NPunto Vol. VIII Número 85. Abril 2025: 84-109

4. Afecciones dermatológicas asociadas a las terapias dirigidas e inmunoterapia

DERMATOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH TARGETED THERAPIES AND IMMUNOTHERAPY

Javier Fra Yáñez
Farmacéutico Interno Residente en el Hospital Universitario San Agustín, de Avilés, Asturias.

RESUMEN

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia contra el cáncer han supuesto un verdadero avance en el tratamiento y en el pronóstico de muchas neoplasias. Estos fármacos se dirigen de una manera mucho más específica que las terapias convencionales a las moléculas implicadas en el crecimiento y progresión tumoral (terapias dirigidas) o a las moléculas destinadas a modular el sistema inmunitario (inmunoterapia).

Estas terapias han permitido un cambio de paradigma en el abordaje del cáncer. Esto ha supuesto la aparición de nuevas opciones de tratamiento, pero también la aparición de nuevos espectros de toxicidades. Si bien es cierto que estas terapias tienen menos efectos secundarios a nivel sistémico y un perfil tóxico mucho más tolerable que la quimioterapia convencional, dan lugar con frecuencia a reacciones adversas dermatológicas.

Las alteraciones dermatológicas asociadas a estas terapias no solo tienen repercusión sobre el aspecto físico, sino que también conllevan alteraciones a nivel psicológico, afectando a la autoestima y a la relaciones personales, sociales y laborales del paciente. Aunque no suelen presentar riesgo vital, estas alteraciones tienen un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente. Así mismo, pueden dar lugar a interrupciones o disminuciones de dosis de la terapia antineoplásica, afectando negativamente a la eficacia del tratamiento.

Por lo tanto, el cuidado de la piel es esencial en el paciente oncológico que recibe tratamiento con terapias dirigidas e inmunoterapia. La prevención y el manejo de las afecciones cutáneas deben formar parte del esquema de tratamiento y deben ser una tarea multidisciplinar, en la que intervengan dermatólogos, oncólogos, farmacéuticos, médicos de atención primaria y personal de enfermería entre otros, ya que constituyen un elemento fundamental en el abordaje integral de la enfermedad.

Palabras clave: Terapias, inmunoterapia, cáncer, tratamiento, dermatología, paciente, toxicidades.

ABSTRACT

Targeted therapies and cancer immunotherapy have been a real breakthrough in the treatment and prognosis of many malignancies. These drugs target molecules involved in tumour growth and progression (targeted therapies) or molecules aimed at modulating the immune system (immunotherapy) in a much more specific way than conventional therapies.

These therapies have enabled a paradigm shift in the approach to cancer. This has led to the emergence of new treatment options, but also to the emergence of new toxicity risks. While it is true that these therapies have fewer systemic side effects and a much more tolerable toxicity profile than conventional chemotherapy, they frequently give rise to adverse dermatological reactions.

The dermatological alterations associated with these therapies not only have repercussions on the physical appearance, but also entail alterations at a psychological level, affecting the patient's self-esteem and personal, social and work relationships. Although they are not usually life-threatening, these alterations have a major impact on the patient's quality of life. They can also lead to interruptions or dose reductions of antineoplasic therapy, negatively affecting the efficacy of the treatment.

Therefore, skin care is essential in the cancer patient receiving treatment with targeted therapies and immunotherapy. Prevention and management of skin conditions should be part of the treatment regimen and should be a multidisciplinary task, involving dermatologists, oncologists, pharmacists, primary care physicians and nurses among others, as they are a fundamental element in the comprehensive approach to the disease.

Keywords: *Therapies, immunotherapy, cancer, treatment, dermatology, patient, toxicities.*

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos oncológicos empleados en el tratamiento del cáncer han experimentado, y siguen experimentando, enormes avances en los últimos años. Además de las terapias clásicas como la quimioterapia, radioterapia y cirugía, se han ido desarrollando nuevas terapias oncológicas, más modernas, como las terapias dirigidas y la inmunoterapia, que constituyen terapias cada vez más específicas y adaptadas a cada paciente, por lo que la esperanza de vida ha aumentado notablemente. Si bien se espera que las terapias modernas provoquen menos efec-

tos secundarios en las células sanas que las terapias clásicas, los efectos secundarios también pueden ser sustanciales y dependen, en gran medida, de la diana específica a la que se dirijan.

