Bleomicina Cisplatino
Poco frecuente	Vincristina Vinblastina Vincetabina	Mitomicina Actinomicina	5-Fluorouracilo Hidroxiurea

- **Efluvio telógeno:** el efluvio telógeno se produce debido a la desnutrición, la fiebre, el estrés y la angustia emocional después de la quimioterapia y se presenta como una pérdida global del cabello.
- La AIQ suele comenzar entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento, habitualmente a los 7-10 días, y alcanza su punto máximo tras 1-2 meses.⁴ La pérdida de pelo se produce en un patrón difuso o en parches, dependiendo de la distribución del cabello en la fase de crecimiento anágeno activo. La alopecia difusa o en parches se manifiesta cuando se desprende el 25-40% del cabello del cuero cabelludo. A veces puede asociarse a síntomas de prurito o dolor, pero suele ser asintomática. En general, afecta al pelo del cuero cabelludo, pero también puede afectar al vello axilar, púbico, de las cejas y del cuerpo. La pérdida casi total del pelo suele producirse a los 2-3 meses y continúa durante la duración de la quimioterapia. Es posible que se conserve una fracción del pelo que estaba en fase telógena en el momento del tratamiento. Tras la interrupción de la quimioterapia, a la gran mayoría de los pacientes les vuelve a crecer el pelo de forma natural en el plazo de 1-3 meses.
- La gravedad o el grado de alopecia depende de varios factores, como el agente o agentes específicos utilizados, la dosis de quimioterapia, la duración del tratamiento y la semivida sérica del fármaco. En general, la AIQ es más grave en los pacientes que reciben regímenes con múltiples fármacos.⁵ Además, la administración intravenosa de quimioterapia suele ser más perjudicial que la administración oral a una dosis equivalente.
- La pérdida de pelo causada por la quimioterapia es casi siempre reversible, aunque se han descrito casos de alopecia permanente tras el tratamiento con ciclofosfamida y busulfán antes del trasplante de médula ósea.^{6,7} Más recientemente, se han descrito casos de alopecia grave e irreversible tras la quimioterapia con taxanos en pacientes con cáncer de mama.^{8,9} Aunque lo habitual es que el pelo vuelva a crecer, se debe aconsejar a los pacientes que el crecimiento es impredecible y que el grosor, el color o la textura de su nuevo cabello pueden ser diferentes.^{10,11}
- **Prevención y tratamiento de la AIQ:** hasta ahora, el éxito en la prevención y el tratamiento de la AIQ ha sido limitado. El uso de un pañuelo o una peluca parece ser la mejor práctica adoptada por los pacientes. En las últimas décadas, se ha investigado el uso de métodos de enfriamiento del cuero cabelludo para intentar disminuir la gravedad de la alopecia.^{12,13} La hipótesis es que el enfriamiento del cuero cabelludo previene la alopecia relacionada con la quimioterapia al limitar el flujo sanguíneo a los folículos pilosos durante el tratamiento antineoplásico, disminuyendo así la exposición a la quimioterapia. También se supone que disminuye la tasa metabólica de los folículos pilosos, lo que puede ayudar a reducir su susceptibilidad a los efectos citotóxicos de la quimioterapia. La principal preocupación que había limitado el uso de la hipotermia del cuero cabelludo era el riesgo de micrometástasis en el cuero cabelludo y, por lo general, se aconseja no utilizar la hipotermia del cuero cabelludo en pacientes con células malignas circulantes, como leucemia o linfoma, que reciban quimioterapia con intención curativa.¹⁴ Más

recientemente, dos estudios prospectivos de sistemas de enfriamiento del cuero cabelludo han aportado evidencia que apoya la eficacia y la seguridad del enfriamiento del cuero cabelludo en la prevención de la AIQ, lo que ha llevado a la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense a aprobar dos dispositivos de enfriamiento del cuero cabelludo para prevenir la alopecia relacionada con la quimioterapia en pacientes con tumores malignos sólidos.^{15,16} En ambos estudios, las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento con taxanos fueron aleatorizadas para recibir enfriamiento del cuero cabelludo o placebo; el enfriamiento del cuero cabelludo se asoció con la prevención de la pérdida importante de cabello en alrededor del 50% de las pacientes. El perfil de efectos adversos de los dispositivos de enfriamiento del cuero cabelludo incluye molestias, cefalea, dolor en el cuero cabelludo y escalofríos, pero en general son tolerables para la mayoría de los pacientes, como se ha observado en los ensayos clínicos.

- **Intervenciones farmacológicas:** se han probado múltiples intervenciones farmacológicas para la prevención de la AIQ, como el minoxidil, el bimatoprost y el calcitriol. Se ha demostrado que el minoxidil disminuye la duración de la AIQ y puede resultar beneficioso en algunos pacientes.^{17,18} Se necesitan más investigaciones para determinar las mejoras importantes con el uso de agentes farmacológicos para el tratamiento de la AIQ.

Reacciones de hipersensibilidad

Prácticamente todos los fármacos quimioterapéuticos pueden causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad cutánea suelen ser poco frecuentes y solo se han documentado en alrededor del 5% de los pacientes.¹⁹ Algunos agentes quimioterapéuticos, como la L-asparaginasa, el paclitaxel y la mitomicina C, presentan una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad y pueden ser lo suficientemente graves como para causar toxicidad limitante de la dosis.²⁰ En la [tabla 9.2](#) se muestran los agentes quimioterapéuticos asociados a reacciones de hipersensibilidad.

TABLA 9.2 ■ Agentes quimioterapéuticos frecuentes asociados a reacciones de hipersensibilidad

Fármaco	Reacción de hipersensibilidad
L-Asparaginasa	Tipo I
Bleomicina	Tipo I
Carboplatino	Tipo I
Ciclofosfamida	Tipo I
Cisplatino	Tipo I, II
Citarabina	Tipo I
Clorambucilo	Tipo I, II
Dacarbazina	Tipo I
Daunorubicina	Tipo I
Docetaxel	Tipo I
Doxorubicina	Tipo I
Etopósido	Tipo I, III
5-Fluorouracilo	Tipo I
Ifosfamida	Tipo I
Mecloretamina (tópica)	Tipo IV
Metotrexato	Tipo I, III
Mitomicina	Tipo I, III, IV
Paclitaxel	Tipo I
Procarbazina	Tipo III

