

Trabajo fin de grado:
**Toxicidad ungueal inducida por tratamientos
oncológicos sistémicos**

Autor: Andrea Guiral Sesé

Tutor: Xavier Ruiz Tarrazo

Trabajo de Fin de Grado

Curso 2017 – 2018

Día de presentación: 7 de Mayo

Fundación Universitaria del Bages, Manresa

ÍNDICE

Índice de figuras	I
Índice de tablas	I
1. Resumen/Abstract y palabras clave	4
2. Introducción	
2.1. El aparato ungueal	5
2.1.1. Composición	5
2.1.2. Estructura y anatomía	5
2.1.3. Embriología	7
2.1.4. Crecimiento	8
2.1.5. Funciones	9
2.1.6. Alteraciones frecuentes	9
2.2. El cáncer y la oncología	11
2.2.1. El tratamiento antineoplásico	11
2.2.1.1. Efectos adversos	15
2.3. Epidemiología	17
2.4. Justificación del estudio.	18
3. Objetivos	
3.1. Objetivo principal.	19
3.2. Objetivos secundarios.	19
4. Material y métodos	19
4.1. Criterios de inclusión y exclusión	19
4.2. Estrategia de búsqueda	20
5. Resultados	22
6. Discusión	28
6.1. Importancia para la profesión y el mundo científico.	33
6.2. Limitaciones del estudio.	33
7. Conclusiones	34
8. Bibliografía	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. <i>Anatomía del aparato ungueal (9).</i>	6
Figura II. <i>Esquema de la vascularización del primer dedo del pie (3).</i>	7
Figura III. <i>Esquema de los diferentes tipos de tratamiento antineoplásico según su finalidad (15).</i>	12
Figura IV. <i>Algunas de las alteraciones inducidas por el tratamiento antineoplásico sistémico (10).</i>	17
Figura V. <i>Onicosis con supuración subungueal del primer dedo del pie izquierdo en un paciente tratado con Paclitaxel (31).</i>	28
Figura VI. <i>Onicosis provocada por la administración de Paclitaxel (26).</i>	30
Figura VII. <i>Onicosis debida a la administración de Docetaxel durante 3 semanas (26).</i>	30
Figura VIII. <i>Paroniquia con granuloma piogénico periungueal causado por tratamiento de inhibidores EGFR (22).</i>	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. <i>Diferencia de los efectos adversos frecuentes y generales producidos por el tratamiento antineoplásico local (radioterapia) o sistémico (quimioterapia) (15-17).</i>	16
Tabla II. <i>Artículos utilizados como referencia bibliográfica para este trabajo, según la base de datos consultada (1-21).</i>	21
Tabla III. <i>Definición de las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia citotóxica sistémica, según su forma de presentación (10, 22-35).</i>	23
Tabla IV. <i>Definición de las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia dirigida sistémica, según su forma de presentación (10, 22-35).</i>	24
Tabla V. <i>Relación entre los agentes quimioterápicos en la terapia citotóxica y los efectos adversos que inducen, según la bibliografía consultada (10, 22-35).</i>	26
Tabla VI. <i>Relación entre los agentes quimioterápicos en la terapia dirigida y los efectos adversos que inducen, según la bibliografía consultada (10, 22-35).</i>	27
Tabla VII. <i>Relación entre los efectos adversos causados por diferentes agentes quimioterápicos sistémicos, según la bibliografía consultada (10, 22-35).</i>	27

1. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: El aparato ungueal está compuesto por varias estructuras, las cuales pueden padecer algunas alteraciones. La toxicidad ungueal se ha descrito como un efecto adverso de la quimioterapia sistémica.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda y selección bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Dialnet, Elsevier y Google Scholar, escogiéndose los artículos según los criterios de inclusión y exclusión, que relacionaban el tratamiento antineoplásico sistémico y la toxicidad ungueal.

Resultados: Las alteraciones ungueales durante la quimioterapia sistémica son un efecto adverso común. El tratamiento con Docetaxel, Paclitaxel y Cetuximab favorece la aparición de cambios ungueales, siendo los más comunes: cambios en la pigmentación, onicolisis, onicomadesis, paroniquia y granuloma piogénico.

Conclusiones: El conocimiento de la toxicidad ungueal inducida por tratamientos oncológicos sistémicos puede ser fundamental para un control, tratamiento y prevención adecuados.

Introduction: The nail apparatus is composed of several structures, which may suffer some alterations. Nail toxicity has been described as an adverse effect of systemic chemotherapy.

Material and methods: A research in Pubmed, Dialnet, Elsevier and Google Scholar databases was done. The articles were chosen according to the inclusion and exclusion criteria, which relate the systemic antineoplastic treatment and the nail toxicity.

Outcome: Nail alterations during systemic chemotherapy are common adverse effect. The treatment with Docetaxel, Paclitaxel or Cetuximab induce them. The most common are: changes in pigmentation, onycholysis, onychomadesis, paronychia and pyogenic granuloma.

Conclusions: The knowledge of these nail toxicities can be essential for the podiatrist. In this way, they can be prevented, controlled or treated.

Key words: Efectos adversos, aparato ungueal, quimioterapia sistémica.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. El aparato ungueal

El aparato ungueal es una de las partes que se ha mantenido en la especie humana durante la evolución. Se ha ido adaptando a las necesidades que, tanto el ser humano como sus dedos han requerido para desarrollar sus funciones y tareas, las cuales, en muchas ocasiones se ven limitadas si el aparato ungueal sufre alguna alteración (1).

La lámina ungueal es la parte integral y visible del aparato ungueal, que se encuentra en el dorso distal de los dedos. Generalmente tiene una consistencia dura, forma bicóncava y una superficie brillante y lisa (2).

2.1.1. Composición

El complejo ungueal está formado por colágeno; calcio; aminoácidos, como cisteína, ácido glutámico, serina y tirosina; y principalmente, queratina (3).

La matriz produce queratinocitos a través de su capa basal. Estos se diferencian para dar onicocitos, los cuales se endurecen y mueren, formando la lámina ungueal. En la capa más profunda del epitelio, la matriz ungueal contiene melanocitos, los cuales proporcionan el pigmento a los queratinocitos (4).

2.1.2. Estructura y anatomía

El aparato ungueal es una estructura compleja, que consta de cuatro componentes estructurales diferentes y principales: la matriz, el lecho ungueal, la placa ungueal y los pliegues ungueales (eponiquio, hiponiquio y dos perioniquios). Además, la uña está relacionada con la articulación interfalángica distal y su cápsula, ligamentos y tendones; así como también está irrigada e innervada (5-10).

Los tejidos que se encuentran debajo de la uña se dividen en la matriz (15-25%) y el lecho ungueal (75-85%) (9). La matriz es una banda convexa de epitelio altamente proliferativo (más en su mitad proximal que en la distal), ya que a partir de ella se origina

la placa ungueal (7). Se encuentra en la pared proximal de la uña y se extiende hasta la lúnula. El lecho ungueal es la continuación distal de la matriz y sobre él reposa la placa ungueal (6, 7).

El eponiquio es el pliegue ungueal proximal. En cambio, el hiponiquio es el pliegue ungueal distal, donde la placa ungueal no se adhiere, sino que se extiende a una distancia variable sobre la punta del dedo, protegiéndolo mecánicamente (5). La piel de esa zona es rica en órganos terminales nerviosos, como los cuerpos de Meissner y Vater-Pacini (7).

La lúnula es blanca en forma de media luna. Su margen libre produce la cutícula, que consiste en una película epidérmica, la cual también protege la matriz de la uña (6).

La banda onicodermal es una banda transversal mal definida, con una coloración rosada, la cual puede variar según la compresión o la existencia de alguna enfermedad, lo que influye al suministro vascular. Esta banda marca la transición del lecho ungueal al hiponiquio (7, 8).

