

## CUIDADOS DE LA PIEL TRAS EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

### *Skin Care in Patients with Cancer*

Ana HERNÁNDEZ GUÍO

Campus Miguel de Unamuno. Calle Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca.  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca  
Correo-e: Ana.hernandez.ahg@gmail.com

Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Área Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Campus Miguel de Unamuno. Calle Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca  
Correo-e: drury@usal.es

Almudena SÁNCHEZ MARTÍN

Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Paseo San Vicente, 52, 37007 Salamanca  
Correo-e: asanchezm@saludcastillayleon

**RESUMEN:** Las lesiones cutáneas empeoran la calidad de vida del paciente oncológico, el estado de ánimo, la adherencia y la tolerancia al tratamiento, siendo necesario, en ocasiones, reducir la dosis e incluso interrumpir la terapia oncológica. El objetivo de este trabajo es describir y estimar la incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales y diseñar e implementar un programa de atención farmacéutica para prevenir y manejar esta toxicidad. Para ello se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con antineoplásicos orales durante 5 meses en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, se evaluaron los resultados y se diseñó un programa de atención farmacéutica

(intervención y algoritmo) y material educativo. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que de una población estudiada de 549 pacientes, el 23,86% presentaron efectos adversos cutáneos, principalmente síndrome mano pie (35,96%), así como que de los 25 fármacos estudiados, 21 estaban relacionados con la presencia de efectos adversos cutáneos, destacando la incidencia de 100% para Axitinib. La elevada incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con antineoplásicos orales reveló la necesidad de desarrollar un programa de atención farmacéutica con el fin de informar, educar y ayudar al paciente oncológico a manejar estos efectos.

*Palabra clave:* Efectos adversos dermatológicos; Cuidados de la piel; Cáncer; Tratamiento oncológico.

**ABSTRACT:** Skin lesions decrease the quality of life of cancer patients, mood, adherence and tolerance to treatment, being necessary sometimes reduce the dose or even disrupt drug therapy. The objective is to describe and estimate the incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic and design and implement an oncology pharmaceutical care program to prevent and manage this cutaneous toxicity. 5 months retrospective descriptive study of patients treated with oral antineoplastic in a university hospital in Spain, evaluation of results of previous descriptive study and design pharmaceutical care program (interviews and algorithm) and preparing of educational materials (brochures).

Of 549 patients, 131 (23.86%) had cutaneous adverse effects, mainly hand-foot syndrome (35.96%). Of 25 drugs analyzed, 21 were related with effects, highlighting the incidence with axitinib (100%). There is a high incidence of cutaneous adverse effects in patients treated with oral antineoplastic, which could decrease their quality of life and even disrupt drug therapy. It is therefore necessary to develop pharmaceutical care programs to inform, educate and support to cancer patients about these adverse effects.

*Key words:* Cutaneous side effects; Skin care; Cancer; Cancer treatment.

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la terapia sistémica del cáncer y la radioterapia, o bien la combinación de las dos, han mejorado el control del cáncer, así como la tasa de supervivencia, retrasando e interrumpiendo el crecimiento del tumor. Aunque son efectivos y disponen de un buen perfil de seguridad, están asociados con un elevado número de efectos secundarios (anemia, alopecia, problemas cutáneos, diarrea, estreñimiento, fatiga, neutropenia, náuseas...), siendo estos dosis-dependientes.

Esto es debido posiblemente a la falta de especificidad de la terapia antineoplásica que ataca indiscriminadamente tanto a las células malignas como a las de rápida proliferación celular, como son las células de la piel (Bensadoun *et al.*, 2013) (Cancer.gov, 2015) (Dreno *et al.*, 2013)

Las lesiones cutáneas empeoran notoriamente la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico, su estado de ánimo, la adherencia al tratamiento y la tolerancia del mismo, siendo necesario, en ocasiones, reducir la dosis e incluso interrumpir la terapia antineoplásica, lo que resulta potencialmente perjudicial en el éxito del tratamiento (Bensadoun *et al.*, 2013) (Byun *et al.*, 2012); así la prevención y el manejo de los efectos adversos dermatológicos (EAD) es cada vez más importante para optimizar el control de los síntomas, prevenir la morbilidad asociada y facilitar la continuidad de la terapia (Allevato, 2008).

