

# Onicolisis con exudado del hiponiquio secundaria a quimioterapia con paclitaxel y capecitabina

Antonio Tejera, Ricardo J. Bosch, Norberto López y Enrique Herrera

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

**Resumen.**—Se presenta el caso de una paciente de 39 años que consultó por onicolisis, hiperqueratosis subungueal y presencia de exudado en el primer dedo del pie derecho. Las lesiones aparecieron durante el tratamiento oncológico de un cáncer mamario bilateral con metástasis linfáticas con paclitaxel cada tres semanas y capecitabina diaria. Las manifestaciones clínicas se deben a la afectación del lecho ungueal por la quimioterapia y deben conocerse y ser tenidas en cuenta debido al aumento del uso de este tipo de citotóxicos.

**Palabras clave:** paclitaxel, capecitabina, onicolisis, exudado hiponiquio.

## ONYCHOLYSIS WITH HYPONYCHIUM EXUDATE SECONDARY TO CHEMOTHERAPY WITH PACLITAXEL AND CAPECITABINE

**Abstract.**—A 39-year-old female patient who consulted due to onycholysis, subungual hyperkeratosis and presence of exudate in the big toe of the right foot. The lesions appeared during oncology treatment of bilateral breast cancer with lymphatic metastases with paclitaxel every three weeks and capecitabine daily. Clinical manifestations are due to the involvement of the nail bed caused by the chemotherapy. These should be known and taken into account due to the increased use of this type of cytotoxic agents.

**Key words:** paclitaxel, capecitabine, onycholysis, hyponychium exudate.

## INTRODUCCIÓN

La afectación del sistema ungueal es un efecto adverso relativamente frecuente de la quimioterapia. Las alteraciones pueden ser muy diversas y van cambiando según se van introduciendo nuevos fármacos citotóxicos. Presentamos el caso de una paciente con un cuadro de despegamiento ungueal y exudación del hiponiquio debido al efecto del paclitaxel y capecitabina.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años de edad, remitida desde oncología para la valoración de alteraciones en la uña del dedo primero del pie derecho que causaba dolor y escozor de intensidad moderada. La paciente había sido intervenida un año antes de un carcinoma ductal infiltrante en la mama izquierda, practicándose mastectomía y vaciamiento axilar de la cadena correspondiente. Tras constatar que había afectación axilar, se inició quimioterapia adyuvante con 6 ciclos de adriamicina y docetaxel, que produjo eritema en manos y pies y que dejó una ligera hiperpigmentación residual. Tras la quimioterapia se realizó radioterapia y tratamiento con tamoxifeno. Ocho meses más tarde

se le diagnosticó un segundo tumor primario en la mama derecha, por lo que se realizó mastectomía y vaciamiento axilar del mismo lado con el resultado histopatológico de carcinoma ductal infiltrante y afectación ganglionar. Se instauró por ello quimioterapia con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días), junto con capecitabina (1.650 mg/m<sup>2</sup>, diario durante 14 días). Dos meses después del comienzo del tratamiento, aparecieron los cambios en las uñas que fueron motivo de consulta.

Clínicamente se observaba en el primer dedo del pie derecho una separación clara de la uña del lecho ungueal. Además, hiperqueratosis subungueal y presencia de exudado amarillento no viscoso más evidente al presionar la lámina ungueal (fig. 1). La uña del primer dedo del otro pie presentaba una clínica similar pero de menor intensidad. El cultivo reveló una flora mixta de aerobios. Se realizó tratamiento con baños con sulfato de zinc y aplicación de pomada de mupirocina al 2 % dos veces al día, mejorando las lesiones de forma considerable tras tres semanas.

## DISCUSIÓN

La familia de los taxanos incluye al paclitaxel (Taxol®), fármaco extraído de la corteza del tejo americano (*Taxus brevifolia*) y al docetaxel (Taxotere®), derivado semisintético extraído a partir del tejo europeo (*Taxus baccata*)<sup>1</sup>. Su acción consiste en interferir la despolimerización de los microtúbulos al fijarse sobre la beta-tubulina. Tras más de una década desde su

### Correspondencia:

Ricardo J. Bosch. Dermatología. Facultad de Medicina. Bulevar Luis Pasteur, 32. 29071 Málaga. España. ricardobosch@aedv.es

Recibido el 19 de julio de 2005.