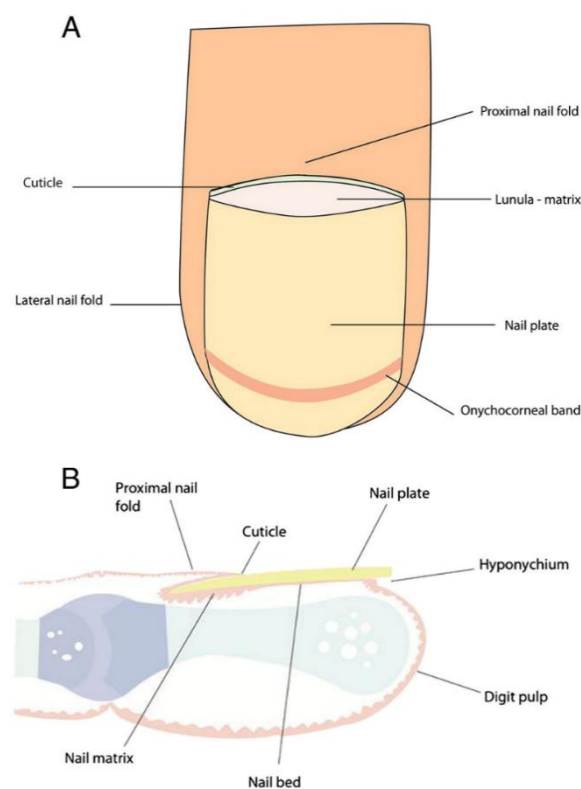


Figura 1 - Anatomía del aparato ungueal. Imagen obtenida de (9).

La placa ungueal es una lámina de superficie lisa y brillante, que está curvada longitudinalmente y transversalmente (7). Presenta un aspecto rosado, ya que es translúcida, lo cual permite la visibilidad de los vasos sanguíneos (4).

Las arterias digitales se encuentran en ambos lados del dedo, en sentido longitudinal. Estas dan lugar a dos ramas vasculares para la matriz ungueal y el pliegue proximal, formando arcos que se ramifican hasta el lecho ungueal. Existen dos arcos arteriales principales (proximal y distal) que aportan irrigación a la matriz y al lecho, formados por la anastomosis de las ramas de las arterias digitales (4, 11).

Los nervios sensoriales periféricos cutáneos también discurren por ambos laterales del dedo, con una estrecha relación con las arterias, acompañando su trayecto y finalizando en las estructuras epiteliales del aparato ungueal (4, 11).

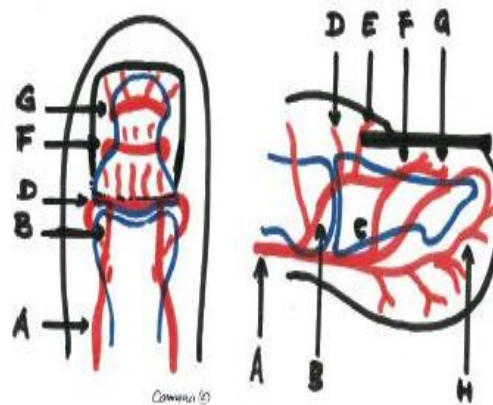


Figura II - Esquema de la vascularización del primer dedo del pie: arteria plantar digital propia (A); rama principal de la arcada superficial (B); rama formada por la anastomosis plantar y dorsal (C); arcada superficial (D); capilares distribuidos por el pliegue ungueal proximal (E); arcada proximal (F); arcada distal (G); red anastomótica en el pulpejo del dedo (H). Imagen obtenida de (3).

2.1.3. Embriología

Conociendo el desarrollo de la unidad ungueal se puede entender cómo afectan las diversas patologías y afecciones de las mismas a la estructura (3).

En el embrión humano podemos distinguir tres capas germinativas, durante la 3ª semana de desarrollo fetal. A partir de cada una de ellas se originarán los diferentes

tejidos y órganos. El endoblasto es la capa germinativa más interna, la capa intermedia es el mesoblasto y, por último, la capa más externa se denomina ectoblasto y da origen al sistema nervioso, órganos de los sentidos y el epitelio de la piel, y con ella todos sus anexos: pelos, uñas, glándulas sudoríparas, sebáceas y mamarias (3).

Las uñas aparecen como proliferaciones locales, que crecen hacia la dermis, formando cordones sólidos. El aparato ungueal de los pies se empieza a formar en la punta de los dedos alrededor de la 13ª semana (4).

El primer elemento que aparece es una lámina ungueal primitiva. A partir de la 10ª semana, la zona se aplanan, toma una forma cuadrangular y se vuelve brillante. La epidermis se invagina, delimitando la lámina con un surco. A las 12 semanas están formados casi todos los pliegues de la uña (proximales y laterales). Hacia la semana 13, aparece la matriz primordia (4). Esta permitirá la formación y diferenciación de las uñas. Durante la semana 14, emerge la lámina ungueal. Es en la semana 17 cuando la uña cubre gran parte del lecho ungueal. Una vez formada la matriz ungueal a las 20 semanas, se formará la lámina ungueal definitiva, la cual quedará consolidada alrededor de la vigésimo cuarta semana de vida intrauterina. Esta crecerá hasta el momento del nacimiento, alcanzando el pulpejo de los dedos (3).

2.1.4. Crecimiento

La lámina ungueal de los pies tarda entre 12 y 18 meses en completar su crecimiento, ya que crece 1mm al mes. El crecimiento ungueal es lento al nacer, aumenta durante la infancia, alcanzando su máxima velocidad en la 2ª y 3ª década de vida hasta los 50 años, a partir de los cuales disminuye bruscamente (10).

Existen aspectos fisiológicos que causan variaciones en el crecimiento de las uñas, siendo más rápido en los hombres, durante el día, el embarazo, en verano, con ambientes cálidos, en personas que se muerden las uñas, cualquier traumatismo, psoriasis, pitiriasis rubra pilaris e hipertiroidismo. En cambio, es más lento en las mujeres, durante la noche, el invierno, la lactancia, inmovilización prolongada,

alteraciones isquémicas locales, terapia quimioterápica, desnutrición e hipotiroidismo (3, 4).

2.1.5. Funciones

Las uñas y el tejido blando, que se encuentra a su alrededor, protegen y aumentan la sensibilidad de los pulpejos de los dedos, facilita la regulación de la circulación periférica y amplían la superficie de apoyo de los dedos, favoreciendo la estabilidad durante la marcha (3, 4).

2.1.6. Alteraciones frecuentes

En el siglo V a.C., Hipócrates ya describió las lesiones ungueales. A partir de entonces hasta ahora, se han relacionado con distintas enfermedades sistémicas y también se han determinado sus diferentes etiologías (1).

Aquellos agentes, tanto físicos, químicos o biológicos, como las diversas afectaciones que influyen en el complejo ungueal, en especial, la matriz, acabarán provocando una alteración ungueal, la cual puede convertirse en permanente (4).

Las diversas alteraciones del aparato ungueal se pueden clasificar según las alteraciones estructurales de la lámina, su color y el tipo de patología que pueden padecer (4, 6, 12-15).

Alteraciones estructurales de la lámina:

- Anoniquia: Consiste en la ausencia parcial o total de una o más uñas, ya sea de etiología hereditaria o adquirida.
- Líneas de Beau: Presencia de surcos o depresiones transversales en la lámina ungueal. Esta anomalía se debe a una interferencia o una ralentización del crecimiento de la matriz.
- Surcos longitudinales.
- Onicogriposis: Lámina ungueal hiperqueratósica, engrosada e hipertrófica, que da la sensación de suciedad y rugosidad.

- Onicosis: Desprendimiento de la lámina respecto al lecho ungueal por el extremo distal de la uña. La uña se vuelve más débil y puede llegar a romperse.
- Onicomadesis: Desprendimiento periódico de la uña que se inicia en el extremo proximal. Se asocia a alergias a la penicilina, trastornos neurológicos, diálisis peritoneal o micosis fungoide.

Alteraciones del color:

- Leuconiquia: La lámina ungueal adquiere una coloración blanquecina asociada a una disfunción de la matriz y a microtraumatismos en el pliegue ungueal proximal.
- Síndrome de las uñas amarillas: La lámina ungueal adquiere una coloración amarilla, con aspecto opaco y distrófico. Se debe a anomalías linfáticas o sistémicas.
- Melanoniquia: Coloración oscura de las uñas, producida frecuentemente por el melanoma. Está asociada a la activación de los melanocitos de la matriz, aunque el mecanismo es desconocido. Esta pigmentación puede variar dependiendo de su etiología: marrón, negra, rojo oscuro, naranja (hemorragias subungueales) o verde (infección por pseudomonas).