Los tratamientos antineoplásicos provocan un desequilibrio del estrato córneo y alteran la función barrera de la piel dando lugar a EAD como rash acneiforme, xerosis, prurito, hiperpigmentación, eritrodistsia palmo-plantar, etc. La piel está más sensible a los alérgenos, a la radiación ultravioleta y es más propensa a sufrir infecciones. El pelo y las uñas también pueden verse afectados causando alopecia y paroniquia. La radioterapia causa una gran variedad de EAD conocidos como radiodermatitis y en combinación con la terapia sistémica puede exacerbar las reacciones cutáneas (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013; Jaén *et al.*, 2012; Cancer.net, 2005).

La toxicidad cutánea suele aparecer al poco tiempo de empezar, no hay evidencias claras que demuestren que tipo de pacientes presentan mayor susceptibilidad para padecer EAD, pero se ha reportado cierta correlación entre edades más avanzadas y/o predisposición a pieles atópicas con una mayor incidencia en xerosis. (Bensadoun *et al.*, 2013)

El objetivo de la terapia dermatocósmica debe ser mantener la función barrera de la piel intacta, mediante la aplicación de medidas preventivas y de mantenimiento durante el tratamiento, con productos no farmacológicos y cosméticos. El fin es prevenir y manejar con más eficacia la toxicidad cutánea y mejorar la calidad de vida del paciente, consiguiéndose el máximo beneficio de los tratamientos, evitando cambios de dosis o interrupciones por EAD (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013).

Es importante que el farmacéutico aconseje los productos a utilizar durante el tratamiento, ya que una mala elección o un uso inapropiado pueden agravar los EAD (Bensadoun *et al.*, 2013).

## 2. OBJETIVOS

Describir la incidencia de EAD en una población de pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales, con el fin de conocer la situación actual y las necesidades que requiere nuestra población.

Desarrollar e implementar un algoritmo, basado en la bibliografía disponible y en los resultados del estudio previo, mediante el cual, el farmacéutico pueda prevenir los EAD e individualizar el tratamiento dermocosmético para cada paciente.

Colaborar en la realización de un programa de medidas educativas, aplicable en la consulta de atención farmacéutica (AF) del hospital y elaborar material educativo necesario para ello.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, revisando las historias farmacoterapéuticas de pacientes oncológicos del Área de Pacientes Externos del Hospital Clínico de Salamanca tras contar con la aprobación del estudio por la «Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital».

Se seleccionaron 549 pacientes que presentaban los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes onco-hematológicos del Área de Pacientes Externos del Hospital Clínico de Salamanca.
- Pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales durante el periodo Noviembre 2015-Marzo 2016.

Con la información obtenida se elaboró una base de datos que recogía el contenido de las historias farmacoterapéuticas, teniendo en cuenta las siguientes variables: tipo de cáncer, fecha de inicio de tratamiento, medicamento, protocolo, presencia o no de EAD, tipo de efecto, grado de efecto, intervención, ajuste de dosis, tratamiento y mejoría. Posteriormente se realizó un análisis estadístico básico para conocer la incidencia mediante el cálculo de porcentajes.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. *Estudio descriptivo*

De los 549 pacientes totales, 131 presentaron EAD (23,86%) con un total de 178 efectos, lo que supone una relación de 1,36 efectos por paciente (178/131) y que indica que varios pacientes presentan más de un EAD.

Se observó un porcentaje similar de EAD en hombres y mujeres. Este hecho se justifica porqué a pesar del criterio generalizado de que las mujeres se cuidan más la piel, y por tanto la mantienen en mejor estado, más hidratada y con menor probabilidad de sufrir EAD, los hombres, gracias a la testosterona, poseen una piel un 20% más gruesa, con más colágeno y el doble de sebo, por tanto, aunque no presten tanta atención a los cuidados de la piel, en cierto modo, están más protegidos frente a los EAD de estos tratamientos (Eucerin, 2016).