Los efectos secundarios pueden afectar a cualquier órgano o tejido. Entre estos efectos secundarios se encuentran a menudo las afecciones dermatológicas. Estas alteraciones de la piel, además de provocar un deterioro en la calidad de vida y en la autoestima del paciente, nos obligan en muchas ocasiones a reducir la dosis e incluso suspender el tratamiento.

Aunque la mayoría de las afecciones dermatológicas suelen ser reversibles y no presentan riesgos para la vida del paciente, deben ser manejadas adecuada, cuidadosa e integralmente por los distintos profesionales sanitarios. El cuidado de la piel asociado a las distintas terapias oncológicas constituye un complemento terapéutico fundamental, tanto en la prevención como en la disminución de los efectos secundarios en la piel. Los cuidados dermocosméticos en el paciente oncológico deben ser una tarea multidisciplinar y formar parte del esquema terapéutico dentro del abordaje integral de la enfermedad.

¿Qué es el cáncer?

El concepto de cáncer engloba a un conjunto de enfermedades de etiología multifactorial que se caracterizan por el desarrollo de células anormales denominadas células cancerosas que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del organismo.

En condiciones normales, las células sanas de nuestro organismo crecen y se dividen de forma controlada y ordenada a medida que nuestro cuerpo las necesita y mueren, de forma programada, cuando envejecen o se dañan, presentando mecanismos de regulación que impiden que crezcan y se multipliquen sin control. Cuando una célula sana presenta una mutación u otro tipo de alteración que no puede ser adecuadamente reparada y que impide que la célula desarrolle correctamente su función, se activa un mecanismo programado de muerte celular, conocido como apoptosis, que controla el crecimiento y desarrollo de la célula.

Sin embargo, las células cancerosas son capaces de evadir estos mecanismos de regulación y control, evitando la muerte celular programada y creciendo y dividiéndose sin control, de forma acelerada y diseminándose por el organismo. Estas células pueden multiplicarse a tal ritmo que son capaces de invadir tejidos y órganos cercanos e incluso diseminarse a través del torrente sanguíneo y sistema linfático hacia otras partes del organismo, desplazando, sustituyendo y destruyendo tejidos sanos.

Cuando las células cancerosas del cáncer primario se diseminan vía sanguínea o vía linfática, hacia otras partes del cuerpo, ocurre lo que se conoce como metástasis. La metástasis consiste en el crecimiento de nuevos tumores malignos en lugares diferentes al del cáncer primario. Esta propiedad diferencia a los tumores malignos de los tumores benignos, cuyo crecimiento es lento y no tienen capacidad para invadir tejidos vecinos ni producir metástasis[1].

Clasificación del cáncer

El cáncer a menudo se considera como una única entidad, sin embargo, engloba a un grupo de más de 100 enfermedades distintas de carácter multifactorial. Cada uno de los tipos de cáncer posee unas características particulares y propias, que en muchas ocasiones son completamente diferentes de las características del resto de cánceres, considerándolos enfermedades completamente independientes, con factores causales, diagnóstico, evolución y tratamiento específicos.

El cáncer se puede clasificar de dos maneras, por el tipo de tejido en el que se origina (tipo histológico) y por la localización primaria o la ubicación en el cuerpo donde se desarrolla inicialmente[2]. Adicionalmente, según el carácter maligno o benigno del tumor podemos establecer una tercera clasificación.

Clasificación según el tipo histológico

La Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) bajo el título "The International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)", es considerada una herramienta de pronóstico y diagnóstico para la codificación de tumores y cánceres. Actualmente se encuentra en su tercera edición (CIE-O-3) y es empleada, principalmente, para codificar la localización (topografía) y la histología (morfología) de las diferentes neoplasias[3].

Desde el punto de vista histológico, existen más de un centenar de cánceres diferentes, que se pueden agrupar en seis categorías principales[2]:

- **Carcinomas.** Constituyen la forma más habitual de cáncer. Son neoplasias malignas del tejido epitelial que representan del 80 al 90 por ciento de todos los casos de cáncer.

  Se originan en las células epiteliales, que son las células que recubren las superficies internas y externas de órganos, glándulas o estructuras corporales. Los carcinomas pueden tener lugar en distintas partes del cuerpo como, por ejemplo, carcinoma de colon, mama, pulmón, próstata, páncreas, etc.