- **Presentación clínica y tratamiento:** las reacciones de hipersensibilidad suelen estar inmuno-mediadas y se han dividido en reacciones de tipo I, II, III y IV. Se cree que la mayoría de las reacciones a la quimioterapia son de tipo I, mediadas por la inmunoglobulina E. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con reacciones de hipersensibilidad de tipo I pueden presentar una reacción local de eritema o prurito que puede derivar o no en una reacción anafiláctica sistémica potencialmente mortal. Este tipo de reacción se produce con mayor frecuencia en la hora siguiente a la administración de la quimioterapia, pero puede ocurrir hasta 24 horas después de la exposición.²⁰ Los pacientes también pueden referir náuseas, opresión torácica, dificultad respiratoria, urticaria o exantema y, a veces, estrías eritematosas a lo largo de la vena afectada. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, por el contrario, están mediadas por la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo circulantes y son reacciones farmacológicas retardadas. Se ha observado que la L-asparaginasa y la procarbazona causan reacciones urticariales a través de un patrón de reacción mediado por el tipo III.²¹ La dermatitis alérgica de contacto es una conocida reacción de tipo IV mediada por células. La mecloretamina es una de las principales causas de reacciones de hipersensibilidad de tipo IV.²² En el caso del paclitaxel y otros agentes quimioterapéuticos, el diluyente o disolvente utilizado para mejorar la estabilidad o solubilidad del fármaco para su administración intravenosa puede ser el responsable de la reacción de hipersensibilidad más que el propio fármaco.²³ Estas reacciones son previsibles y suele requerirse una profilaxis estándar con corticoides, antagonistas H2 y antihistamínicos.²⁴
- **Pruebas cutáneas:** debe realizarse una prueba cutánea intradérmica antes de la administración inicial de algunos fármacos quimioterapéuticos, como la bleomicina o la asparaginasa, porque con estos agentes se observan a menudo reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que una reacción negativa en la prueba cutánea no excluye la posibilidad de desarrollar una reacción de hipersensibilidad. Si las reacciones se producen con suficiente frecuencia, el agente puede requerir una profilaxis rutinaria utilizando antihistamínicos H1, antihistamínicos H2 y corticoides sistémicos.
- **Continuación o interrupción del tratamiento:** una vez identificada una reacción de hipersensibilidad, se plantea la cuestión de la continuación y finalización del tratamiento. En las reacciones leves, se puede considerar la readministración reduciendo el ritmo de infusión y utilizando una terapia de premedicación. Si se dispone de agentes alternativos de igual eficacia y sin reacción cruzada, deben utilizarse. Por ejemplo, se ha demostrado que la sustitución del carboplatino por el cisplatino permite una continuación eficaz de la quimioterapia con platino después de que las pruebas cutáneas intradérmicas provocaran reacciones positivas y negativas al carboplatino y al cisplatino, respectivamente.^{25,26}

Eritema acral

El eritema acral, eritrodisestesia palmoplantar (EPP) o síndrome mano-pie es un acontecimiento adverso causado por muchos agentes quimioterapéuticos clásicos y terapias moleculares dirigidas. La doxorubicina, la capecitabina, la citarabina, el docetaxel y el 5-fluorouracilo son los agentes implicados con más frecuencia.²⁷⁻³⁰ La doxorubicina liposomal también se ha asociado con EPP y hasta el 48% de los pacientes que reciben el fármaco pueden verse afectados.³¹ Se ha descrito que este síndrome se desarrolla con más frecuencia en pacientes cuando estos agentes se administran como infusiones continuas en comparación con la administración como infusiones en bolo. Otros fármacos que causan eritema acral son la bleomicina, el cisplatino, la ciclofosfamida, el etopósido, la gemcitabina, la fludarabina, la idarubicina, el metotrexato, el paclitaxel y la vinorelbina.³²⁻³⁶ En la [tabla 9.3](#) se muestran los agentes quimioterapéuticos asociados con más frecuencia con el eritema acral. La frecuencia varía entre el 6 y el 42% de los pacientes, y ocurre casi exclusivamente en adultos, pero también puede producirse en niños que reciben terapia con dosis altas de metotrexato.³⁷

- **Fisiopatología:** se ha propuesto que la fisiopatología del eritema acral está relacionada con los pequeños capilares palmoplantares que se rompen debido a la importante exposición a la fricción y al traumatismo por la marcha o el uso, lo que da lugar a una reacción inflamatoria. La EPP

TABLA 9.3 ■ Fármacos de quimioterapia asociados con más frecuencia con el eritema acral

Tipo	Fármaco
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Melfalán Tiotepa
Alcaloides de la vinca	Vincristina Vinblastina
Antimetabolitos	5-Fluorouracilo Capecitabina Metotrexato Citarabina Hidroxiurea Mercaptopurina
Antraciclina	Daunorubicina Doxorubicina (incluida la doxorubicina liposomal) Idarubicina
Compuestos de platino	Cisplatino
Taxanos	Docetaxel Paclitaxel
Otros inhibidores mitóticos	Bleomicina Etopósido Mitomicina

parece que es dependiente de la dosis y tanto la concentración máxima del fármaco como la dosis acumulada se correlacionan con la aparición y la gravedad. Las lesiones pueden desarrollarse entre 1 y 90 días después de la quimioterapia, y la aparición de los síntomas suele producirse entre 2 y 3 semanas después del inicio del fármaco.³⁸

- **Presentación clínica:** el paciente suele referir una sensación de hormigueo, entumecimiento o quemazón en las palmas y las plantas tras el inicio de la quimioterapia, seguida de una intensa sensibilidad y/o prurito y tumefacción. Después, se desarrollan placas rojas discretas en las eminencias tenar e hipotenar y en las almohadillas de grasa distales, que pueden extenderse al dorso de las manos y los pies (fig. 9.1).³⁹ Puede aparecer un eritema periungueal y bandas eritematosas sobre las superficies articulares. En casos graves, puede ir seguido de la formación de vesículas descamativas o ampollas.⁴⁰ Las palmas suelen estar más afectadas que los pies y pueden ser la única localización del síndrome en algunos casos. La reepitelización puede ocurrir como parte del proceso de curación, tras la retirada del agente causante.
- **Diagnóstico diferencial:** la enfermedad injerto contra huésped temprana de las manos y los pies debe considerarse en el diagnóstico diferencial y, a veces, es difícil de distinguir, especialmente en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea. Las biopsias seriadas realizadas con un intervalo de 3-5 días pueden ayudar a diferenciar los dos trastornos, lo que permite un tratamiento adecuado.
- **Tratamiento:** el tratamiento del eritema acral es, en gran medida, sintomático, con reducción de las dosis de fármacos cuando sea apropiado. La administración de analgésicos, la elevación de las extremidades y el enfriamiento regional con bolsas de hielo pueden ayudar a aliviar los síntomas. La inmersión en frío de las manos y los pies también puede reducir la gravedad del síndrome, supuestamente como consecuencia de la vasoconstricción que provoca una menor concentración máxima del fármaco en las extremidades.⁴¹ El uso de emolientes, cremas que contengan lanolina o urea, o guantes protectores también puede ser útil en la prevención y el tratamiento del eritema acral.⁴² Se ha descrito que el uso de piridoxina y corticoides es beneficioso de forma anecdótica para aliviar la disestesia asociada.⁴³⁻⁴⁵ Se debe animar a los pacientes a que notifiquen todos los signos de EPP, ya que el reconocimiento y la intervención tempranos son esenciales. Además, se



Fig. 9.1 Síndrome mano-pie secundario al 5-fluorouracilo en una paciente con cáncer de mama. (Tomado de Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71[4]:787–794.)

debe aconsejar a los pacientes que eviten actividades que puedan aumentar la presión en las plantas y las palmas.⁴⁶ Algunos pacientes pueden reanudar su régimen de quimioterapia tras la mejora de los síntomas, potencialmente con una reducción de la dosis de quimioterapia. El eritema acral no suele tener efectos a largo plazo.