Patologías traumáticas:

- Hemorragia en astilla: Consiste en una hemorragia longitudinal en el lecho ungueal, que sigue un patrón marcado por los vasos subungueales. Suele ser de color negro o pardo oscuro, con una forma larga y fina, lo cual recuerda a una astilla. Se relaciona con diversos procesos sistémicos.
- Onicocriptosis: Alteración producida por la inserción del borde libre de la lámina sobre el rodete periungueal, en los tejidos blandos circundantes.

Patologías infecciosas:

- Onicomycosis: Se trata de la infección ungueal causada por hongos. Representa entre el 18 y el 40% (9). Los patógenos más frecuentes son *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*.
- Bacterianas: La paroniquia es una inflamación del pliegue posterior de la uña, caracterizada por su intenso dolor. Cuando es aguda puede ser causada por

Staphylococcus, mientras que la infección por Pseudomonas es una complicación de la paroniquia crónica.

- Víricas: Se basa en la infección por Herpes Virus, que cursa con la formación de vesículas periungueales, que contienen un líquido claro, que posteriormente se enturbia. Finalmente, estas vesículas se rompen y forman costras.

2.2. El cáncer y la oncología

El cáncer comporta un problema global de salud pública. Se trata de un término genérico que engloba varias enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, clasificándose en función del tejido afectado y de la célula de origen (16).

Una neoplasia o tumor consiste en proliferaciones anormales de los tejidos que se inician de manera espontánea y crecen de manera progresiva, sin capacidad de llegar a un límite definido. Su causa es desconocida. Está regulado por condiciones propias y, a la vez, independientes del organismo (16).

La oncología es la ciencia que estudia los tumores y los diferencia entre neoplasias benignas y malignas, según su comportamiento clínico. Los tumores benignos se caracterizan por no ser graves a nivel microscópico y macroscópico, ya que se pueden curar mediante su extirpación quirúrgica, al encontrarse bien localizados y sin implantes secundarios. A diferencia de los tumores malignos, que pueden destruir estructuras cercanas o extenderse a otros tejidos, formando implantes secundarios (metástasis), pudiendo asegurar así la muerte del paciente. Este segundo tipo de tumores es al que denominamos como cáncer (16).

2.2.1. Tratamiento antineoplásico

A día de hoy, es conocido que el cáncer puede prevenirse y ser tratado, en muchos casos con éxito, gracias a los avances de la medicina. La atención de los pacientes oncológicos es multidisciplinar, ya que engloba a distintos profesionales de la salud de varias áreas (16, 17).

Existen diferentes tipos de tratamiento, dependiendo del tipo de cáncer y el estadio de este, además de los factores del paciente, como la edad, su estado general, sus preferencias, etc. (15, 16).

El principal objetivo del tratamiento oncológico es la erradicación de la afección. Sin embargo, las posibilidades de curación en presencia de enfermedad metástasis, se reducen. Entonces, el objetivo es la paliación, es decir, se pretende la prolongación de la supervivencia con una razonable calidad de vida, tratar los síntomas presentes o adelantarse a posibles complicaciones (16, 17). Actualmente también se le da mucha importancia a los aspectos psicológicos y sociales (15, 16).

Las terapias pueden ir dirigidas a controlar el tumor, siendo estas antitumorales, o bien a controlar los síntomas producidos por el tumor o los tratamientos, siendo en este caso la atención paliativa (16).

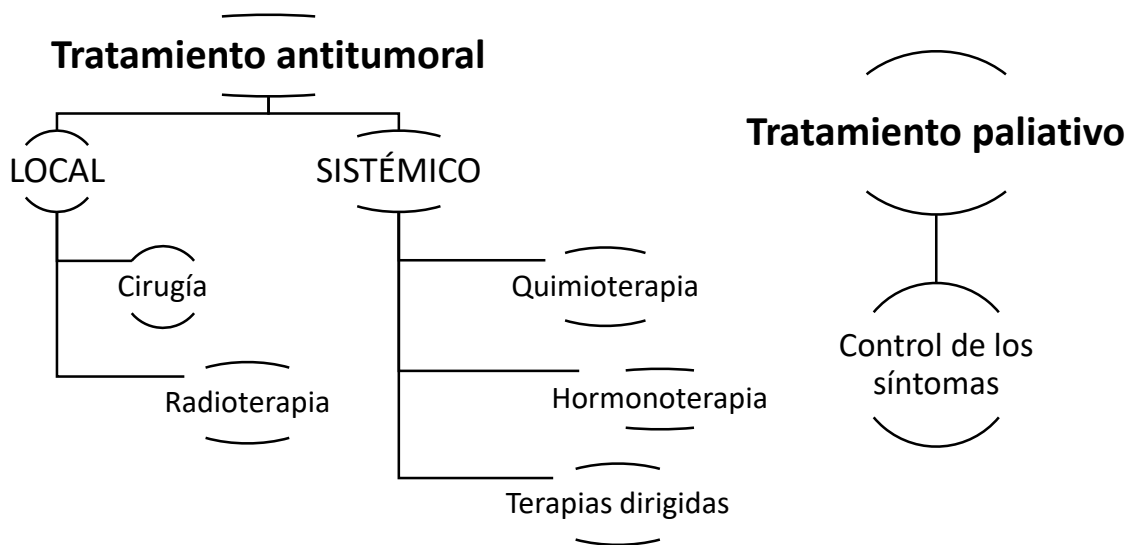


Figura III – Esquema de los diferentes tipos de tratamiento antineoplásico según su finalidad. Tabla elaborada a partir de (15).

Los tratamientos antitumorales, pueden tener:

Efecto local, como:

- Cirugía: Frecuentemente, es el primer tratamiento y con él se termina de realizar el diagnóstico y la estadificación del paciente. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo reseca el tumor. A pesar de que la cirugía se realice con éxito, existe la posibilidad de futuras recaídas (15, 16).

- Radioterapia: Consiste en el uso médico de radiaciones ionizantes para destruir células malignas, aplicándola sobre la zona afectada, ya sea cuando el cáncer sea visible en el momento de tratamiento o haya sido extirpado con cirugía o reducido con tratamiento sistémico. Antes de iniciar el tratamiento, este debe planificarse. La dosis se define según el tipo de tumor (radiosensibilidad) y el objetivo del tratamiento. Esta se administra en sesiones breves, distribuidas en los días siguientes, durante un número variable de semanas. Puede ser un tratamiento único o asociado a otros, como la quimioterapia o la cirugía (15-17). En la actualidad, la radioterapia tiene el segundo lugar, después de la cirugía (17).

Efecto sistémico: Los tratamientos sistémicos tienen el objetivo de eliminar o reducir la enfermedad metastásica y/o facilitar los tratamientos locales. Pueden administrarse de tres maneras (15, 17): Adyuvancia (tratamiento sistémico postoperatorio para eliminar la enfermedad micrometastásica), Neoadyuvancia (tratamiento sistémico preoperatorio o preradioterapia para reducir el tumor local y facilitar la extirpación quirúrgica) y tratamiento de la enfermedad metastásica (tratamiento para tratar localizaciones secundarias o a distancia de la enfermedad). Los agentes sistémicos pueden ser (17):

- Quimioterápicos: Consiste en la administración de uno o la asociación de varios citotóxicos antineoplásico. La mayoría de estos agentes se administran por vía intravenosa, pero también puede realizarse por vía intramuscular, o bien oral. Las diferentes drogas quimioterápicas se diferencian entre sí, pero todas actúan inhibiendo la mitosis (replicación celular) por distintos mecanismos. De manera que, tanto las células malignas, como los tejidos sanos, quedan afectados indistintamente. Además, también evitan la invasión a los tejidos adyacentes y el desarrollo de la enfermedad a la metástasis. Los agentes quimioterápicos se clasifican en (15):
 - Alquilantes: Se unen fuertemente a muchas moléculas, especialmente al ADN, modificando su función (inhibiendo su replicación y su reparación, con la consecuente muerte celular). Por ejemplo: ciclofosfamida, melfalán.
 - Antimetabolitos: Son moléculas que impiden la síntesis de ADN y ARN actuando como falsos sustratos de las enzimas involucradas o incorporándose a los