  Los carcinomas se pueden dividir en dos grandes subgrupos: los adenocarcinomas, que afectan a órganos o glándulas que tienen función secretora y los carcinomas epidermoides o de células escamosas, los cuales se originan en el epitelio escamoso y el tejido afectado por el tumor no tiene funciones glandulares.

- **Sarcomas**. Tumores malignos que se originan en las células del tejido conjuntivo, también conocido como conectivo o de sostén. Los sarcomas se pueden formar en el hueso y en los tejidos blandos como, por ejemplo, en el tejido muscular, tejido adiposo, tejido nervioso, vasos sanguíneos y linfáticos y en el tejido fibroso, como tendones, cartílago y ligamentos.

  Dependiendo de su origen, podemos distinguir diferentes tipos de sarcomas. Los más frecuentes son los

osteosarcomas (sarcomas óseos), pero existen otros tipos de sarcomas como el condrosarcoma (cartílago), liposarcoma (tejido adiposo), rabdomiosarcoma (músculo esquelético), leiomiosarcoma (músculo liso), sarcoma mesotelial o mesotelioma (revestimiento membranoso de las cavidades corporales), angiosarcoma (vasos sanguíneos), glioma o astrocitoma (cerebro y médula espinal), etc.

- **Mielomas.** Son neoplasias malignas que se originan en las células plasmáticas o plasmocitos de la médula ósea. Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y constituyen un componente fundamental del sistema inmunitario del organismo ya que son las células encargadas de producir las inmunoglobulinas o anticuerpos.

  Las inmunoglobulinas son glucoproteínas del tipo gammaglobulina que actúan como elementos de defensa frente a los antígenos, como los virus y bacterias, ayudando al cuerpo a combatir infecciones y enfermedades.

  En el mieloma, las células plasmáticas se vuelven anormales y se multiplican sin control, acumulándose en la médula ósea y desplazando a las células sanas. Estas células plasmáticas anormales, en lugar de producir anticuerpos útiles, producen un único tipo de inmunoglobulina que se conoce como paraproteína, componente monoclonal o proteína M y que no ofrece ningún beneficio. Se impide así, la formación de anticuerpos funcionales y el paciente se vuelve más susceptible a las infecciones.

  Los diferentes tipos de mieloma se basan en el tipo de inmunoglobulina producida. El más frecuente es el mieloma tipo inmunoglobulina G (IgG), que afecta a más de la mitad de los pacientes con mieloma. A continuación, el segundo tipo más frecuente es el mieloma tipo inmunoglobulina A (IgA). Por el contrario, los tipos IgM, IgE e IgD tienen una incidencia mucho menor.

- **Leucemias.** Son cánceres que se originan en la médula ósea, que es el tejido encargado de la producción de los distintos tipos de células sanguíneas. Se trata de un cáncer hematológico que a menudo provoca una proliferación anormal de leucocitos o glóbulos blancos inmaduros, que se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre.

  Estos glóbulos blancos inmaduros no son capaces de realizar adecuadamente su función de defensa, por lo que el paciente suele ser más propenso a las infecciones. Adicionalmente, la leucemia también puede afectar a cualquiera de los precursores de las distintas líneas celulares de la médula ósea, como los precursores mieloides, eritroides, monocíticos o megacariocíticos, por lo que además de provocar una mayor susceptibilidad a infecciones, el paciente puede ser más proclive a sufrir anemia y alteraciones de la coagulación, como hemorragias o trombosis.

  Las leucemias se suelen clasificar de acuerdo a la rapidez con la que evoluciona la enfermedad (aguda o crónica) y según el tipo de población celular afectada (linfoide o mieloide). De esta forma, podemos establecer cuatro tipos principales de leucemia: leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica.

- **Linfomas.** Se desarrollan a partir del tejido linfático. Se caracterizan por una proliferación maligna de linfocitos (células T o células B) anormales que se acumulan en los ganglios, vasos y órganos linfáticos (especialmente bazo, timo, amígdalas y adenoides, tracto digestivo y médula ósea) que forman parte del sistema linfático.

  El sistema linfático produce y trasporta la linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo, purifica los fluidos corporales y produce los linfocitos B y T, que nos ayudan a hacer frente a las infecciones ejerciendo un papel fundamental en el sistema inmunitario del organismo.

  Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. En función del tipo de linfoma el pronóstico y el tratamiento será diferente, por lo que es fundamental hacer un correcto diagnóstico de la enfermedad. En la Enfermedad de Hodgkin, la presencia de las células de Reed-Sternberg nos ayuda a diferenciar de forma diagnóstica el linfoma de Hodgkin del linfoma no Hodgkin.

- **Tipos Mixtos.** Son aquellos tumores malignos que se desarrollan a partir de múltiples tipos de tejido neoplásico.

  Un ejemplo de tumor mixto lo constituye el carcinoma adenoescamoso, que es un tipo de cáncer formado por dos de los principales tipos de tumor (adenocarcinoma y carcinoma escamoso). Otro ejemplo es el tumor mülleriano mixto maligno o carcinosarcoma, que es una neoplasia rara e infrecuente con componentes carcinomatosos (epiteliales) y sarcomatosos (mesenquimales).

Clasificación según la localización primaria

Se clasifica al cáncer según la localización o sitio primario donde se desarrolló inicialmente el tumor. De esta forma, entre los tipos más comunes de cáncer según su localización primaria podemos destacar algunos ejemplos:

- Cáncer de colon
- Cáncer de mama
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de próstata
- Cáncer de ovario
- Cáncer de hígado
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de riñón
- Cáncer de estómago

Clasificación según su carácter

Los tumores pueden ser clasificados según su carácter en:

- **Tumor benigno.** Los tumores benignos son aquellos tumores que, aunque las células se multiplican de forma

descontrolada, no se extienden a otras partes del cuerpo. No suelen poner en peligro la vida del individuo, no invaden ni destruyen órganos vecinos y no se diseminan por el organismo a través de los vasos sanguíneos y linfáticos formando metástasis.

Estos tumores, por lo común, pueden extirparse mediante cirugía y no suelen crecer nuevamente. Constituyen ejemplos de tumores benignos los lipomas, papilomas, condilomas, fibromas, mixomas, etc.

- **Tumor maligno.** Como ya vimos anteriormente, las células de los tumores malignos son capaces de diseminarse por el cuerpo formando tumores a distancia, es decir, son capaces de formar metástasis. Estos tumores pueden invadir y dañar órganos y estructuras vecinas.

  Normalmente pueden extirparse y tratarse, pero al contrario de lo que sucede con los tumores benignos, los tumores malignos pueden volver a crecer, lo que se conoce como recaída.

  El grado de malignidad de un tumor maligno se determina por la capacidad de invasión y la agresividad de sus células.

Etiología del cáncer

El cáncer es una enfermedad genética causada por la acumulación de mutaciones en los genes que controlan el funcionamiento de las células, especialmente el crecimiento y la división celular (4).

Estas mutaciones genéticas pueden ser inducidas por factores intrínsecos y/o por factores no intrínsecos (5):

- Los factores intrínsecos son aquellos factores que no son modificables y se refieren a mutaciones espontáneas e inevitables que surgen como resultado de errores aleatorios en la replicación del DNA.
- Los factores no intrínsecos se refieren a:
  - Factores exógenos modificables, como la exposición a determinadas sustancias o agentes (carcinógenos, xenobióticos, virus, bacterias, parásitos, etc.) y los hábitos y estilos de vida del individuo (actividad física, ingesta de nutrientes, tabaquismo, etc.).
  - Factores endógenos parcialmente modificables y relacionados con las características del individuo (edad, sexo, raza, metabolismo, predisposición genética, mecanismos de reparación en respuesta al daño producido en el DNA, procesos inflamatorios, niveles hormonales, etc.) que influyen en aspectos fundamentales del control del crecimiento celular y en la integridad del genoma.

Factores de riesgo y factores de protección del cáncer

Como vimos en el apartado anterior, existen diversos factores que pueden propiciar la aparición de cáncer. Es necesario diferenciar entre factores de riesgo y factores de protección.

Los factores de riesgo son aquellos que pueden aumentar las probabilidades de que una persona pueda padecer cáncer. Por otro lado, los factores de protección son aquellos factores que están relacionados con una menor probabilidad y riesgo de padecer cáncer (6).