Extravasación

La extravasación es el escape de un fármaco quimioterapéutico desde un vaso sanguíneo hasta los tejidos circundantes, ya sea por fuga o por infiltración directa, lo que causa una lesión importante de la piel.⁴⁷ La incidencia real de la extravasación de la quimioterapia varía en gran medida, debido a la subestimación, pero se estima que su prevalencia es del 0,1-6%, con una frecuencia mayor en los niños.⁴⁸ La gravedad de la lesión tisular depende del agente quimioterapéutico utilizado y de la concentración del fármaco administrado.⁴⁹ Los agentes citotóxicos pueden clasificarse en función de su potencial de toxicidad local como irritantes o vesicantes.

- **Irritantes:** un irritante se define como un agente que produce una reacción inflamatoria local, dolor, sensación de opresión o flebitis, en el lugar de la inyección o a lo largo de la vena.⁵⁰ Los signos y síntomas clínicos consisten en esclerosis local e hiperpigmentación, así como quemazón, calor, eritema y sensibilidad en la zona extravasada. La necrosis es rara. Estos síntomas suelen ser breves y autolimitados, y la mayoría se resuelve sin secuelas duraderas.²¹ Los fármacos más asociados con más frecuencia a esta complicación son la bleomicina, el carboplatino, el docetaxel, el etopósido, el topotecán y el dexrazoxano.⁵¹
- **Vesicantes:** los vesicantes son agentes quimioterapéuticos que pueden causar una lesión tisular más grave y duradera, incluida la capacidad de inducir necrosis tisular. Varios agentes quimioterapéuticos, como la actinomicina D, la daunorubicina, la doxorubicina, la mitomicina C, los alcaloides de la vinca, el cisplatino y el paclitaxel se clasifican como vesicantes.⁵¹ Las manifestaciones iniciales suelen ser sutiles y el efecto completo de la lesión por extravasación puede retrasarse de



Fig. 9.2 Necrosis cutánea de espesor completo que apareció 48 horas después de la extravasación de quimioterapia. (Tomado de Goutos I, Cogswell LK, Giele H. Extravasation injuries: a review. *J Hand Surg Eur.* 2014;39:808–818.)

varios días a semanas.⁵² Los signos y síntomas iniciales pueden parecerse a los de una lesión por extravasación de irritante, con ardor local, eritema leve, prurito y tumefacción. Una modificación del ritmo de infusión o el cese del retorno sanguíneo al realizar una aspiración son indicaciones adicionales de una posible lesión por extravasación.⁵³ En un plazo de 2-3 días, puede aparecer un aumento del eritema, dolor, induración, descamación seca o formación de ampollas. Si la cantidad de material extravasado es pequeña, estos síntomas pueden desaparecer en las semanas siguientes.⁵⁴ Si la extravasación es importante, puede aparecer necrosis, formación de escaras y ulceración con bordes elevados, rojos y dolorosos, y una base amarilla necrótica (fig. 9.2). Se ha estimado en los estudios que alrededor de una tercera parte de las lesiones por extravasación de vesicante pueden evolucionar finalmente hacia la ulceración tisular.⁵⁵ La ulceración después de la extravasación de vesicante suele estar marcada por un retraso de la cicatrización. En los casos graves, la necrosis puede afectar a los tejidos subyacentes, como los tendones, los nervios y los vasos, con la posibilidad de complicaciones graves, como síndromes de compresión nerviosa, contracturas, rigidez articular permanente y distrofias simpáticas residuales.⁵⁰ Otras manifestaciones poco frecuentes son la celulitis, la formación de abscesos y el carcinoma epidermoide.^{54,56}

- **Evaluación y tratamiento:** la lesión por extravasación debe sospecharse en cualquier paciente con tumefacción, eritema o dolor persistentes, y es necesario reconocer y tratar rápidamente esta lesión para prevenir el desarrollo de complicaciones tardías. La evidencia de una lesión por extravasación requiere la interrupción inmediata de la infusión. Se debe aspirar el sitio para eliminar el fármaco residual antes de retirar el catéter intravenoso.⁵⁴ Además, deben realizarse intentos de aspiración del agente extravasado en el tejido circundante para limitar la extensión de la lesión tisular. La elevación de la extremidad afectada y la aplicación local de compresas calientes o frías han demostrado ser útiles para limitar la extensión de la lesión tisular.⁵⁷ Se cree que la aplicación de compresas calientes provoca una vasodilatación local, lo que permite la dilución del fármaco extravasado. Por el contrario, las compresas frías pueden provocar una mayor degradación de los metabolitos tóxicos mediante la vasoconstricción y la localización del fármaco, además de reducir la inflamación local y proporcionar alivio del dolor. En caso de extravasación de alcaloides de la vinca, debe aplicarse calor en el lugar afectado. No deben aplicarse compresas frías porque se ha comprobado que el frío aumenta la ulceración tras la extravasación de alcaloides de la vinca en modelos animales.⁵⁸
- **Antídotos:** muchos estudios han investigado la utilidad de los antídotos de diferentes agentes quimioterapéuticos para la prevención de la necrosis y la ulceración en el lugar de la extravasación.⁵⁹ Entre ellos se encuentran el dimetilsulfóxido tópico para la extravasación de antraciclinas, la hialuronidasa para la extravasación de alcaloides de la vinca y etopósido, y el tiosulfato sódico para la extravasación de mecloretamina, dacarbazina concentrada y cisplatino concentrado.^{58,60-62}

En la actualidad, el clorhidrato de dexrazoxano es un tratamiento aprobado por la FDA para la extravasación de antraciclinas y se ha descrito que produce una actividad importante de curación de heridas.⁶³ Pueden utilizarse dosis altas de esteroides para la extravasación de oxaliplatino, pero están contraindicados para el etopósido y los alcaloides de la vinca, porque los esteroides pueden empeorar la lesión cutánea asociado a estos agentes.

- **Intervención quirúrgica:** en el caso de síntomas locales persistentes o progresivos, debe obtenerse una consulta quirúrgica, ya que el tratamiento de la necrosis tisular no resuelta o del dolor que dura más de 10 días es el desbridamiento quirúrgico. Este procedimiento debe consistir en la escisión amplia de todo el tejido necrótico hasta que se produzca una hemorragia y solo quede tejido sano para la cobertura de la herida. Una vez que la herida esté limpia, puede emplearse la reconstrucción quirúrgica inmediata o diferida, y el injerto de piel.

Hiperpigmentación

La hiperpigmentación de la piel, el pelo, las mucosas y las uñas es otra manifestación cutánea frecuente de la quimioterapia. Puede producirse en varias localizaciones anatómicas y el aumento de la pigmentación puede presentarse de forma local, como en el lugar de infusión del fármaco, o de forma difusa.