- ácidos nucleicos y alterando su función. Ejemplos: antifolatos (metotrexato), fluoropirimidinas (capecitabina) y análogos de desoxinucleótidos (gencitabina).
- Agentes antitubulares: Son moléculas que alteran la función tubular, ya sea inhibiendo su polimerización o su despolimerización. Ejemplos: alcaloides de la vinca (vincristina), taxanos (paclitaxel y docetaxel) y epotilonas (ixabepilona).
 - Inhibidores de topoisomerasa: Son enzimas responsables de desempaquetar el ADN y hacerlo disponible para la transcripción. Ejemplos: Para la topoisomerasa I (irinotecan y topotecán) y para la topoisomerasa II (antraciclinas y etopósido).
 - Antibióticos antitumorales: Grupo heterogéneo de sustancias naturales, que “in vitro” se comportan también como antibióticos y ejercen su efecto antitumoral a través de la generación de radicales libres, intercalación en el ADN y otros. Ejemplos: antraciclinas, mitomicina C y bleomicina.
- Hormonales (hormonoterapia, tratamiento hormonal o terapia endocrina): Utilizada en los tumores sensibles a las hormonas. Esta terapia interfiere con la actividad de cada hormona o detiene la producción de estas con la administración de fármacos “antihormonas”, por vía oral o subcutánea. La hormonoterapia constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los tumores hormonodependientes, como el cáncer de mama y el de próstata (15).
 - Biológicos (terapias dirigidas o tratamiento modificador de la respuesta biológica): Consiste en agentes que modifican la relación entre el huésped y el tumor, al alterar la respuesta biológica del huésped a las células tumorales. Se utiliza solo o en combinación con la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Permiten la individualización del tratamiento, ya que pueden distinguir con más precisión las células sanas de las neoplásicas, limitando de esta manera los efectos adversos. Los fármacos utilizados en estas terapias son (15, 17):
 - Fármacos de molécula pequeña: Pueden difundirse en las células y actuar sobre moléculas específicas, que se encuentran dentro de las mismas.
 - Anticuerpos monoclonales: No pueden penetrar la membrana plasmática de las células, por lo que se dirigen a las moléculas específicas que se encuentran en el exterior o en la superficie de estas.

La extirpación produce el 62% de las curaciones, la radioterapia el 25% y la quimioterapia el 4%. De esta manera, la combinación de tratamientos agrega un 9% (15).

2.2.1.1. Efectos adversos

Cada paciente es único, por lo que tendrán distinta forma de responder al tratamiento. Tanto en la radioterapia como en la quimioterapia, la finalidad es destruir, parar o retrasar el crecimiento de las células cancerosas. Sin embargo, actúan de la misma manera sobre las células sanas. Por eso, durante el tratamiento con antineoplásicos aparecen efectos secundarios, generalmente tóxicos y sistémicos, que afectan a nivel ungueal, entre otros (17). De la misma manera, que dependiendo del tratamiento que se lleve a cabo, podrán surgir diferentes efectos adversos.

La magnitud de todos ellos dependerá de las características del paciente y de la extensión de la zona tratada con radiación. Aunque no amenazan la vida de los pacientes, sí que comprometen su calidad de vida durante el tratamiento, pero son reversibles, es decir, mejorarán o desaparecerán una vez finalizado (15-19).

Los cambios ungueales son uno de los efectos adversos más frecuentes durante el curso del tratamiento antineoplásico. Estos cambios se clasifican principalmente utilizando el National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (NCI-CTCAE), en el cual incluyen cinco cambios: paroniquia, pérdida de uñas, surcos en las uñas, decoloración de las mismas y, por último, su infección. Sin embargo, esta clasificación no engloba toda la variedad de alteraciones que pueden producirse a nivel ungueal con el tratamiento contra el cáncer (19).

Tabla 1 – Diferencia de los efectos adversos frecuentes y generales producidos por el tratamiento antineoplásico local (radioterapia) o sistémico (quimioterapia). Tabla elaborada a partir de (15-17).

EFFECTOS ADVERSOS GENERALES			
RADIOTERAPIA		QUIMIOTERAPIA	
Efectos adversos sistémicos	Efectos adversos locales	Efectos adversos transitorios	Efectos adversos permanentes
Cansancio	Irritación de la zona afectada	Náuseas y vómitos	Miocardopatías
Falta de apetito	Enrojecimiento	Cambios en el apetito y del peso	Neurotoxicidad (Neuropatía sensitiva periférica)
Náuseas	Dolor	Cansancio	Esterilidad
Caída en el hemograma: Mielosupresión	Ampollas	Diarreas	
	Descamación	Constipación	
	Pérdida del pelo	Pérdida del pelo	
	Mucositis	Mielosupresión	
		Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad	
		Flebitis	
		Extravasación	
		Mucositis	
		Pancitopenia	
		Neutropenia	

Las alteraciones producidas pueden afectar tanto a la placa ungueal como al lecho y la zona periungueal, asociándose al dolor y deterioro funcional. Tanto las uñas como la piel, entre otras, se han determinado como vías de entrada sistémicas de agentes patógenos micóticos. Los pacientes oncológicos presentan una mayor probabilidad de padecer infecciones bacterianas, víricas y fúngicas superficiales a diferencia de los pacientes no oncológicos. Esto se debe a su misma neoplasia, el tratamiento antineoplásico e inmunosupresor, junto con el abuso de antibióticos, el uso de catéteres, las enfermedades sistémicas concomitantes y las neutropenias graves y persistentes, ya que son factores de riesgo para desarrollarlas (2, 4, 6, 10).

Los efectos tóxicos en la lámina ungueal y los cambios en el lecho ungueal ocurren con mayor frecuencia durante el tratamiento con quimioterapias citotóxicas que con las terapias dirigidas. Por el contrario, las lesiones periungueales son las manifestaciones más comunes y debilitantes en pacientes oncológicos tratados con terapias dirigidas (10, 20, 21).



Figura IV - Algunas de las alteraciones descritas anteriormente. En la primera línea, de izquierda a derecha: Líneas de Beau, onicomadesis, onicorexis y paroniquia. En la segunda línea, de izquierda a derecha: Granuloma piogénico, onicosis, leuconiquia y melanoniquia. Imágenes obtenidas de (10).

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer constituye la segunda causa de mortalidad a nivel mundial (16). Hubo 14,1 millones de casos nuevos y 8,2 millones de muertes en 2012 (18), pero se prevé que estas aumentarán hasta los 11 millones en 2030 en todo el mundo (16).

Las infecciones fúngicas provocan entre el 18% y 40% de las afecciones ungueales. Alrededor del 30% de todas las micosis constituyen las onicomycosis, la cual afecta entre el 2,6 y 2,8% de la población total (21, 22).

La incidencia mundial de las micosis está aumentando debido a poblaciones más susceptibles (ancianos e inmunodeprimidos por el uso de quimioterapia para diferentes enfermedades o el aumento de trasplantes) y cambios sociales y culturales (aumento de la práctica deportiva, uso del calzado oclusivo o con poca transpiración, uso de duchas y piscinas públicas y el corte de uñas con una higiene inadecuada) (21, 22).

Ciertas infecciones causan hasta un 20% de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medianos y un 9% en los países de ingresos altos. Sin embargo, más del 30% de las defunciones por cáncer son prevenibles (16).

2.4. Justificación del estudio

El cuidado de las uñas en el paciente oncológico desde el momento en el que se inicia el tratamiento antineoplásico, durante y después de haberlo finalizado es fundamental para ofrecer una mejor calidad de vida al paciente.

Por eso, es considerable el conocimiento de la toxicidad ungueal, como efecto adverso de este tipo de tratamiento. De esta manera, se pretende conseguir un diagnóstico precoz de las alteraciones ungueales que puedan aparecer durante el curso del tratamiento antineoplásico y, de esta manera, poder ofrecer una atención integral y multidisciplinar al paciente oncológico, que ayude a sobrellevar el tratamiento y aumentar su calidad de vida, tanto física como psicológica.

El podólogo, como referente profesional en la prevención y tratamiento de las alteraciones ungueales, debe conocer los efectos adversos inducidos por las terapias antineoplásicas, sobre todo aquellos que comprometen el aparato ungueal y periungueal. De esta forma, la actuación del podólogo sobre la salud del pie del paciente oncológico será más eficaz y estará establecida como un conocimiento adecuado de la enfermedad.