Cuando hablamos acerca de la etiología del cáncer, hay determinados factores de riesgo que pueden evitarse, pero hay otros que no es posible hacerlo. Por ejemplo, un individuo puede evitar el tabaco y el alcohol, pero, por el contrario, no puede evitar el envejecimiento o la herencia genética. Los factores de riesgo que un individuo puede controlar se denominan modificables y los que no puede controlar se denominan no modificables. Al limitar la exposición a los factores de riesgo que pueden evitarse, se puede reducir el riesgo de desarrollar ciertos cánceres. Sin embargo, tener uno o varios factores de riesgo, no significa necesariamente el desarrollo de la enfermedad. Así mismo, muchas personas desarrollan cáncer sin tener ningún factor de riesgo conocido.

Existen muchos factores de riesgo presentes en los hábitos y estilos de vida, en la alimentación y en el ambiente que pueden causar cáncer. Algunos de los factores de riesgo relacionados con el cáncer más conocidos y estudiados son[6]:

- Alcohol
- Tabaco
- Dieta
- Falta de actividad física
- Obesidad y sobrepeso
- Prácticas sexuales de riesgo
- Edad
- Inmunosupresión
- Luz solar
- Radiación
- Infecciones
- Inflamación crónica
- Hormonas
- Sustancias ambientales cancerígenas
- Antecedentes familiares

Según la Organización Mundial de la Salud, se podrían prevenir entre el 30% y el 50% de las muertes debidas al cáncer, evitando o modificando los factores de riesgo clave e implementando las estrategias de prevención existentes basadas en la evidencia[7]. Por lo tanto, modificar o evitar los siguientes factores de riesgo clave es un elemento fundamental a la hora de prevenir el cáncer[7]:

- Evitar o limitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Evitar el consumo de tabaco.

- Realizar una dieta saludable, rica en frutas y verduras.
- Realizar regularmente ejercicio físico.
- Mantener un peso adecuado y saludable.
- Realizar prácticas sexuales seguras.
- Limitar la exposición a la radiación ultravioleta y a la radiación ionizante.
- Vacunarse contra los virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano.
- Evitar la contaminación ambiental urbana y el humo en interiores debido al uso doméstico de combustibles sólidos.

Epidemiología del cáncer

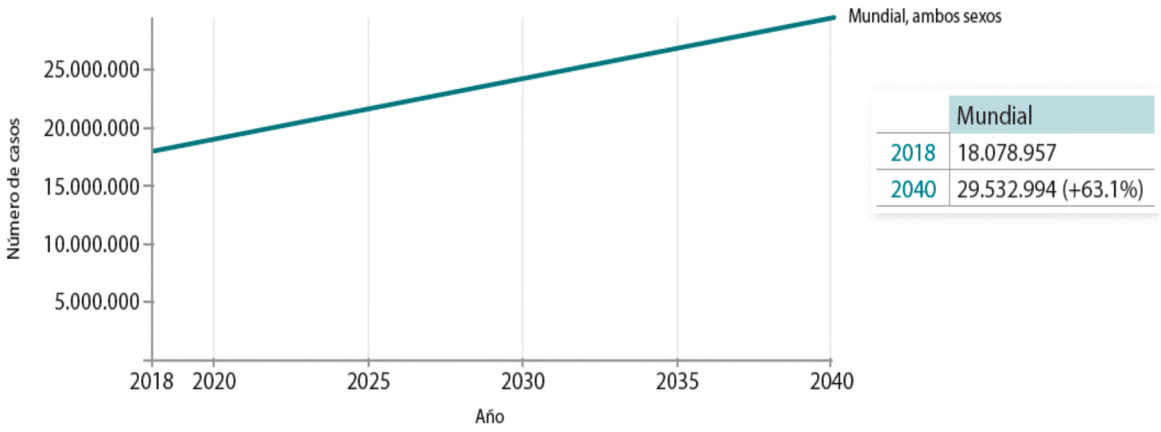
Epidemiología a nivel mundial

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, siendo responsable de aproximadamente 9.6 millones de muertes en el año 2018. A nivel mundial, cerca de 1 de cada 6 muertes se debe al cáncer. Aproximadamente el 70% de las muertes son registradas en países con ingresos medios-bajos[8].