La tabla 1 recoge los tipos de cáncer de la población estudiada y la incidencia de EAD en cada uno. Como queda recogido en la misma, el melanoma es el cáncer con mayor incidencia en EAD (57,14%).

TABLA 1. Clasificación de la población estudiada por tipo de cáncer.

TIPO DE CÁNCER	PACIENTES CON EAD n=131	PACIENTES SIN EAD n=418	PACIENTES TOTALES n=549
Melanoma	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (1,27%)
Cáncer de pulmón	12 (52,17%)	11 (47,83%)	23 (4,18%)
Cáncer de mama	17 (36,17%)	30 (63,83%)	47 (8,56%)
Cáncer renal	14 (34,15%)	27 (65,85%)	41 (7,47%)
Cáncer colorrectal	55 (29,73%)	130 (70,27%)	185 (32,70%)
Cáncer del org. digestivo	11 (14,86%)	63 (85,14%)	74 (13,48%)
Cáncer de próstata	6 (13,33%)	39 (86,67%)	45 (8,20%)
Mieloma múltiple	2 (8,69%)	21 (91,31%)	23 (4,19%)
Leucemia	6 (8,33%)	66 (91,67%)	72 (13,11%)
Otras neoplasias oncológicas	4 (12,50%)	28 (87,50%)	32 (5,83%)

En los 131 pacientes con EAD, el número total de tratamientos con distintos fármacos ha sido de 141, estableciéndose una relación de 1,07 fármacos distintos por paciente (141/131).

El fármaco más utilizado, en casi la mitad de la población de estudio, ha sido Capecitabina, aunque no por ello es el que más EAD desencadena (25,28%), que tal y como recoge la tabla 2 es Axitinib, presentando un 100% de afectados, seguido por el Erlotinib, con un 75%, lo cual pone de manifiesto la no asociación entre el fármaco más utilizado con el que más EAD desencadena.

TABLA 2. Clasificación de la población estudiada por fármacos según incidencia en EAD.

FÁRMACOS	PACIENTES CON EAD n=131	PACIENTES SIN EAD n=418	PACIENTES TOTALES n=549
Axitinib	7 (100%)	0 (0%)	7 (1,27%)
Erlotinib	9 (75%)	3 (25%)	12 (2,19%)
Gefitinib	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (1,09%)
Everolimus	6 (50%)	6 (50%)	12 (2,19%)
Cobimetinib +Vemurafenib	2 (50%)	2 (50%)	4 (0,73%)
Regorafenib	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (1,27%)
Sunitinib	6 (46,15%)	7 (53,85%)	13 (2,37%)
Sorafenib	6 (40%)	9 (60%)	15 (2,73%)
Pazopanib	5 (35,71%)	9 (64,29%)	14 (2,50%)
Capecitabina	67 (25,28%)	198 (74,72%)	265 (48,27%)
Pomalidomida	1 (25%)	3 (75%)	4 (0,73%)
Enzalutamida	3 (20%)	12 (80%)	15 (2,73%)
Ibrutinib	1 (20%)	4 (80%)	5 (0,91%)
Idelalisib	1 (20%)	4 (80%)	5 (0,91%)
Ruxolitinib	1 (11,12%)	8 (88,89%)	9 (1,64%)
Abiraterona	2 (7,14%)	26 (92,86%)	28 (5,10%)
Dasatinib	1 (6,67%)	14 (93,34%)	15 (2,73%)
Lenalidomida	1 (6,67%)	14 (93,34%)	15 (2,73%)
Imatinib	3 (5,08%)	56 (94,92%)	59 (10,75%)
Temozolamida	1 (3,85%)	25 (96,15%)	26 (4,74%)
Bexaroteno	0 (0%)	1 (100%)	1 (0,18%)
Crizotinib	0 (0%)	3 (100%)	3 (0,55%)
Lomustina	0 (0%)	4 (100%)	4 (0,73%)
Nilotinib	0 (0%)	3 (100%)	3 (0,55%)
Nintedanib	0 (0%)	2 (100%)	2 (0,36%)