Aceptado el 27 de junio de 2006.

aprobación, los taxanos se han mostrado como fármacos importantes en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama, entre otras neoplasias<sup>2</sup>.

La capecitabina (Xeloda®) es un nuevo fármaco que se utiliza por vía oral en el tratamiento del cáncer de mama<sup>3</sup>. Actúa intratumoralmente, ya que se convierte, en el propio tumor, por la acción de la timidín-fosforilasa, en 5-fluoruracilo, su único metabolito activo; ello implica una reducción considerable de sus efectos secundarios. La combinación de capecitabina y docetaxel ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia comparado con el taxano sólo, en pacientes con enfermedad metastásica<sup>4,5</sup>. Por otro lado, la eficacia de la capecitabina en combinación con el paclitaxel es también alta, y generalmente bien tolerada en este grupo de pacientes<sup>6</sup>.

La toxicidad cutánea de los taxanos ocurre en el 50-70 % de casos y es muy variable. Puede manifestarse mediante un *rash*, un eritema maculopapuloso, eritema acral con descamación en manos y pies conocido como síndrome mano-pie, erupciones tipo eritema fijo medicamentoso o multiforme, y cuadros con fibrosis cutánea de tipo esclerodermiforme, de los que, recientemente, se han comunicado en algunos pacientes<sup>7,8</sup>. La incidencia de patología ungueal se encuentra en torno al 35 % de los casos<sup>9</sup>.

Por otro lado, la capecitabina produce una elevada incidencia de síndrome mano-pie ocasionando discromías cutáneas y alteraciones ungueales diversas, tales como onicólisis, onicomadesis y dermatitis exudativa del hiponiquio, en menos del 10 % de los pacientes tratados<sup>3</sup>.

Con la asociación de capecitabina y taxano los efectos adversos más importantes son los hematológicos, neutropenia y leucopenia, y los más frecuentes los dermatológicos, especialmente síndrome mano-pie y estomatitis<sup>10</sup>. La afectación ungueal con esta asociación alcanza el 26 % de los pacientes tratados, siendo los efectos observados la decoloración de la lámina, aparición de estrías, onicólisis, paroniquia y exudación del hiponiquio<sup>11</sup> (tabla 1).

El desarrollo normal de las uñas puede verse afectado con frecuencia por múltiples medicamentos y manifestarse en forma de diversas alteraciones clínicas<sup>12</sup>.



Fig. 1.—Despegamiento de la lámina ungueal del primer dedo del pie derecho, hiperqueratosis subungueal e inflamación del rodete por el que a la presión fluía exudado.

Los citostáticos producen, con cierta asiduidad, onicólisis que se manifiesta por despegamiento de la lámina ungueal de su lecho, existiendo cuatro tipos según las características y número de dedos afectados<sup>13</sup>. En el caso de los taxanos, la onicólisis aparece más frecuentemente cuando se administran semanalmente<sup>14</sup>, siendo muy rara su aparición cuando se administran cada tres semanas<sup>15</sup>, como ocurrió en nuestro caso. Otras alteraciones ungueales descritas que pueden ocurrir tras la terapéutica con taxanos son pigmentaciones, hemorragias en astilla, hematoma subungueal, líneas de Beau y paroniquia aguda<sup>15</sup>. También la capecitabina, aunque con menos frecuencia que los taxanos, puede provocar onicólisis, tanto administrada de forma aislada<sup>16</sup> como en asociación<sup>17</sup>. Es muy probable, por tanto, que en nuestra paciente el trastorno se haya producido por el efecto sinérgico de ambos.