- **Mecanismo:** el mecanismo de este efecto adverso no se ha dilucidado por completo, pero se cree que se debe a los efectos tóxicos directos sobre los melanocitos, con estimulación del aumento de la secreción de melanina.⁶⁴
- **Patrones de hiperpigmentación:** se han descrito varios patrones de hiperpigmentación en asociación con diferentes agentes quimioterapéuticos (tabla 9.4).
- **Hiperpigmentación irregular:** tras el uso de 5-fluorouracilo, se observa una hiperpigmentación cutánea irregular y parcheada. La ciclofosfamida puede asociarse al desarrollo de hiperpigmentación generalizada de la cara y las extremidades⁶⁵ y a la pigmentación de las uñas.⁶⁶
- **Hiperpigmentación supravascular:** el docetaxel induce una hiperpigmentación supravascular en serpentina peculiar, posiblemente como resultado de una hiperpigmentación postinflamatoria sobre la vena por la que se infunde.^{67,68} A diferencia de la tromboflebitis formadora de coágulos, la hiperpigmentación supravascular se caracteriza por vasos subyacentes permeables. Otros agentes quimioterapéuticos, como el 5-fluorouracilo, la vinorelbina y la fotemustina, también se han asociado al desarrollo de hiperpigmentación supravascular en serpentina.^{69,70}
- **Hiperpigmentación ungueal:** se ha observado hiperpigmentación ungueal en forma de melanoquiia longitudinal, transversal o difusa con el uso de hidroxiurea.^{71,72} Las antraciclinas también se han asociado con la hiperpigmentación ungueal en un patrón difuso de bandas transversales,⁷³ y en la hiperpigmentación mucocutánea.⁷⁴
- **Hiperpigmentación flagelada:** quizás el patrón más específico, la hiperpigmentación *flagelada*, que se acompaña de un prurito intenso, es inducida por la bleomicina (fig. 9.3).^{75,76} Las áreas más comunes de pigmentación son los puntos de presión como los dedos, los codos o las rodillas, aunque también se observa una hiperpigmentación generalizada. Se han descrito bandas transversales y estrías lineales en las uñas con bleomicina. En los pacientes que reciben busulfán se observa un oscurecimiento más difuso de la piel que puede parecerse a la enfermedad de Addison y que se denomina informalmente *bronceado por busulfán*.⁷⁷
- **Otras formas de hiperpigmentación:** el metotrexato administrado semanalmente puede causar el *signo de la bandera*, en el que bandas hiperpigmentadas se alternan con el color normal del pelo del paciente.⁷⁸ Otros fármacos que pueden causar diferentes patrones de hiperpigmentación son el cisplatino, la ifosfamida, la mitramicina, el etopósido, el paclitaxel y los alcaloides de la vinca.⁷⁹⁻⁸²
- **Tratamiento y resolución:** aunque la hiperpigmentación puede ser psicológicamente angustiante para algunos pacientes, comienza a desaparecer lentamente durante varios meses tras la interrupción del fármaco quimioterapéutico. Por lo general, no se requiere ninguna intervención adicional tras la aparición de la hiperpigmentación y la administración de los regímenes de quimioterapia no debería verse afectada. Se ha descrito que la hiperpigmentación asociada al 5-fluorouracilo

TABLA 9.4 ■ Agentes quimioterapéuticos asociados a hiperpigmentación

Fármaco	Presentación	Evolución
Agentes alquilantes		
Busulfán	Hiperpigmentación generalizada de color marrón u oscuro; puede parecerse a la enfermedad de Addison	Puede desaparecer o persistir tras la interrupción del fármaco
Ciclofosfamida	Hiperpigmentación cutánea generalizada o afectación parcheada de las uñas (transversal, longitudinal o difusa), palmas/plantas o dientes; Raras bandas de pigmentación permanente del margen gingival	Desaparece después de 6 meses a 1 año tras la interrupción del fármaco
Ifosfamida	Cambios de pigmentación en las superficies acrales, como las superficies dorsales y plantares de las manos y los pies, y las superficies extensoras de los dedos de los pies y de las manos	Evolución variable: la hiperpigmentación puede desaparecer a pesar de la continuación del tratamiento o puede persistir a pesar de su interrupción
Cisplatino	Hiperpigmentación localizada; hiperpigmentación en sitios de presión, como codos, rodillas, cuello, sitios de traumatismos	Se cree que es permanente, pero puede disminuir de intensidad con el tiempo
Antimetabolitos		
5-Fluorouracilo	Hiperpigmentación en zonas subexpuestas Hiperpigmentación supravenosa en serpentina después de transfusiones repetidas; estrías marrones hiperpigmentadas, en serpentina, en la espalda y las nalgas; pigmentación acral; bandas transversales en las uñas	Reacción inmediata tras la exposición al sol; la hiperpigmentación puede persistir durante algunos meses; no hay reaparición de las lesiones con el tratamiento continuado
Metotrexato (MTX)	Bandas horizontales en el pelo (signo de la bandera)	Se corresponde con la terapia semanal de MTX; el pelo normal reaparece durante los intervalos sin fármacos
Antibióticos antitumorales		
Bleomicina	Hiperpigmentación flagelada: estrías lineales en forma de banda, o flageladas, asociadas a traumatismos leves	La pigmentación desaparece poco después de interrumpir el tratamiento, pero puede persistir hasta 6 meses
Dactinomicina	Hiperpigmentación difusa o, a veces, intertriginosa, inducida por un traumatismo	Se resuelve pocos meses después de suspender el tratamiento
Daunorubicina	Hiperpigmentación difusa; bandas pigmentadas transversales en las uñas; pigmentación policíclica del cuero cabelludo (poco frecuente)	Desaparece completamente tras 6-8 semanas de interrupción del tratamiento. La hiperpigmentación puede reaparecer después de volver a tomar el medicamento
Doxorubicina	Hiperpigmentación localizada de las uñas, las palmas y las plantas, el dorso de las manos, la cara y los pliegues interfalángicos y palmares; pigmentación azul-grisácea difusa (menos frecuente); bandas horizontales o longitudinales en las uñas	Se resuelve tras la interrupción del fármaco
Mitramicina	Hiperpigmentación facial postinflamatoria después de rubefacción y edema facial	Se aclara gradualmente con una leve descamación
Inhibidores mitóticos		
Paclitaxel	Hiperpigmentación reticulada localizada	La pigmentación se desvanece después de 2 a 3 meses de suspender la terapia
Docetaxel	Hiperpigmentación supravenosa en serpentina	Se resuelve después de unos meses de suspensión del fármaco
Etopósido	Hiperpigmentación en zonas ocluidas	
Agentes diversos		
Hidroxiurea	Hiperpigmentación generalizada; bandas longitudinales en las uñas (menos frecuente); hiperpigmentación macular de la lengua y la mucosa bucal	
Vinorelbina	Hiperpigmentación supravenosa en serpentina	



Fig. 9.3 Hiperpigmentación flagelada por bleomicina. (Tomado de Huang V, Anadkat M. Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatol Ther.* 2011;24[4]:401–410.)

se resuelve después de 2-3 meses tras la finalización del tratamiento.⁸² Se espera que la hiperpigmentación postinflamatoria se resuelva a lo largo de unos meses o años. Se puede aconsejar a los pacientes que eviten el sol y se protejan de la luz con protectores solares para minimizar la progresión de la pigmentación. Los retinoides tópicos a veces pueden ser beneficiosos para estimular el recambio rápido de los queratinocitos, con la consiguiente pérdida de melanina. La hiperpigmentación supravenosa se resuelve con el tiempo, pero puede inducir una reactivación con tratamientos repetidos. Por lo general, no se requiere ninguna intervención y los agentes blanqueadores tópicos, como la hidroquinona, pueden no aportar ningún beneficio importante. En el caso de la hiperpigmentación ungueal, se observa que el patrón de pigmentación se resuelve con el crecimiento de las uñas al cabo de unos meses.