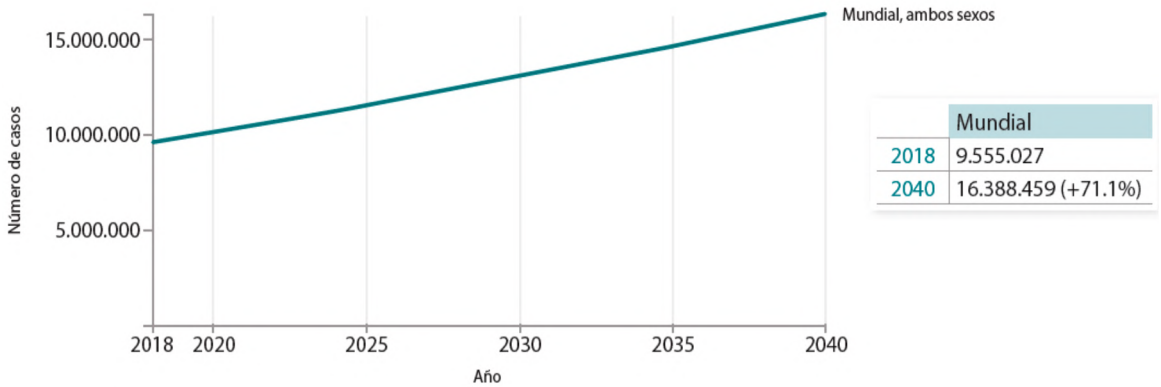
Alrededor de un tercio de las muertes causadas por el cáncer se deben a los cinco principales riesgos conductuales y dietéticos: consumo de tabaco, consumo de alcohol, elevado índice de masa corporal, falta de actividad física y baja ingesta de frutas y verduras. Destaca el hábito tabáquico como el principal factor de riesgo de cáncer, ocasionando cerca del 22% de las muertes por cáncer[8].

Los procesos infecciosos que pueden llegar a causar neoplasias malignas, como los virus de la hepatitis B y C, el virus del papiloma humano, el virus de la inmunodeficiencia humana, etc., son los responsables de hasta el 25% de los casos de cáncer en los países con unos ingresos medios-bajos[8].

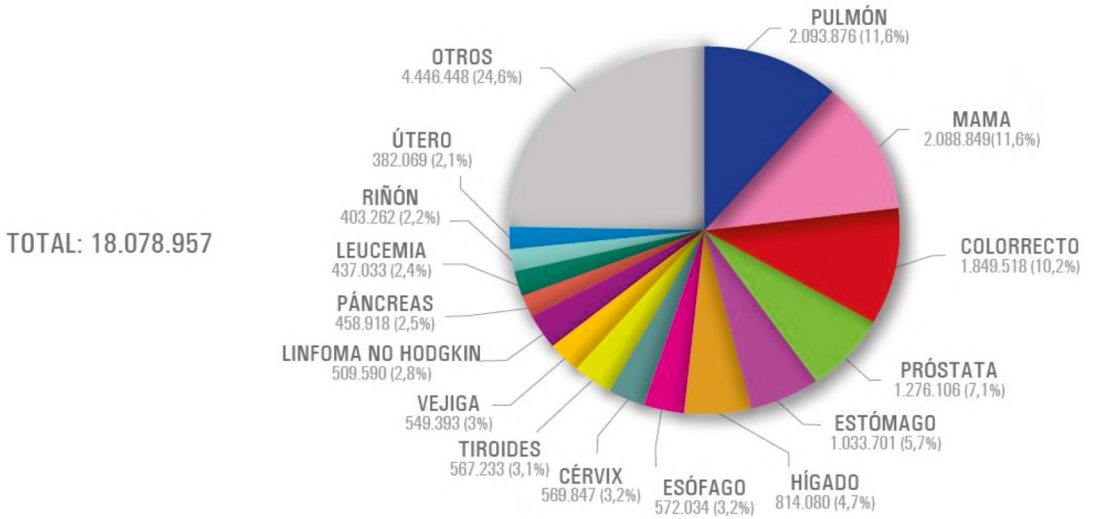
El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), organismo especializado en investigaciones oncológicas perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, publicó en 2018 la última versión de la base de datos GLOBOCAN, que proporciona estimaciones de la incidencia y la mortalidad en 185 países para 36 tipos de cáncer. De acuerdo con los últimos datos estimados por el proyecto GLOBOCAN 2018, la incidencia y la mortalidad atribuidas al cáncer continúan creciendo rápidamente en todo el mundo. Las razones son complejas y variadas, comprenden desde el envejecimiento y crecimiento de la población hasta la disminución de las tasas de mortalidad