Nuestra paciente asociaba a la onicólisis e hiperqueratosis subungueal, exudación del hiponiquio, con secreción serosa lateral, que se manifestaba más al comprimir la lámina ungueal. Esta alteración ha sido ya descrita en tres mujeres tratadas con capecitabina y docetaxel<sup>11</sup>. Para explicar por qué se producen estas alteraciones se han propuesto diferentes teorías<sup>11,18</sup>, tales como la existencia de un daño en el epitelio con

**TABLA 1.** ALTERACIONES UNGUEALES POR TAXANOS Y CAPECITABINA

	Quimioterápico		
	Taxano (docitaxel, paclitaxel)	Capecitabina	Taxano + capecitabina
Frecuencia	35 %	10 %	26 %
Alteraciones ungueales	Pigmentaciones Hemorragias en «astilla» Hematoma subungueal Paroniquia Líneas de Beau	Onicólisis Onicomadesis Exudación hiponiquio	Decoloración Estríación Onicólisis Paroniquia Exudación hiponiquio

epidermolisis y pérdida de adhesión entre el lecho y la lámina ungueal, la destrucción completa del epitelio con formación de una ampolla hemorrágica, la inhibición de la angiogénesis e incluso un mecanismo neurogénico. En nuestro caso es muy posible que la flora aislada en el cultivo fuera puramente contaminante, pero no descartamos que la creación de un espacio entre lámina y lecho permita el desarrollo de gérmenes que puedan contribuir al desarrollo de la lesión. La mejoría con baños antisépticos y pomada antibiótica cimentaría esta opinión.

El empleo creciente de nuevos citostáticos hace necesario el conocimiento de estas alteraciones, que permita reconocerlas, diagnosticarlas y realizar un tratamiento adecuado que contribuya al alivio de las molestias locales, ya que la curación completa no ocurrirá hasta la finalización del tratamiento quimioterápico.

#### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *The Lancet*. 1994;344:1267-72.
- Crown J, O'Leary M, Wei-Seong O. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *Oncologist*. 2004;9 Supl 2:24-32.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005;27:23-44.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20:2812-23.
- Mackey JR, Tonkin KS, Koski SI, Scarfe AG, Smylie MG, Joy AA, et al. Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:287-92.
- Gradhisar WJ, Meza LA, Amin B, Samid D, Hill T, Chen YM, et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2321-27.
- Escutia B, Alfonso R, Carnero L, Llorca C, Izquierdo G, Tudela J. Fibrosis cutánea de miembros inferiores por paclitaxel. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:227-30.
- Palacio L, García-Patos V, Virós A, Bartralot R, Mollet J. Síndrome esclerodermiforme por paclitaxel. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:504-7.
- Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol*. 2002;146:709-10.
- Park YH, Ryoo BY, Choj SJ, Kim HT. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:1329-33.
- Chen GY, Chang TW, Chen WC. Exudative hyponychial dermatitis associated with capecitabine and docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: report of three cases. *Br J Dermatol*. 2003;148:1071-3.
- Baran R. Erupciones medicamentosas afectando a las uñas. En: Fernández J, Requena L, editores. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions, S.L.; 2003. p. 225-35.
- Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS, et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. *Cancer*. 2000;88:2367-71.
- Spazzapon S, Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C, Magri MD, Veronesi A, et al. Nail toxicity related to weekly taxanes: an important issue requiring a change in common toxicity criteria grading? *J Clin Oncol*. 2002;21:4404-5.
- Mourad YA, Matta-Muallem M, Shamseddine A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermato Online J*. 2003;9:15.
- Chen GY, Chen YH, Hsu MM, Tsao CJ, Chen WC. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol*. 2001;145:521-2.
- Muñoz A, Barceló R, Rubio I, Mane JM, Ferreiro J, López-Vivanco G. Onycholysis associated with capecitabine in combination with irinotecan in two patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1252-3.
- Wasner G, Hilpert F, Schattschneider J, Allardt A, Binder A, Jensen TS, et al. Docetaxel-induced nail changes. A neurogenic mechanism; A case report. *Neuro Oncology*. 2002;58:167-74.