Sin embargo, existe escasez de información sobre las alteraciones ungueales y periungueales, como efecto adverso de este tipo de tratamiento en la especialidad de oncología, así como de la frecuencia de estas en pacientes que han recibido tratamiento de quimioterapia.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal del trabajo:

- Conocer la toxicidad ungueal inducida por el tratamiento antineoplásico sistémico.

3.2. Objetivos secundarios del trabajo:

- Comparar las alteraciones ungueales en función de los diferentes tratamientos antineoplásicos en el complejo ungueal.
- Determinar la necesidad de establecer un control podológico, ya sea de manera preventiva o terapéutica, en aquellos pacientes bajo tratamiento antineoplásico sistémico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una amplia bibliografía para desarrollar el tema y conseguir los objetivos planteados. Para ello, se realiza una búsqueda bibliográfica de la literatura en varias bases de datos, la cual comienza a partir de Octubre del 2017, tras establecer los criterios de inclusión y exclusión y la estrategia de búsqueda.

4.1. Criterios de inclusión y exclusión

En la primera fase de búsqueda se incluyeron todos aquellos artículos que fuesen relevantes, prestando atención a sus resúmenes. En cambio, en la segunda fase los artículos se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta para la selección de artículos han sido:

- Artículos centrados en el tratamiento antineoplásico sistémico en relación a las alteraciones del aparato ungueal del pie.
- Artículos sobre el tratamiento antineoplásico sistémico para cualquier tipo de neoplasia.

- Artículos originales como revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones narrativas, en humanos.
- Bibliografía escrita en castellano, francés o inglés, publicada entre el año 2000 y 2017.

Los criterios de exclusión tenidos en cuenta para la elaboración del trabajo han sido:

- Artículos centrados en las alteraciones ungueales de las manos inducida por tratamiento antineoplásico sistémico.
- Artículos sobre las alteraciones del aparato ungueal inducidas por tratamiento antineoplásico distinto al sistémico.
- Estudios o revisiones en animales.
- Publicaciones que no estén escritas en castellano, francés o inglés, y no estén publicadas entre el año 2000 y 2017.

4.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la literatura de las bases de datos Pubmed, Dialnet, Elsevier y Google Scholar. Se seleccionaron todos aquellos artículos que estuviesen relacionados con el cáncer y su tratamiento, el aparato ungueal y sus alteraciones, y, por último, la relación entre el tratamiento antineoplásico sistémico y la toxicidad ungueal. Para ello, los términos utilizados para la búsqueda fueron:

- Anticancer AND therapies AND treatment AND types → 1904 Resultados.
- Anticancer AND therapies AND adverse events AND toxicities → 141 Resultados.
- Nail apparatus AND anatomy AND structure → 166 Resultados.
- Nail apparatus AND disorders AND disease → 3605 Resultados.
- Nail AND toxicities AND anticancer AND treatment → 10 Resultados.
- Nail AND toxicities AND anticancer AND treatment AND systemic NOT local → 2 Resultados.

Tabla II - Artículos utilizados como referencia bibliográfica para este trabajo, según la base de datos consultada. Tabla elaborada a partir de (1-22).

ARTÍCULOS SELECCIONADOS				
PUBMED	GOOGLE SCHOLAR	DIALNET	ELSEVIER	
<p>2. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. ES. 2006; 291 – 296</p> <p>10. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy, E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. TLO. 2015; 16 (4): 181-189</p> <p>5. Jemec G, Wortsman X. Ultrasound imaging of nails. ES. 2006; 323-328</p> <p>6. Mainusch OM. Common disorders and diseases of the nails. Anatomy, physiology, disorders, clarification and therapy. SV. 2004; 55: 561-581</p> <p>7. Mc Gonagle D, Benjamin M, Tan AL. The nail as a musculoskeletal appendage: Implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. Dermatology.</p>	<p>25. Cunningham D, Gilchrist NL, Farrest GJ, Soukop M. Onycholysis associated with cytotoxic drugs. British Medical Journal. 1985; 290: 675-676.</p> <p>26. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, Mc Manus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. American cancer society. 2000; 88 (10): 2367-2371.</p> <p>27. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cáncer chemotherapy. J Oncol Pharm Practice. 2009; 15: 143-155.</p> <p>30. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatolog. 2008; 58 (4): 545-570.</p> <p>31. Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to Docetaxel. British Journal of</p>	<p>4. Martínez Nova A, Juárez Jiménez JM, Córdoba Fernández A, Rayo Rosado R. Podología: atlas de cirugía ungueal. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006</p> <p>9. Baran R, Bristow I, PR Dawber R, Haneke E, Tosti A. A text atlas of nail disorders: Techniques in investigation and diagnosis. 3ª ed. London: Taylor & Francis Group; 2003</p> <p>15. Goldman A. (comp). Manual de enfermería oncológica. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2014</p> <p>16. De Cáceres Zurita ML, Ruiz Mata F, Germà Lluch JR, Busques CC. Manual para el paciente oncológico y su familia. 1ª ed. Barcelona: Egraf; 2007</p> <p>17. Ferlay J, Soerjomataram I, Rajesh D, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer, 2015; 136: 359-386</p>	<p>1. Guzmán Vera CK, Baldeon Santos MK, Rodrigues Barata AR, Conde-Salazar Gómez L. Afectación ungueal de origen ocupacional. MST. 2012; 58 (229): 321-326</p> <p>11. Fernández Pugnaire MA, Serrano Falcón C, Serrano Ortega S. Exploración de las uñas con dermoscopia: onicoscopia. MCILA. 2013:41 (4): 151-160</p> <p>12. Pérez Suárez B. El lenguaje de las uñas. MD. 2011; 15: 4-12</p> <p>20. Lacy Niebla RM, Guevara Sanginés E, de la Barreda Becerril F, Arce Ramírez M, Leyva Santiago J, Arenas R. Micosis superficial en pacientes oncológicos. Estudio en 98 pacientes. MCILA. 2007; 35 (2): 83-88</p>	<p>3. García Carmona FJ, Pascual Huerta J, Fernández Morato D, Trincado Villa L, Arcas Lorente C. Anatomía quirúrgica ungueal (primera parte). REP. 2015; XXVI (2): 64-74</p> <p>21. Galván JR, Mazoterías Pardo R, Melero González G. Epidemiología de las infecciones en el pie. REP. 2010; XXI (6): 213 -219</p> <p>22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe sobre la salud en el mundo. Reducir los riesgos y promover una vida sana. Francia: Sadag; 2002</p>

<p>2009; 218: 97-102</p> <p>8. De Berker D. Nail anatomy. Elsevier. 2013; 31: 509-515</p> <p>14. André J, Lateur N. Pigmented nail disorders. ES. 2006; 329-339</p> <p>19. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). USA: 2010</p> <p>23. Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. J Gastrointest Oncol. 2013; 4 (3): 319-327.</p>	<p>Dermatology. 2002; 146: 709-710.</p> <p>32. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Manusutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F. Taxane induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. Annals of oncology. 2003; 14: 333-337.</p> <p>33. Chen W, Yu YS, Liu YH, Sheen JM, Hsiao CC. Nail changes associated with chemotherapy in children. JEADV. 2007; 21: 186-190.</p> <p>34. Hinds G, Valencia DT. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. Dermatol Clin. 2008; 26: 59-68.</p>	<p>18. Granados García M, Herrera Gómez A. Manual de oncología, procedimientos médicos quirúrgicos. 4ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010</p> <p>24. Lopes M, Jordao C, Grynszpan R, Sodr�e C, Ramos-e-Silva M. Chromonychia secondary to chemotherapy. Case Rep Dermatol. 2013; 5: 163-167.</p> <p>29. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticanc�reux. Premi�re part: les chimioth�rapies. Annales de dermatologie et v�n�r�ologie. 2013; 140: 183-196.</p> <p>28. Sall� de Chou C. Les toxicit�s cutan�es des chimioth�rapies aujourd'hui. M�decine humaine et pathologie. 2014.</p>	<p>13. Sevilla Gonz�lez FK, Ocampo Candiani J. Manifestaciones en u�as en enfermedades sist�micas. DCMQ. 2011; 9 (2): 131-136</p>	
---	--	--	---	--

5. RESULTADOS

Se han observado numerosos agentes quimioterápicos sistémicos implicados en la toxicidad ungueal. Sin embargo, su incidencia y severidad varía mucho (10, 23-36). Los cambios ungueales se han observado entre el 10% y 15% de los pacientes (30). Las anomalías ungueales aparecieron en poblaciones pediátricas, adultas y geriátricas, y en varios grupos étnicos (10, 23-36). Generalmente se producen después del tratamiento, entre las 4 y 8 semanas (30).