Con respecto a los efectos adversos, en nuestro estudio se han encontrado diez tipos, que coinciden con los más frecuentes según la literatura revisada. Cabe destacar el *síndrome mano pie*, el más incidente en la población estudiada, representando el 35,96% de todos los EAD, a diferencia de otros estudios como el de Dreno B *et al.*, que reporta como efecto más frecuente el *rash acneiforme*, con un porcentaje entre el 43%-85%. Por el contrario, la *hiperpigmentación*, en la población estudiada, es el efecto menos frecuente.

La *xerosis* se manifiesta en el 12,92% de los EAD, sin embargo, en otros estudios, como el de Bensadoun RJ *et al.* y el de Dreno B *et al.*, alcanza hasta el 35%. En nuestro estudio cabría esperar un porcentaje más elevado, ya que la *xerosis* es el punto de partida de muchos EAD, como es el caso del síndrome mano pie, que se desarrolla por la agravación de la sequedad en manos y/o pies. Una limitación del estudio es que no se ha instaurado un protocolo de registro de EAD de forma sistematizada, por lo que pueden no estar reflejados todos los EAD.

Ante estos resultados, aplicando la literatura revisada y sabiendo que, aunque sí se dispone de información sobre el tratamiento farmacológico de los EAD, poca es la información disponible sobre la terapia dermocosmética adyuvante, se decide como línea de actuación proporcionar medidas dirigidas al paciente y recomendaciones al farmacéutico, con el fin de disminuir la prevalencia de estos efectos, apoyando al tratamiento farmacológico y optimizándolo.

#### 4.2. *Algoritmo de prevención, detección y tratamiento de EAD*

Dirigido al farmacéutico, se ha elaborado un algoritmo con el fin de protocolizar el modo de actuación en la consulta de Atención Farmacéutica (AF) ante EAD y de proporcionar información para un tratamiento dermocosmético individualizado y adecuado según el grado.

En primer lugar, en la consulta de AF se realiza un cribado mediante un cuestionario para el paciente, en el que se estima el riesgo de EAD, conociendo los hábitos de cuidado de la piel y si presenta algún problema cutáneo, bien de base o por el tratamiento antineoplásico. Después se aplica el algoritmo (figura 1), procediendo de distinta forma en cada situación y según se trate de inicio de tratamiento o seguimiento.

En el caso de presentar EAD, se clasifica según el grado con las tablas elaboradas y se procede, con las recomendaciones descritas, a dar el consejo dermocosmético adecuado en su situación.