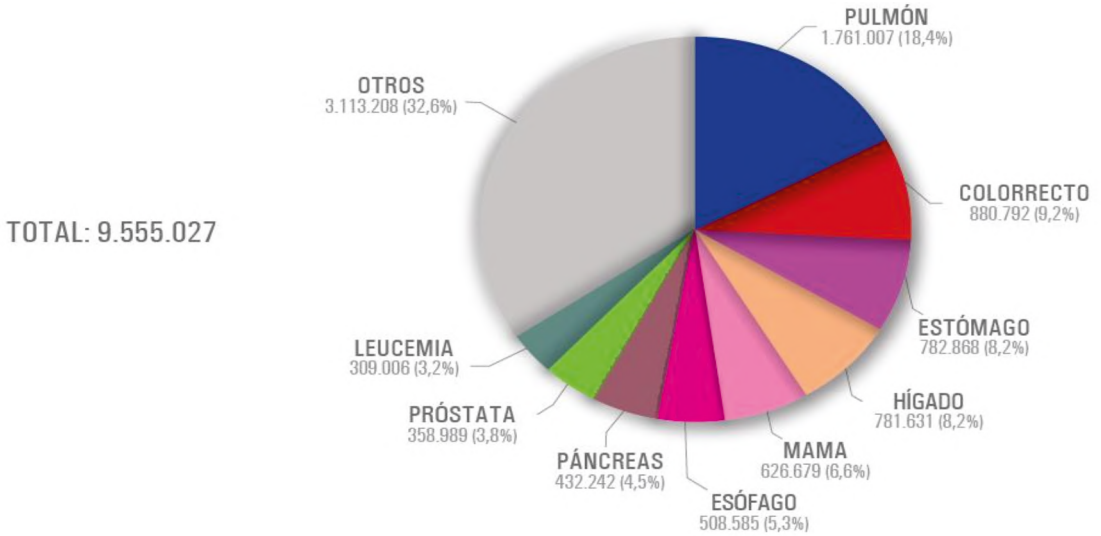
Gráfica 1. *Incidencia estimada de tumores para el periodo 2018-2040 en la población mundial, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr/)© International Agency for Research on Cancer 2019.*



Gráfica 2. *Número de muertes por cáncer para el período 2018-2040 en la población mundial, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr/) International Agency for Research on Cancer 2019.*



Gráfica 3. *Tumores diagnosticados más frecuentemente en el mundo en 2018, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr/) © International Agency for Research on Cancer 2019.*



Gráfica 4. *Estimación del número de muertes por cáncer en el mundo en 2018, ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2018. Gráfico: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr/) © International Agency for Research on Cancer 2019.*

debidas a otro tipo de patologías y los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, algunos de los cuales están asociados con el desarrollo socioeconómico[9].

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, estimó para el año 2018 aproximadamente 18.1 millones de nuevos casos de cáncer y 9.6 millones de muertes atribuidas al cáncer. Las estimaciones poblacionales indican que en los próximos 20 años el número de nuevos casos aumentará, llegando hasta los 29.5 millones de casos al año en 2040[9]. Respecto a la mortalidad, se estima un aumento del número de fallecimientos por cáncer en la población mundial desde los 9.6 millones de fallecimientos en 2018 hasta los 16.4 millones en el año 2040[10].

Los tumores diagnosticados más frecuentemente en el mundo en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago. Destacar que las neoplasias de pulmón, mama y colorrectales representan alrededor de un tercio de la incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo.

Teniendo en cuenta ambos sexos, el cáncer de pulmón es el que se diagnostica con más frecuencia (11.6% del total de casos) y constituye la principal causa de muerte por cáncer (18.4% del total de muertes), seguido de cerca por el cáncer de mama femenino (11.6%), cáncer colorrectal (10.2%) (11) y cáncer de próstata (7.1%) para incidencia y cáncer colorrectal (9.2%), cáncer gástrico (8.2%) y cáncer hepático (8.2%) para la mortalidad[9,10].

El cáncer de pulmón es el más frecuente entre los varones y la principal causa de muerte. Le siguen el cáncer de próstata y colorrectal (por incidencia) y el cáncer hepático y gástrico (por mortalidad).