Fotosensibilidad

Los pacientes que reciben quimioterapia pueden presentar un aumento de la sensibilidad a la exposición solar, tras una exposición intencionada o no a los rayos ultravioleta (UV). La mayoría de estas reacciones de fotosensibilidad se parecen a una quemadura solar exagerada, con signos de eritema, edema, prurito y/o dolor en el lugar de la exposición. En los casos más graves, puede producirse descamación superficial y, ocasionalmente, formación de ampollas. Puede observarse una hiperpigmentación posterior tras la desaparición de las erupciones.

Las erupciones fotosensibles pueden desencadenarse por varios agentes quimioterapéuticos. La fototoxicidad causada por la dacarbazina, la doxorubicina, el fluorouracilo (sistémico y tópico), el tegafur y la vinblastina está bien documentada.^{83,84}

- El **fluorouracilo** puede provocar un aumento de las quemaduras solares, hiperpigmentación foto-distribuida y lupus eritematoso cutáneo subagudo.^{85,86}
- El **tegafur**, un derivado del fluorouracilo, puede causar erupciones liquenoides y eczemasas fotodistribuidas.⁸⁷

- La **capecitabina** está implicada como causa de una erupción liquenoide fotodistribuida, aunque se considera menos fotosensibilizante que el fluorouracilo y puede utilizarse como alternativa para los pacientes que no pueden tolerar el fluorouracilo debido a la fotosensibilidad.⁸⁸
- Se ha implicado al **paclitaxel** como causante de eritema multiforme fotodistribuido, fotooncólisis y niveles elevados de protoporfirina.⁸⁹
- Se ha descrito que la **hidroxiurea** provoca una reacción granulomatosa fotodistribuida.⁹⁰
- **Diagnóstico:** el diagnóstico de fotosensibilidad se ve favorecido cuando las erupciones se observan principalmente en zonas fotoexpuestas, como la cara, la parte posterior del cuello, la «V» anterior del tórax (región medial superior), el dorso de los brazos y las porciones anteriores de las piernas, con una demarcación nítida entre los lugares implicados y los no implicados. Sin embargo, en caso de duda, también se pueden realizar pruebas de diagnóstico como el fototest, el fotoparche, la reexposición clínica o el fototest de reexposición.
- **Tratamiento:** el tratamiento consiste en la interrupción del agente quimioterapéutico y la evitación total de la luz solar directa durante, al menos, 2 semanas. Se debe aconsejar a los pacientes que reciben los fármacos mencionados que eviten la exposición a la luz solar y que utilicen protectores solares de amplio espectro con protección contra los rayos UVA y UVB. Otras medidas que pueden ser útiles en el tratamiento de las erupciones son las compresas frías, los antihistamínicos sistémicos, los corticoides tópicos o sistémicos y los inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolimus, pimecrolimus), dependiendo de la gravedad de las erupciones. Por ello, el tratamiento de la erupción debe iniciarse rápidamente.
- **Porfirinas:** las porfirinas son agentes fotosensibilizantes utilizados para la terapia fotodinámica en el tratamiento de tumores sólidos. Los pacientes que reciben tratamiento con porfirinas corren un gran riesgo de fototoxicidad, incluso después de tomar precauciones para evitar la exposición a los rayos UV, incluidas las luces brillantes. Además, la fotosensibilidad debida a las porfirinas es más prolongada y puede durar hasta 6 semanas tras la interrupción del tratamiento.
- **Fotooncólisis:** las uñas pueden verse afectadas por la exposición a la luz ultravioleta en un proceso denominado *fotooncólisis* en el que el tercio distal de la placa ungueal se separa del lecho ungueal. Este efecto se ha descrito con el uso de mercaptopurina.⁹¹

Recuerdo de radiación

El recuerdo de radiación (dermatitis por radiación) se refiere al fenómeno en el que el inicio de la quimioterapia causa una reacción inflamatoria limitada a las zonas previamente irradiadas. La reacción puede ser cutánea (más frecuente) o sistémica. Los órganos afectados pueden ser la piel y las mucosas, el corazón, los pulmones, el esófago, el tracto gastrointestinal, la vejiga y el sistema nervioso central. La incidencia exacta del recuerdo de radiación no está bien documentada; sin embargo, se estima que afecta al 2-12% de los pacientes que reciben quimioterapia después de la radioterapia.^{92,93}

- **Agentes implicados:** los culpables clásicos que se asocian al recuerdo de radiación son la doxorubicina⁹⁴ y la dactinomicina,⁹⁵ sin embargo, se ha documentado la dermatitis de recuerdo tras el uso de varios agentes quimioterapéuticos, como la dacarbazina, el paclitaxel, el docetaxel, el pemetrexed y el metotrexato (tabla 9.5).⁹⁶⁻⁹⁹
- **Presentación:** la dermatitis por recuerdo de radiación puede aparecer desde 8 días hasta incluso 15 años después de la radioterapia, y los síntomas pueden manifestarse entre horas y días después de la administración de quimioterapia.^{93,100} Con la administración intravenosa, los síntomas pueden precipitarse durante o inmediatamente después de la primera dosis de administración del fármaco. En cambio, el recuerdo de radiación puede no hacerse evidente hasta meses o años después de la administración oral del agente quimioterapéutico.¹⁰¹ Las reacciones leves se suelen caracterizar por un eritema indoloro o doloroso. Pueden aparecer o no descamación, edema o prurito similares a los de las quemaduras de primer grado. Las reacciones graves se asocian a ampollas dolorosas, necrosis o ulceración.¹⁰¹ La piel circundante parece normal, sin eritema ni sensibilidad. La gravedad de la reacción parece asociarse al intervalo entre la radioterapia y el inicio

TABLA 9.5 ■ Agentes quimioterapéuticos implicados en el fenómeno de recuerdo de radiación

Tipo	Medicamento
Alcaloides de la vinca	Vinblastina
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Melfalán
Antimetabolitos	5-Fluorouracilo Citarabina Gemcitabina Hidroxiurea
Antraciclina	Daunorubicina Doxorubicina
Taxanos	Docetaxel Paclitaxel
Otros inhibidores mitóticos	Bleomicina Etopósido Mitomicina

de la quimioterapia, de modo que los intervalos de tiempo más cortos dan lugar a reacciones más graves.¹⁰² El uso previo de dosis más altas de radiación también parece correlacionarse con una mayor gravedad de la dermatitis de recuerdo.