Tabla III – Definición de las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia citotóxica sistémica, según su forma de presentación. Tabla elaborada a partir de (10, 23-36).

ALTERACIONES UNGUEALES INDUCIDAS POR LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA		
Según...	Alteraciones	Presentación
Cambios en la pigmentación	Melanoniquia	Visible tras el primer o segundo mes de inicio de tratamiento. Puede presentarse con una o más bandas transversales, longitudinales o de manera más difusa
	Leuconiquia	Puede ser verdadera (alteración de la queratinización de la matriz distal de la uña) o aparente (anomalías del flujo sanguíneo en el lecho ungueal)
	Líneas de Beau	Notable cuando se usa como tratamiento la combinación de quimioterapia. Más frecuente en las uñas de las manos. El ancho del surco se relaciona con la duración del tratamiento
Infección	Granuloma piogénico	Puede llevar a gangrena y necrosis del dedo, pudiendo ser necesaria la pausa inmediata y permanente del tratamiento
Estructura	Onicolisis	
	Onicomadesis	

Crecimiento y grosor	Disminución	No se suele notar o no es mencionada por los pacientes oncológicos. Uñas débiles, delgadas y quebradizas, pudiendo convertirse en onicorrexis.
----------------------	-------------	--

Tabla IV – Definición de las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia dirigida sistémica, según su forma de presentación. Tabla elaborada a partir de (10, 23-36).

ALTERACIONES UNGUEALES INDUCIDAS POR LAS TERAPIAS DIRIGIDAS		
Según...	Alteraciones	Presentación
Efectos tóxicos en la lámina y el lecho ungueal	Cambios en la pigmentación	No es una alteración muy común de esta terapia. Aparece alrededor del 4º mes de tratamiento.
	Debilidad ungueal	Puede presentarse como uñas quebradizas, con fisuras, onicorrexis, etc.
	Onicolisis	Pueden ser dolorosas y suelen ir acompañadas de hemorragias subungueales.

	Hemorragias subungueales astilladas	Aparecen durante las primeras semanas del tratamiento y desaparecen espontáneamente con el crecimiento de la uña.
Efectos tóxicos en el tejido periungueal	Lesiones periungueales (paroniquia o granuloma piogénico)	Su aparición es tardía. Aparece con mayor frecuencia en los primeros dedos de los pies debido a microtraumatismos.
	Infecciones bacterianas	Son secundarias, es decir, no están presentes durante el desarrollo inicial de la lesión.
	Infecciones micóticas	Pueden ser muy extensas y convertirse en infecciones complicadas de curar, lo cual, pueden llegar a provocar infecciones micóticas sistémicas que cursen con la muerte de los mismos pacientes en raras ocasiones.

Tabla V - Relación entre los agentes quimioterápicos en la terapia citotóxica y los efectos adversos que inducen, según la bibliografía consultada. Tabla elaborada a partir de (10, 23-36).

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN LA TERAPIA CITOTÓXICA IMPLICADOS EN LA TOXICIDAD UNGUEAL		
Agente	Efectos adversos	Artículos
BLEOMICINA	Onicodistrofia, melanoniquia, onicolisis, líneas de Beau	26, 27, 29, 34, 35
CAPECITABINA	Onicolisis, onicomadesis, paroniquia, granuloma piogénico, onicomadesis.	27, 28, 29, 30, 35
DOXORUBICINA	Melanoniquia, onicolisis, paroniquia y leuconiquia	26, 27, 29, 34, 35
CICLOFOSFAMIDA	Pigmentación ungueal (melanoniquia, leuconiquia, líneas de Mees)	24, 27, 29, 33, 34, 35
DACARBACINA	Melanoniquia	27, 34, 35
DAUNORUBICINA	Pigmentación ungueal (melanoniquia, leuconiquia, líneas de Mees)	27, 29, 34, 35
DOCETAXEL	Melanoniquia, onicolisis, onicomadesis, disminución del grosor ungueal, hemorragia subungueal, eritema	19, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35
FLUOROURACILO	Melanoniquia, onicolisis, paroniquia y leuconiquia	26, 27, 29, 34, 35
HIDROXIUREA	Melanoniquia, leuconiquia	24, 27, 34, 35
METOTREXATO	Paroniquia, onicolisis, onicodistrofia, melanoniquia	34, 35
MITOXANTRONA	Onicolisis, hiperpigmentación (amarilla), hemorragia subungueal	27
PACLITAXEL	Onicolisis, abscesos hemorrágicos subungueales paroniquia, granuloma piogénico, onicomadesis, leuconiquia, líneas de Beau o de Muehrcke	27, 28, 30, 34, 35

Tabla VI - Relación entre los agentes quimioterápicos en la terapia dirigida y los efectos adversos que inducen, según la bibliografía consultada. Tabla elaborada a partir de (10, 23-36).

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS EN LA TERAPIA DIRIGIDA IMPLICADOS EN LA TOXICIDAD UNGUEAL		
Agente	Efectos adversos	Artículos
CETUXIMAB	Paroniquia, granuloma piogénico, onicocriptosis, onicomadesis	23, 27, 28, 30, 35
GEFITINIB	Paroniquia, granuloma piogénico, onicomadesis, onicocriptosis	27, 30, 35
IMATINIB	Hiperpigmentación ungueal, pitting ungueal, onicolisis	27, 30
SORAFENIB Y SUNITINIB	Onicolisis y abscesos hemorrágicos subungueales	27, 28, 29, 30, 35
RETINOIDES	Fragilidad ungueal, onicocriptosis, onicomadesis, paroniquia, granuloma piogénico	35

Tabla VII – Relación entre los efectos adversos causados por diferentes agentes quimioterápicos sistémicos, según la bibliografía consultada. Tabla elaborada a partir de (10, 23-36).

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS IMPLICADOS EN LA TOXICIDAD UNGUEAL		
Agente	Efectos adversos	Artículos
ARSÉNICO	Leuconiquia, líneas de Mees	27, 35
CISPLATINO Y VINCRISTINA	Leuconiquia, líneas de Beau	27, 33, 34, 35
MITOMICINA	Bandas púrpuras	27
MELFALAN Y BUSULFAN	Melanoniquia y líneas de Beau	27

DASATINIB Y NOLOTINIB	Trastornos en la pigmentación	30, 37
TEGAFUR	Melanoniquia, fragilidad ungueal	30
ETOPÓSIDO	Onicosis, líneas de Beau	25, 26
IXABEPILONA, MERCAPTOPURINA, DABRAFENIB, VEMURAFENIB Y TRAMETINIB	Onicosis	27

6. DISCUSIÓN

Las anomalías en las uñas son un efecto adverso común de la quimioterapia sistémica. La presentación clínica de los cambios ungueales inducidos por agentes quimioterápicos sistémicos depende del tipo de agente y duración del tratamiento oncológico, la gravedad de la toxicidad y de la estructura ungueal afectada (10, 23-36).

Las alteraciones ungueales suelen aparecer entre las 4 y 8 semanas del inicio del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de ellas desaparecen gradual y espontáneamente al finalizarlo, con el crecimiento de la uña, aunque ello conlleva varios meses (25, 27, 30). Solamente en uno de los artículos recogidos (35) se sugiere que no progresa hacia el borde distal de la uña, sino que puede llegar a persistir toda la vida. Algunas de ellas son asintomáticas, siendo solamente una repercusión estética y psicológica (15, 16, 17, 27). Sin embargo, en otros casos, puede afectar a la calidad de vida, ya que causa dolor y deterioro de las estructuras (10, 27-30, 34, 35).



Figura V - Onicosis con supuración subungueal del primer dedo del pie izquierdo en un paciente tratado con Paclitaxel. Imagen obtenida de (32).