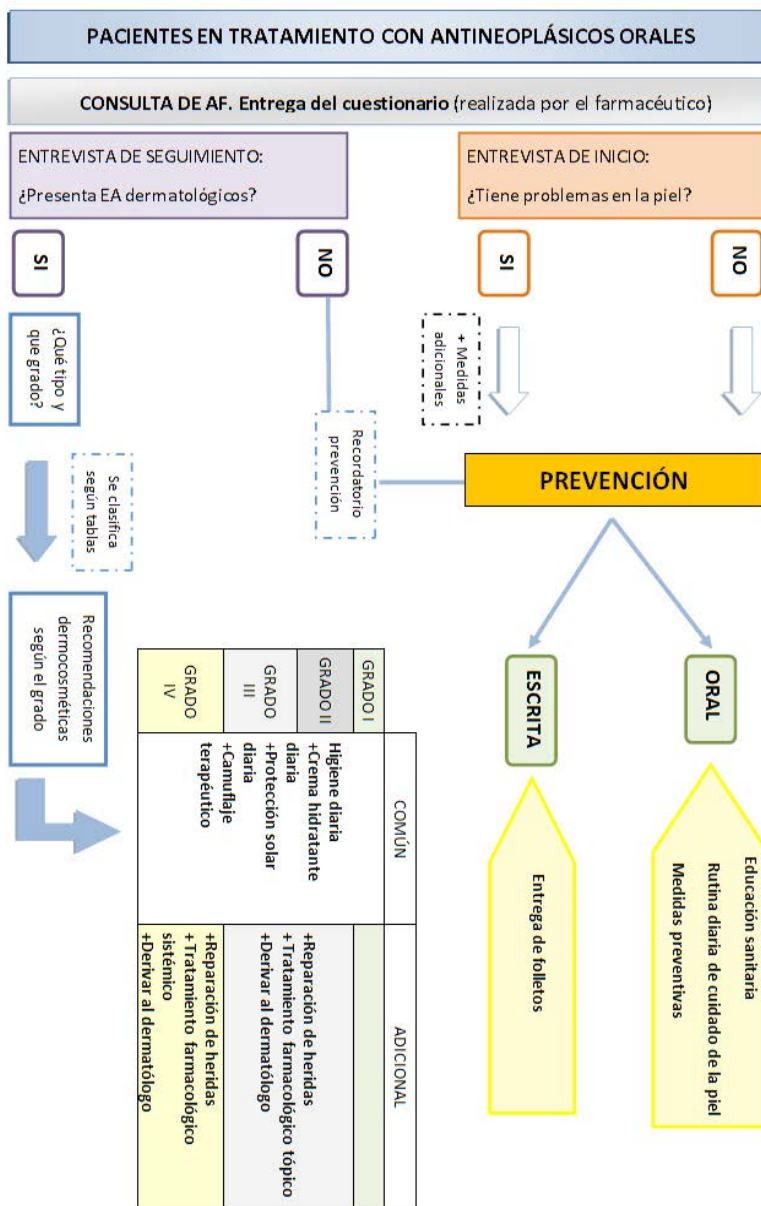


FIGURA 1. Algoritmo de detección, prevención y tratamiento de los EAD de la terapia antineoplásica (Bensadoun *et al.*, 2013 y Dreno *et al.*, 2013).



El tratamiento dermocosmético consta de una línea de base, igual en todos los grados: Higiene con productos de limpieza no irritantes y con pH 5,5. (Dreno *et al.*, 2013) + hidratación diaria + protección solar + camuflaje terapéutico con productos no comedogénicos ni oclusivos y con alto grado de pigmento para cubrir las lesiones (Dreno *et al.* 2013), añadiéndose sugerencias adicionales según el grado (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013).

Con respecto a la hidratación diaria, esta es necesaria, ya que retiene agua en el estrato corneo y refuerza la barrera de la piel (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013; Byun *et al.*, 2012). Se ha visto que el uso de emolientes con humectante como urea al 5-10% o niacinamida, reducen la frecuencia de aparición de EAD (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013), debiéndose evitar el uso de ungüentos, porque podrían provocar oclusión folicular, y las lociones, dado que podrían contener alcohol (Bensadoun *et al.*, 2013; Allevato, 2008).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que, tras 3 semanas de tratamiento profiláctico con una solución de lavado y un emoliente ácido (pH 5,5), se incrementa significativamente la hidratación del estrato córneo y se disminuye la pérdida transepidérmica de agua, lo que indica una restauración de la función barrera y un aumento de los niveles de sebo, mejorando los síntomas (Dreno *et al.*, 2013; Allevato, 2008).

El uso de protección solar diaria está justificado porque la piel está más sensible a la radiación ultravioleta, pudiendo manifestarse eritema e hiperpigmentación y exacerbarse las reacciones cutáneas (Bensadoun *et al.*, 2013; Dreno *et al.*, 2013; Allevato, 2008). La principal estrategia para evitarlo es la prevención, tanto con la vestimenta adecuada como con fotoprotectores solares de amplio espectro (SPF alto con un UVA-PF) (Bensadoun *et al.*, 2013).

## 5. MATERIAL EDUCATIVO

Para reforzar el concepto de la *importancia del tratamiento dermocosmético* en los pacientes, se ha elaborado material educativo, en concreto tres folletos, «Higiene y prevención», «Síndrome mano pie» y «Sequedad de piel», que contienen información comprensible y necesaria para el paciente sobre aspectos como la prevención, hábitos cotidianos y qué productos utilizar.