- **Mecanismo:** el mecanismo exacto de la reacción continúa siendo desconocido, pero puede estar relacionado con la alteración de las vías inflamatorias. La radiación puede reducir el umbral de respuesta inflamatoria, mientras que la quimioterapia puede aumentar la producción de citocinas inflamatorias, lo que provoca reacciones graves.⁹²
- **Manejo:** el manejo suele ser de soporte y los casos leves de dermatitis suelen desaparecer sin tratamiento. Las compresas frías o de hielo y las pomadas pueden aliviar los síntomas. Los corticoides tópicos o sistémicos pueden mejorar considerablemente los síntomas de la dermatitis, lo que puede permitir la continuación de la quimioterapia. En los casos graves, el agente quimioterapéutico debe suspenderse mientras la piel se recupera de la reacción. La curación de las úlceras necróticas inducidas por la radiación es lenta. Aunque el recuerdo de radiación mejorará una vez que se interrumpa el agente causante, una reexposición al mismo fármaco puede inducir una reparación de los síntomas; por tanto, no se recomienda volver a administrar el agente quimioterapéutico a menos que sea absolutamente necesario.⁹²

Alteraciones ungueales

Las alteraciones ungueales suelen observarse con la misma frecuencia que otros efectos secundarios mucocutáneos con la administración de muchos agentes quimioterapéuticos. El epitelio de la matriz ungueal está formado por células de rápida proliferación que se diferencian para generar la placa ungueal y es muy sensible a los efectos citotóxicos de la quimioterapia.¹⁰³ La lesión de la matriz ungueal causada por la quimioterapia da lugar a una producción defectuosa de la placa ungueal, lo que provoca cambios estructurales en dicha placa.¹⁰³ La gravedad de las alteraciones ungueales es muy variable. Pueden oscilar desde problemas estéticos, como la hiperpigmentación o las crestas de la placa ungueal, hasta alteraciones graves, como la onicólisis, la paroniquia aguda y la onicomadesis. Las consecuencias más graves son el dolor, que puede afectar a las actividades de la vida diaria, y la infección secundaria.

- **Agentes implicados:** los taxanos y las antraciclina son los fármacos implicados con más frecuencia en las toxicidades ungueales inducidas por la quimioterapia.¹⁰³ Se ha estimado en un estudio reciente que la incidencia de todos los grados de alteraciones ungueales inducidas por taxanos fue del 43,7% con paclitaxel y del 34,9% con docetaxel.¹⁰⁴ Otros fármacos conocidos por inducir diversas toxicidades ungueales son el 5-fluorouracilo, la capecitabina, la citarabina, la hidroxiurea

TABLA 9.6 ■ Agentes quimioterapéuticos asociados a toxicidad ungueal

Tipo	Fármaco	Presentación
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Líneas de Beau, onicodistrofia
Antimetabolitos	5-Fluorouracilo	Onicólisis
	Capecitabina	Onicólisis
	Citarabina	Líneas de Mees
		Onicodistrofia
Antraciclinas	Daunorubicina	Líneas de Mees
	Doxorubicina	Líneas de Beau, onicólisis
Taxanos	Docetaxel	Líneas de Beau, onicólisis, supuración subungueal, hemorragia subungueal
	Paclitaxel	Onicólisis
Otros inhibidores mitóticos	Bleomicina	Líneas de Beau, pérdida y desprendimiento de uñas, onicólisis

y la bleomicina.¹⁰⁵ En la [tabla 9.6](#) se ofrece un resumen de las alteraciones ungueales asociadas a la quimioterapia.

- **Hiperpigmentación ungueal:** la hiperpigmentación ungueal es la toxicidad ungueal inducida por la quimioterapia más frecuente.¹⁰⁶ Se suele producir entre 3 y 8 semanas después del inicio del tratamiento y puede presentarse como bandas longitudinales, horizontales o difusas.²¹ Suele asociarse al uso de doxorubicina, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ y es más frecuente en pacientes que han recibido terapia combinada. Los cambios pigmentarios se observan de forma secundaria a la lesión de los melanocitos de la matriz ungueal por los agentes quimioterapéuticos causantes, que al parecer son independientes de la corticotropina (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y la luz UV.
- **Líneas de Beau:** las líneas de Beau son crestas transversales blancas que aparecen en la uña. Se presentan casi con la misma frecuencia que los cambios pigmentarios. Los surcos se producen por una lesión tóxica de la matriz ungueal y corresponden a ciclos de quimioterapia, normalmente espaciados de 2 a 3 mm.¹¹⁰ Los surcos se desplazan distalmente con el crecimiento de la uña y desaparecen con dicho crecimiento tras la interrupción de la quimioterapia. Se cree que la patogénesis de las crestas transversales es secundaria a una detención transitoria del crecimiento de la placa ungueal tras la exposición a la quimioterapia. El docetaxel, la doxorubicina, la vincristina y la ciclofosfamida se han implicado como agentes causales comunes de las bandas blancas transversales de las uñas.¹¹¹
- **Onicomadesis:** si se produce una inhibición completa del crecimiento ungueal durante unas 2 semanas, se produce una interrupción de la continuidad entre la uña y el lecho ungueal y, en última instancia, una onicomadesis. Esto se observa con el uso de taxanos¹¹² y capecitabina.^{113,114}
- **Onicólisis:** la onicólisis es el desprendimiento distal de la placa ungueal respecto al lecho ungueal.¹¹⁵ Las zonas de separación tienen un aspecto blanco o amarillo debido al aire que hay debajo de la uña ([fig. 9.4](#)). Suele ocurrir con mayor frecuencia en los dedos gordos del pie. Se ha asociado al uso de mitoxantrona, 5-fluorouracilo, doxorubicina y paclitaxel.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Tanto el docetaxel como el paclitaxel pueden causar onicólisis dolorosa o supurativa.¹¹⁹
- **Diagnóstico diferencial:** las alteraciones ungueales asociadas a la quimioterapia aparecen varias semanas después de la administración del fármaco, debido al lento crecimiento de la placa ungueal¹¹⁷ y a veces pueden confundirse con la tiña ungueal. La anamnesis de la administración de quimioterapia suele establecer el diagnóstico correcto, pero el análisis de los recortes ungueales para detectar la presencia de hidróxido de potasio, o el análisis mediante cultivo de hongos o tinción con ácido peryódico de Schiff, puede ayudar a descartar otros trastornos ungueales comunes.



Fig. 9.4 Onicólisis inducida por taxanos. (Tomado de Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71[4]:787–794.)

- **Tratamiento:** no existe ningún tratamiento óptimo establecido para las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia. Estas alteraciones suelen revertirse a los pocos meses de interrumpir la quimioterapia. No hay recomendaciones para la prevención de las alteraciones ungueales. Se debe educar a los pacientes sobre las posibles toxicidades ungueales, ya que la ansiedad inducida por las alteraciones en las uñas puede repercutir en la continuación de la quimioterapia y el tratamiento de los pacientes. Deben llevarse a cabo cuidados de los pies y adoptarse medidas de higiene adecuadas para evitar la posibilidad de una infección secundaria. Si aparece dolor, su manejo es un objetivo principal, ya que las afecciones ungueales pueden ser muy dolorosas. Puede ser necesario administrar antibióticos cuando se considere adecuado en función de los resultados de los cultivos. Se ha propuesto la crioterapia como medio para reducir la incidencia de onicólisis, de forma similar a los sistemas de enfriamiento del cuero cabelludo para la prevención de la alopecia inducida por la quimioterapia, y los resultados de los estudios preliminares han sido alentadores.¹²⁰ Se ha probado previamente el uso de guantes congelados durante la inyección de docetaxel para prevenir las toxicidades ungueales y los resultados demostraron una reducción y un retraso considerables de la toxicidad ungueal, con onicólisis solo en el 11% de los pacientes tratados, frente al 51% de los no tratados.¹²¹

Conclusión

Las toxicidades dermatológicas de la quimioterapia son efectos secundarios frecuentes y angustiantes y, a pesar de su carácter temporal, la morbilidad de las toxicidades dermatológicas continúa siendo un problema central para los pacientes. Antes de iniciar cualquier régimen de quimioterapia, es esencial comentar con el paciente el impacto de los diversos efectos secundarios cutáneos posibles y los enfoques alternativos potenciales, para evitar cualquier interrupción innecesaria de la quimioterapia. Los folletos

para el paciente y las referencias a páginas de internet también pueden ser muy útiles para los pacientes. Si se produce una toxicidad dermatológica, puede ser beneficioso un enfoque multidisciplinario del tratamiento, con interacciones más frecuentes con el médico y remisiones a subespecialistas, ya que puede ayudar a maximizar la eficacia del tratamiento de quimioterapia propuesto.