En el estudio de Winther et al. Una gran proporción de pacientes consideró los efectos adversos ungueales como un problema estético. Sin embargo, más del 32% (de 88.5% pacientes con toxicidad ungueal) tenía problemas funcionales para realizar las actividades diarias (27).

Spazzapan et al. Documentaron la toxicidad ungueal (leuconiquia, paroniquia, onicolisis y hemorragia subungueal) en 16 (27.6%) de 58 pacientes. Estos cambios ungueales fueron muy dolorosos y se observó secreción purulenta debajo del lecho ungueal (27).

El aparato ungueal está compuesto por varias estructuras. La matriz ungueal es muy susceptible al tratamiento con quimioterapia. Por lo que, una afección aguda en la matriz, como puede ocurrir durante la quimioterapia, produce alteraciones en la placa completa. Las alteraciones más comunes son los cambios de pigmentación ungueal (melanoniqia y leuconiquia), onicolisis, onicomadesis, paroniquia y granuloma piogénico (19, 23-30, 32-37). En cambio, el efecto adverso descrito con una menor incidencia son las hemorragias subungueales, descritas solamente en dos casos (27, 28).

La revisión de los artículos de este trabajo demuestra una incidencia de toxicidad ungueal mayor en el tratamiento quimioterápico sistémico con Docetaxel (19, 27-30, 31-35), Paclitaxel (27, 28, 30, 34, 35) y Cetuximab (23, 27, 28, 30, 35). El Docetaxel y Paclitaxel pertenecen al grupo de taxanos (terapia citotóxica). Los taxanos es, probablemente, el grupo más común implicado en la toxicidad ungueal, entre el 35% y 40% (31, 33, 35). Seis de los estudios leídos (27, 28, 31, 32) describen cambios ungueales durante el tratamiento con Docetaxel, al igual que con el tratamiento con Paclitaxel. Entre ellos, se determinan como los más usuales la onicolisis dolorosas y los abscesos hemorrágicos subungueales en ambos, y el tratamiento con Docetaxel incluye también onicomadesis y melanoniqia.

Aunque numerosos estudios implican el Docetaxel como el agente causal de una gran variedad de toxicidades ungueales, los casos se realizaban con el tratamiento en combinación con Cisplatino, Carboplatino, Epirrubicina, Capecitabina y Trastuzumab (27). Varios de estos estudios han comparado el régimen semanal con tres regímenes semanales, obteniendo como resultado que no existe una diferencia en la incidencia de toxicidad ungueal (27).

Almagro et al. describieron onicosis en 5 (23.8%) de 21 pacientes bajo tratamiento con Paclitaxel, que padecieron alteraciones ungueales en su estudio, de un total de 91 pacientes (27). En el estudio francés se detecta onicosis en el 45.9% de los pacientes (28). Luftner et al y Spazzapan et al. también documentan la onicosis como uno de los efectos adversos de los pacientes de su estudio (27).



Figura VI - Onicosis provocada por la administración de Paclitaxel. Imagen obtenida de (27).



Figura VII - Onicosis debida a la administración de Docetaxel durante 3 semanas. Imagen obtenida de (27).

En cambio, el Cetuximab es un agente quimioterápico sistémico de los anticuerpos monoclonales del grupo de las terapias dirigidas. También aparece como agente causal de toxicidades ungueales, tales como paroniquia, onicomadesis y granuloma piogénico, en 6 de los artículos consultados (23, 27, 28, 30, 35).

En el estudio de Busam et al. se describe paroniquia en la mitad de los pacientes (5 de 10 totales) bajo tratamiento con Cetuximab (27). Otro estudio de Lacouture et al. describieron 27 casos de paroniquia con una incidencia del 17.7% de un total de 152 pacientes. En el último estudio, se describen 5 casos de granuloma piogénico, de los cuales 4 también desarrollaron paroniquia, de un total de 14 pacientes (23). El estudio francés (28) presentó un 24.8% de los pacientes con alteración en las uñas y, de estos,

el 20.5% desarrolló paroniquia dolorosa. Estos datos nos muestran que la paroniquia es el efecto adverso más común en el tratamiento con Cetuximab. En cambio, en los estudios de Moni et al. y Rodríguez-Murphy et al. solamente detallaron paroniquia en dos pacientes de cada estudio (23).



Figura VIII - Paroniquia con granuloma piogénico periungueal causado por tratamiento de inhibidores EGFR. Imagen obtenida de (23).

En el caso del Docetaxel y Paclitaxel, la onicolisis está relacionada con la dosis. Por lo que se puede mejorar con la reducción de esta, ya que el efecto adverso desaparece progresivamente con la retirada del tratamiento, aunque tarda varios meses (27, 30, 34, 35).

Con el tratamiento con Doxorubicina, las onicolisis son dolorosas y van acompañadas de abscesos hemorrágicos subungueales. En uno de los estudios escogidos se describieron 3 casos de pacientes bajo tratamiento con Doxorubicina cada 3 semanas. En el primer caso, la onicolisis apareció en ambos 1er dedo, después del 5º ciclo. Cuando la terapia cesó, la uña se recuperó totalmente. Mientras que en el segundo y tercer caso, la onicolisis completa de los dos primeros dedos ocurrió en el 7º ciclo (25). En otro de los estudios revisados (26) de 92 pacientes, 24 recibieron Doxorubicina y 12 de ellos desarrollaron onicolisis.

A pesar de que la onicolisis es el efecto adverso más común, es inusual con el tratamiento con retinoides (35).

Se ha determinado que la melanoniquia, como efecto adverso de la Doxorubicina, Ciclofosfamida, Dacarbicina, Daunorubicina, Fluorouracilo, Metotrexato e Hidroxiurea, se origina generalmente en la matriz distal de la uña. Cada banda corresponde a un ciclo de quimioterapia (34, 35). Es un efecto adverso que desaparece lentamente, y en algunos casos, la pigmentación puede persistir durante toda la vida (35).

En el caso de la Ciclofosfamida, la pigmentación puede afectar con una decoloración púrpura, marrón o negra con patrones, que varían desde rayas difusas a horizontales o longitudinales (24, 27, 35). En cambio, en el caso del tratamiento con Imatinib, el patrón que sigue la melanoniquia es que la hiperpigmentación aumenta en el centro de las uñas.

En dos casos del estudio de la universidad de Bolonia (32) se determinó que el número de líneas de Beau para cada uña corresponde al número de regímenes de Docetaxel. Así como también se relaciona la profundidad de la depresión con la cantidad de daño en la matriz, y la duración de la depresión indica la duración de la agresión (35).

Existe una relación entre el aumento de fragilidad de las uñas como efecto adverso del tratamiento con retinoides, con la onicocriptosis y múltiples granulomas piogénicos periungueales (35).

El tratamiento con Dasatinib y Nilotinib puede producir cambios ungueales y trastornos en la pigmentación (30, 37). Sin embargo, es probable que sean mucho menos comunes, ya que estas moléculas tienen un efecto inhibitorio menor (37). También se han descrito casos con melanoniquia longitudinal relacionado con el tratamiento con Tegafur, acompañado de fragilidad ungueal (30). Sin embargo, en otro de los artículos revisados, se determinó que las uñas de los pies no estaban afectadas (27).

Se presentan dos teorías que pueden favorecer al desarrollo de las alteraciones ungueales. Una de ellas aparece en 5 de los artículos revisados (10, 26, 29, 35). Relaciona la exposición solar con el desarrollo de toxicidad ungueal, ya que se sugiere la luz UV como un factor importante para desarrollar onicolisis y melanoniquia en pacientes que reciben ciertos fármacos citotóxicos, sin ser necesario. Puede afectar hasta el 5% de los pacientes tratados con quimioterapia sistémica. Por eso, en la mayoría de los estudios consultados, se aconsejaba evitar la exposición de sus uñas al sol. En 2 de los artículos leídos (10, 27, 32) se sugiere la segunda teoría, la cual consiste en que la integridad de las fibras nerviosas periféricas es necesaria para el desarrollo de anomalías en las uñas (onicolisis). También se ha determinado como factor agravante los traumatismos (3, 10, 27).