## 6. CONCLUSIONES

El trabajo llevado a cabo en el Hospital Clínico de Salamanca se inició en la rotación en el Área de Pacientes Externos, donde se vio reflejada la importancia y gravedad de los EAD descrita en la bibliografía en casos reales. De este trabajo se extraen las siguientes conclusiones:

- La revisión bibliográfica pone de manifiesto la importancia de los EAD, la frecuente aparición de los mismos y la necesidad de los tratamientos dermatológicos. También se percibe que es un tema en actual crecimiento, el cual, a día de hoy, no está muy desarrollado ni implantado. Una vez realizada la revisión, se dispone de la información suficiente para elaborar recomendaciones dermocosméticas.
- Se confirma la bibliografía revisada, obteniendo en la población de estudio una frecuencia de aparición de EAD del 23,68%, incidencia elevada que afecta en gran medida al paciente y en ocasiones provoca cambios de dosis e interrupciones del tratamiento, lo que conlleva peores resultados. Por tanto, se confirma la gravedad del problema y se considera que no se le da la importancia correspondiente. Ante esta situación se decide actuar y diseñar una serie de estrategias enfocadas al Servicio de Farmacia Hospitalaria, con las que se pretende mejorar la AF del paciente oncológico con el fin de detectar, prevenir y controlar los EAD, al mismo tiempo que se optimiza el tratamiento.
- Se ha desarrollado y validado un cuestionario y un algoritmo:
  - En primer lugar, el cuestionario evalúa el riesgo del paciente de padecer EAD, conociendo sus hábitos de cuidado de la piel, lo que facilita al farmacéutico dar un consejo individualizado según la situación de cada paciente.
  - El algoritmo tiene como fin protocolizar el modo de actuación ante EAD para así definirlos de forma más exhaustiva, detectarlos y prevenirlos.
- Se han implementado las medidas elaboradas en el trabajo en el Servicio de Farmacia del Hospital, con las que se espera ayudar al paciente oncológico, mejorando su calidad de vida.
- Finalmente, la consulta de AF se considera el sitio más idóneo para aplicar estas medidas por su cercanía con el paciente y su seguimiento, previniendo los EAD desde el primer momento.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Allévato M. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act Terap Dermatol.* 2008; 31:78.
- Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, *et al.* Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag Res.* 2013 Dec 9; 5:401-8. doi:10.2147/CMAR.S52256. eCollection 2013. PubMed PMID: 24353440. PubMed Central PMCID: PMC3862511.

- Byun HJ, Lee HJ, Yang JI, Kim KH, Park KO, Park SM, *et al.* Daily skin care habits and the risk of skin eruptions and symptoms in cancer patients. *Ann Oncol.* 2012 Aug; 23(8):1992-8. doi: 10.1093/annonc/mds141. Epub 2012 Jun 13. PubMed PMID: 22700992.
- Cancer.gov [Internet]. EEUU: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU; 2015 [consultado el 22 de abril 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
- Cancer.gov [Internet] EEUU: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU; 2009 [consultado el 10 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
- Cancer.net [Internet]. EEUU: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, ASCO; 2005 [consultado el 14 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/efectos-secundarios/s%C3%ADndrome-mano-pie-o-eritrodisestesia-palmoplantar>
- Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, Krutmann J, Luger T, Triller R, *et al.* Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Sep; 27(9):1071-80. doi: 10.1111/jdv.12082. Epub 2013 Feb 1. PubMed PMID: 23368717. PubMed Central PMCID: PMC3883088.
- Eucerin [Internet] España: Eucerin; 2016 [consultado el 12 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.eucerin.es/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/piel-masculina-y-piel-femenina>
- Jaén P, Truchuelo T, Sanmartín O, Soto J y AECC. El cáncer y la piel. Guía de cuidados dermatológicos del paciente oncológico. Madrid: AECC; 2012.
- Mellídez Barroso JC, Costa T, Julião I, Domingues D. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I), inhibidores EGFR. *REGIO.* 2012; 01:13-22.