Bibliografía

1. Paus R. Principles of hair cycle control. *J Dermatol*. 1998;25(12):793–802.
2. Paus RG, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999;341(7):491–497.
3. Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care—a literature study. *Eur J Cancer Care*. 2001;10(3):147–163.
4. Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):e37–e47.
5. Trueb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Ther Lett*. 2010;15(7):5–7.
6. Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. Busulfan concentration in relation to permanent alopecia in recipients of bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):869–871.
7. Tran D, Sinclair RD, Schwarzer AP, Chow CW. Permanent alopecia following chemotherapy and bone marrow transplantation. *Australas J Dermatol*. 2000;41(2):106–108.
8. Prevezas C, Matard B, Pinquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):883–885.
9. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):333–336.
10. Fairlamb DJ. Hair changes following cytotoxic drug induced alopecia. *Postgrad Med J*. 1988;64(757):907.
11. Yun SJ, Kim S-J. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology*. 2007;215(1):36–40.
12. Grevelman EG, Breed WPM. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol*. 2005;16(3):352–358.
13. Mols F, van den Hurk CJ, Vingerhoets AJ, Breed WP. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. *Support Care Cancer*. 2008;17(2):181–189.
14. Forsberg SA. Scalp cooling therapy and cytotoxic treatment. *Lancet*. 2001;357(9262):1134.
15. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(6):596–605.
16. Rugo HS, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 2017;317(6):606–614.
17. Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. *Ann Oncol*. 1994;5(8):769–770.
18. Duvic M, Lemak NA, Valero V, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):74–78.
19. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(5):1027–1035.
20. Weiss RB, Baker Jr JR. Hypersensitivity reactions from antineoplastic agents. *Cancer Metastasis Rev*. 1987;6(3):413–432.
21. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):367–398.
22. Coyle T, Bushunow P, Winfield J, Wright J, Graziano S. Hypersensitivity reactions to procarbazine with mechlorethamine, vincristine, and procarbazine chemotherapy in the treatment of glioma. *Cancer*. 1992;69(10):2532–2540.
23. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1263–1268.
24. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):253–262.
25. Porzio G, Marchetti P, Paris I, Narducci F, Ricevuto E, Ficorella C. Hypersensitivity reaction to carboplatin: successful resolution by replacement with cisplatin. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(4):335–336.
26. Libra M, Sorio R, Buonadonna A, et al. Cisplatin may be a valid alternative approach in ovarian carcinoma with carboplatin hypersensitivity. Report of three cases. *Tumori*. 2003;89(3):311–313.

27. Pirisi M, Soardo G. Chemotherapy-induced acral erythema. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1279.
28. Cetkovska P, Pizinger K, Cetkovský P. High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(5):481–485.
29. Zimmerman GC, Keeling JH, Burris HA, et al. Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):202–206.
30. Janusch M, Fischer M, Marsch WCh, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome—a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):494–499.
31. Lotem M, Hubert A, Lyass O, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1475–1480.
32. Laack E, Mende T, Knuffmann C, Hossfeld DK. Hand-foot syndrome associated with short infusions of combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine. *Ann Oncol.* 2001;12(12):1761–1763.
33. Feizy V, Namazi MR, Barikbin B, Ehsani A. Methotrexate-induced acral erythema with bullous reaction. *Dermatol Online J.* 2003;9(1):14.
34. Portal I, Cardenal F, Garcia-del-Muro X. Etoposide-related acral erythema. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34(2):181.
35. Vakalis D, Ioannides D, Lazaridou E, Mattheou-Vakali G, Teknertzis A. Acral erythema induced by chemotherapy with cisplatin. *Br J Dermatol.* 1998;139(4):750–751.
36. Hoff PM, Valero V, Ibrahim N, Willey J, Hortobagyi GN. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. *Cancer.* 1998;82(5):965–969.
37. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, et al. [Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases.]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(4):281–290.
38. Bastida J. Chemotherapy-induced acral erythema due to Tegafur. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:72–73.
39. Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan TB, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. *Int J Dermatol.* 1997;36(8):593–598.
40. Waltzer JF, Flowers FP. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):43–45.
41. 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(7):557–558.
42. Pendharkar D, Goyal H. Novel and effective management of capecitabine-induced hand-foot syndrome. *J Clin Oncol.* 2004;22(14 suppl):8105.
43. Brown J, Burck K, Black D, Collins C. Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6):1023–1025.
44. Vukelja SJ, Baker WJ, Burris 3rd HA, Keeling JH, Von Hoff D. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with taxotere. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(17):1432–1433.
45. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(8):e72245.
46. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11(3):238–246.
47. Hadaway L. Infiltration and extravasation. *Am J Nurs.* 2007;107(8):64–72.
48. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):87–97.
49. Davis ME, DeSantis D, Klemm K. A flow sheet for follow-up after chemotherapy extravasation. *Oncology Nurs Forum.* 1995;22(6):979–983.
50. Boyle D, Engelking C. Vesicant extravasation: myths and realities. *Oncol Nurs Forum.* 1995;22(1):57–67.
51. Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(4):242–246.
52. Hannon MG, Lee SK. Extravasation injuries. *J Hand Surg Am.* 2011;36(12):2060–2065.
53. Shenaq SM, Abbate E-HA, Friedman JD. Soft-tissue reconstruction following extravasation of chemotherapeutic agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(4):825–846.
54. Rudolph R, Larson DL. Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review. *J Clin Oncol.* 1987;5(7):1116–1126.
55. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol.* 1995;13(11):2851–2855.
56. Picot D, Lauvin R, Hellegouarc'h R. Skin cancer occurring 10 years after the extravasation of doxorubicin. *N Engl J Med.* 1995;332(11):754.

57. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):617–632.
58. Bertelli G. Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug safety*. 1995;12(4):245–255.
59. Dorr R. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev*. 1990;4(1):41–60.
60. Ener R, Meglathery S, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15(6):858–862.
61. McBride A. Management of chemotherapy extravasations. *Oncology*. 2009;34(suppl 9):3–11.
62. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infusion Nurs*. 2009;32(4):203–211.
63. El-Saghir N, Otrock Z, Mufarrrij A, et al. Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing. *Lancet Oncol*. 2004;5(5):320–321.
64. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):367–398.
65. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H, et al. Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):309–312.
66. Srikant M, Van Veen J, Raithatha A, Reilly JT. Cyclophosphamide-induced nail pigmentation. *Br J Haematol*. 2002;117(1):2.
67. Schrijvers D, Van Den Brande J, Vermorken J. Supravenous discoloration of the skin due to docetaxel treatment. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):1069–1070.
68. Das A, Dhiraj Kumar, Swosti Mohanty, et al. Serpentine supravenous hyperpigmentation induced by docetaxel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):434.
69. Chan C-C, Lin S-J. Serpentine supravenous hyperpigmentation. *N Engl J Med*. 2010;363(5):e8.
70. Roach EC, Petekkaya I, Gezgen G, Ünlü O, Altundag K. Serpentine supravenous hyperpigmentation resulting from vinorelbine administration. *Breast J*. 2015;21(3):311–312.
71. Aste N, Fumo G, Contu F, Aste N, Biggio P. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(1):146–147.
72. Hernandez-Martin A, Ros-Forteza S, de Unamuno P. Longitudinal, transverse, and diffuse nail hyperpigmentation induced by hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 2):333–334.
73. Giacobetti R, Esterly NB, Morgan ER. Nail hyperpigmentation secondary to therapy with doxorubicin. *Am J Dis Child*. 1981;135(4):317–318.
74. Rothberg H, Place CH, Shteir O. Adriamycin (NSC-123127) toxicity: unusual melanotic reaction. *Cancer Chemother Rep*. 1974;58(5 Pt 1):749–751.
75. Ibrahim OA, Anderson RR. Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation. *N Engl J Med*. 2010;363(24):e36.
76. Vennepureddy A, Siddique MN, Odaimi M, Terjanian T. Bleomycin-induced flagellate erythema in a patient with Hodgkin's lymphoma—a case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):556–560.
77. Harrold B. Syndrome resembling Addison's disease following prolonged treatment with busulphan. *BMJ*. 1966;1(5485):463.
78. Wheeland RG, Burgdorf WH, Humphrey GB. The flag sign of chemotherapy. *Cancer*. 1983;51(8):1356–1358.
79. Al-Lamki Z, Pearson P, Jaffe N. Localized cisplatin hyperpigmentation induced by pressure. A case report. *Cancer*. 1996;77(8):1578–1581.
80. Teresi ME, Murry DJ, Cornelius AS. Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer*. 1993;71(9):2873–2875.
81. Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):45–63.
82. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2016;26(5):427–443.
83. Serrano G, Aliaga A, Febrer I, Pujol C, Camps C, Godes M. Dacarbazine-induced photosensitivity. *Photodermatol*. 1989;6(3):140–141.
84. Horio T, Murai T, Ikai K. Photosensitivity due to a fluorouracil derivative. *Arch Dermatol*. 1978;114(10):1498–1500.
85. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*. 1962;74:229–236.

86. Almagro BM, Steyls MC, Navarro NL, et al. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with systemic fluorouracil. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):e613–e615.
87. Horio T, Yokoyama M. Tegaful photosensitivity—lichenoid and eczematous types. *Photodermatol*. 1986;3(3):192–193.
88. Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, et al. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol*. 1997;136(5):699–705.
89. Beutler BD, Cohen PR. Nab-paclitaxel-associated photosensitivity: report in a woman with non-small cell lung cancer and review of taxane-related photodermatoses. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(2):121–124.
90. León-Mateos A, Zulaica A, Caeiro JL, et al. Photo-induced granulomatous eruption by hydroxyurea. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007;21(10):1428–1429.
91. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):551–573.
92. Burris 3rd HA, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15(11):1227.
93. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001;59(3):237–245.
94. Haffty BG, Vicini FA, Beitsch P, et al. Timing of chemotherapy after MammoSite radiation therapy system breast brachytherapy: analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1441–1448.
95. Prindaville B, Horii KA, Canty KM. Radiation recall dermatitis secondary to dactinomycin. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):e278–e279.
96. Kennedy R, McAleer J. Radiation recall dermatitis in a patient treated with dacarbazine. *Clin Oncol*. 2001;13(6):470–472.
97. Ge J, Verma V, Hollander A, et al. Pemetrexed-induced radiation recall dermatitis in a patient with lung adenocarcinoma: case report and literature review. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):E1589–E1593.
98. Barlési F, Tummino C, Tasei AM, Astoul P. Unsuccessful rechallenge with pemetrexed after a previous radiation recall dermatitis. *Lung Cancer*. 2006;54(3):423–425.
99. Morkas M, Fleming D, Hahl M. Challenges in oncology: case 2. Radiation recall associated with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):867–869.
100. Burdon J, Bell R, Sullivan J, Henderson M, et al. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. *JAMA*. 1978;239(10):931.
101. Azria D, Magné N, Zouhair A, et al. Radiation recall: a well-recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(7):555–570.
102. D'Angio GJ, Farber S, Maddock CL. Potentiation of X-ray effects by actinomycin D. *Radiology*. 1959;73(2):175–177.
103. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*. 2003;14(2):333–337.
104. Capriotti K, Capriotti JA, Lessin S, et al. The risk of nail changes with taxane chemotherapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):842–845.
105. Gilbar P, Hain A, Peereboom V-M. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15(3):143–155.
106. Reddy PK, Prasad AL, Sumathy TK, Reddy RV. Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Res Dermatol*. 2017;3(1):49–54.
107. Pratt CB, Shanks EC. Hyperpigmentation of nails from doxorubicin. *JAMA*. 1974;228(4):460.
108. Falkson G, Schulz E. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*. 1962;74(6):229–236.
109. Dave S, Thappa DM. Peculiar pattern of nail pigmentation following cyclophosphamide therapy. *Dermatol Online J*. 2003;9(3):14.
110. Llombart-Cussac A, Pivot X, Spielmann M. Docetaxel chemotherapy induces transverse superficial loss of the nail plate. *Arch Dermatol*. 1997;133(11):1466–1467.
111. Chapman S, Cohen PR. Transverse leukonychia in patients receiving cancer chemotherapy. *South Med J*. 1997;90(4):395–398.
112. Woo IS, Shim KH, Kim GY, et al. Nail changes during docetaxel containing combination chemotherapy. *Korean J Intern Med*. 2004;19(2):132.

113. Chen GY, Chen YH, Hsu MM, et al. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):521–522.
114. Li A, Li Y, Ge L, Li P, Li W. Onychomadesis associated with chemotherapy: case report and mini literature review. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2373–2376.
115. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):e181–e189.
116. Creamer J, Mortimer P, Powles T. Mitozantrone-induced onycholysis. A series of five cases. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20(6):459–461.
117. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, 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(10):2367–2371.
118. Curran CF. Onycholysis in doxorubicin-treated patients. *Arch Dermatol.* 1990;126(9):1244.
119. Roh MR, Cho JY, Lew W. Docetaxel-induced onycholysis: the role of subungual hemorrhage and suppuration. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):124–126.
120. Biasotto V, Polesel J, Mazzega Fabbro C, Tabaro G. Efficacy of cryotherapy in paclitaxel-induced nail toxicity: final results from a Phase II clinical study. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 6):VI105.
121. Scotté F, Tourani JM, Banu 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.