6.1. Importancia para la profesión y el mundo científico

Es esencial informar a los pacientes, de manera clara, sobre la posibilidad del desarrollo de estos efectos adversos ungueales inducidos por el tratamiento quimioterápico sistémico que están utilizando, ya que suelen ser comunes. El reconocimiento temprano y la mitigación de todos los efectos adversos ungueales causados por este tipo de tratamiento son beneficiosos para ellos. Esta gestión implica proporcionar la información sobre el potencial de la toxicidad ungueal al paciente, estrategias de prevención, el control, la detección temprana y precisa de estas alteraciones y el tratamiento adecuado cuando sea necesario. De esta manera, se puede llegar a controlar la necesidad de reducir la dosis o suspender el medicamento, lo cual mejora su calidad de vida (15, 16, 17, 36).

A pesar de la benignidad de estos cambios ungueales, su aparición puede suponer una fuente de ansiedad y sensación de miedo para ellos, así como para su entorno (28). Se debe tener en cuenta todos los efectos adversos ungueales como posibles agentes causales de otras alteraciones más graves, ya que pueden producir complicaciones potencialmente peligrosas debido a la neutropenia, lo cual aumenta el riesgo de sepsis (32).

Se sugiere que trabajar en un equipo multidisciplinario para prevenir, controlar y tratar los efectos adversos en las etapas iniciales puede ayudar a los ajustes del medicamento. Por eso, el podólogo debe conocer estos efectos adversos para prevenirlos o bien, tratarlos cuando sea posible, ya que tienen un gran conocimiento sobre la anatomía, funcionamiento y patología de las estructuras del pie.

6.2. Limitaciones del estudio

Por otro lado, la revisión bibliográfica contiene varias limitaciones, ya que cada uno de los artículos escogidos para los resultados presenta alguna de ellas, lo cual ha dificultado el análisis y comparación de los datos. En la mayoría de ellos se presentan casos clínicos (24, 25, 26, 31, 32), es decir, el tamaño de la muestra es bajo, por lo que estos estudios tienen un bajo poder de detección. Tanto en este tipo de estudios, como en aquellos

con una población mayor y en las revisiones bibliográficas, no se determina un rango de edad en la mayoría, por lo que es muy amplio (27, 30, 35). Otra de las limitaciones es la falta de datos sobre la metodología (instrumentos para valorar las alteraciones ungueales desarrolladas, duración del seguimiento, tiempo de estudio postpatológico, tipo de cáncer, etc.) (23, 30, 34, 35). Las dosis, el tiempo y los ciclos de tratamiento no coinciden completamente en todos los pacientes ni en todos estudios.

7. CONCLUSIONES

- Existe una relación entre la aparición de efectos adversos ungueales y el tratamiento con quimioterapia sistémica, tanto en las terapias citotóxicas como en las dirigidas.
- Las alteraciones ungueales más comunes inducidas por la quimioterapia sistémica son la pigmentación ungueal, la onicolisis, la onicomadesis, la paroniquia y el granuloma piogénico.
- Los agentes quimioterápicos sistémicos más comunes implicados en el desarrollo de alteraciones ungueales son Docetaxel, Paclitaxel y Cetuximab.
- Las alteraciones producidas en el lecho y lámina ungueal son comunes en los pacientes oncológicos bajo quimioterapia citotóxica, mientras que las lesiones periungueales se observan con mayor frecuencia en los pacientes tratados con terapias dirigidas.
- La toxicidad ungueal inducida por tratamientos antineoplásicos sistémicos tiene un impacto en la calidad de vida del paciente, tanto funcional como en el factor psicológico y estético.
- El diagnóstico precoz y el control de las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia sistémica sería beneficiosa para los pacientes bajo este tipo de tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guzmán Vera CK, Baldeon Santos MK, Rodrigues Barata AR, Conde-Salazar Gómez L. Afectación ungueal de origen ocupacional. MST. 2012; 58 (229): 321-326.
2. Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. ES. 2006; 291 – 296.
3. García Carmona FJ, Pascual Huerta J, Fernández Morato D, Trincado Villa L, Arcas Lorente C. Anatomía quirúrgica ungueal (primera parte). REP. 2015; XXVI (2): 64-74.
4. Martínez Nova A, Juárez Jiménez JM, Córdoba Fernández A, Rayo Rosado R. Podología: atlas de cirugía ungueal. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
5. Jemec G, Wortsman X. Ultrasound imaging of nails. ES. 2006; 323-328.
6. Mainusch OM. Common disorders and diseases of the nails. Anatomy, physiology, disorders, clarification and therapy. SV. 2004; 55: 561-581.
7. Mc Gonagle D, Benjamin M, Tan AL. The nail as a muskuloskeletal appendage: Implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. Dermatology. 2009; 218: 97-102.
8. De Berker D. Nail anatomy. Elsevier. 2013; 31: 509-515.
9. Baran R, Bristow I, PR Dawber R, Haneke E, Tosti A. A text atlas of nail disorders: Techniques in investigation and diagnosis. 3ª ed. London: Taylor & Francis Group; 2003.
10. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, Baran R. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. TLO. 2015; 16 (4): 181-189.
11. Fernández Pugnaire MA, Serrano Falcón C, Serrano Ortega S. Exploración de las uñas con dermoscopia: onicoscopia. MCILA. 2013;41 (4): 151-160.

12. Pérez Suárez B. El lenguaje de las uñas. MD. 2011; 15: 4-12.
13. Sevilla González FK, Ocampo Candiani J. Manifestaciones en uñas en enfermedades sistémicas. DCMQ. 2011; 9 (2): 131-136.
14. André J, Lateur N. Pigmented nail disorders. ES. 2006; 329-339.
15. Goldman A. (comp). Manual de enfermería oncológica. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2014.
16. De Cáceres Zurita ML, Ruiz Mata F, Germà Lluch JR, Busques CC. Manual para el paciente oncológico y su familia. 1ª ed. Barcelona: Egraf; 2007.
17. Granados García M, Herrera Gómez A. Manual de oncología, procedimientos médicos quirúrgicos. 4ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Rajesh D, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer, 2015; 136: 359-386
19. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). USA: 2010.
20. Lacy Niebla RM, Guevara Sanginés E, de la Barrera Becerril F, Arce Ramírez M, Leyva Santiago J, Arenas R. Micosis superficial en pacientes oncológicos. Estudio en 98 pacientes. MCILA. 2007; 35 (2): 83-88.
21. Galván JR, Mazoterías Pardo R, Melero González G. Epidemiología de las infecciones en el pie. REP. 2010; XXI (6): 213 -219.
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe sobre la salud en el mundo. Reducir los riesgos y promover una vida sana. Francia: Sadag; 2002.

23. Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2013; 4 (3): 319-327.
24. Lopes M, Jordao C, Grynszpan R, Sodr e C, Ramos-e-Silva M. Chromonychia secondary to chemotherapy. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: 163-167.
25. Cunningham D, Gilchrist NL, Farrest GJ, Soukop M. Onycholysis associated with cytotoxic drugs. *British Medical Journal*. 1985; 290: 675-676.
26. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, Mc Manus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. *American cancer society*. 2000; 88 (10): 2367-2371.
27. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Practice*. 2009; 15: 143-155.
28. Sall e de Chou C. Les toxicités cutan es des chimiothérapies aujourd'hui. *Médecine humaine et pathologie*. 2014.
29. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Première part: les chimiothérapies. *Annales de dermatologie et vénéréologie*. 2013; 140: 183-196.
30. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatolog*. 2008; 58 (4): 545-570.
31. Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to Docetaxel. *British Journal of Dermatology*. 2002; 146: 709-710.
32. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Manusutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F. Taxane induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Annals of oncology*. 2003; 14: 333-337.
33. Chen W, Yu YS, Liu YH, Sheen JM, Hsiao CC. Nail changes associated with chemotherapy in children. *JEADV*. 2007; 21: 186-190.

34. Hinds G, Valencia DT. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin.* 2008; 26: 59-68.
35. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clinics in dermatology.* 2013; 31: 618-626.
36. Dika E, Patrizi A, Ribero S, Fanti PA, Starace M, Melotti B et al. Hair and nail adverse events during treatment with targeted therapies for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol.* 2016; 26 (3): 232-239.
37. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième part: les thérapies ciblées. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2013; 140: 266-273.