Por otro lado, el cáncer de mama es el que se diagnostica con más frecuencia y la principal causa de muerte entre las mujeres. Le siguen el cáncer colorrectal y de pulmón

Tabla 1. *Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).*

	Mujeres	Hombres	Ambos sexos
< 65 años	54.642	53.404	108.046
≥ 65 años	64.554	106.794	169.348
Todas las edades	117.196	160.198	277.394

Tabla 2. *Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 según el tipo de cáncer en ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).*

Tipo de cáncer	Número de casos
Colorrectal	44.231
Próstata	35.126
Mama	32.953
Pulmón	29.638
Vejiga	22.350
Linfoma no Hodgkin	9.188
Cavidad oral y faringe	8.604
Páncreas	8.338
Estómago	7.577
Riñón	7.300
Útero	6.804

(por incidencia) y pulmón y colorrectal (por mortalidad). El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad.

Cabe mencionar que el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer varían sustancialmente entre los diferentes países, así como dentro de cada país, en función del nivel de desarrollo social y económico y de los estilos de vida asociados[9].

Epidemiología en España

En España, el cáncer también es una de las principales causas de morbi-mortalidad. Se estima que, en nuestro país, en el año 2020, el número de cánceres diagnosticados alcanzará los 277.394 casos según los últimos cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)[10].

Los cánceres que se diagnosticarán con más frecuencia en España en 2020 serán los colorrectales (44.231 casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga (22.350). Les seguirán, a mucha distancia, los linfomas no Hodgkin (9.188), cánceres de la cavidad oral y faringe (8.604), páncreas (8.338), estómago (7.577), riñón (7.300) y cuerpo uterino (6.804)[10].

En varones, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en 2020 serán los de próstata, colorrectales, pulmón y vejiga. Les seguirán, de lejos, los cánceres de la cavidad oral y faringe, riñón, hígado, estómago, linfomas no Hodgkin y el cáncer de páncreas, con más de 4.000 casos al año cada uno de ellos. Cabe destacar que la incidencia global de los tumores relacionados con el consumo de tabaco seguirá disminuyendo, de forma lenta pero continua, debido a la disminución del hábito tabáquico desde hace años en los varones[10].

Por otro lado, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en mujeres en 2020 serán los de mama y los colorrectales. A mucha distancia, les seguirán los cánceres de pulmón, cuerpo uterino, vejiga, linfoma no Hodgkin y cáncer de tiroides, con más de 4.000 casos al año todos ellos. Al contrario de lo que sucede con los hombres, el cáncer de pulmón pasó de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en 2015, a ocupar el tercer puesto en el año 2019 en cuanto a frecuencia de diagnóstico. Esta

Tabla 3. *Estimación del número de nuevos casos de cáncer en hombres en España para el año 2020 según el tipo de cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).*

Tipo de cáncer	Número de casos
Próstata	35.126
Colorrectal	26.044
Pulmón	21.847
Vejiga	18.071
Cavidad oral y faringe	6.049
Riñón	5.109
Hígado	4.971
Estómago	4.703
Linfoma no Hodgkin	4.932
Páncreas	4.384

Tabla 4. *Estimación del número de nuevos casos de cáncer en mujeres en España para el año 2020 según el tipo de cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).*

Tipo de cáncer	Número de casos
Mama	32.953
Colorrectal	18.187
Pulmón	7.791
Útero	6.804
Vejiga	4.279
Linfoma no Hodgkin	4.256
Tiroides	4.180

tendencia se confirma para el año 2020 y se debe, probablemente, al aumento del consumo de tabaco en mujeres. Además, se espera un aumento en la incidencia de otros tumores relacionados con el tabaco, como los de la cavidad oral y faringe o vejiga[10].

Es importante señalar que el número absoluto de tumores diagnosticados en España, al igual que en el resto de países desarrollados, continúa en aumento desde hace décadas, en posible relación con el envejecimiento de la población, el aumento poblacional, la exposición a factores de riesgo y el aumento de la detección precoz mediante la implantación de programas de screening o cribado.

En cuanto a la mortalidad, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística (INE), los tumores constituyeron en el año 2018 la segunda causa de muerte en España (26.4% de los fallecimientos), únicamente por detrás de las enfermedades cardiovasculares (28.3%)[10].

Como en los dos últimos años, el cáncer fue la primera causa de muerte entre los hombres (297,8 fallecimientos por cada 100.000), y la segunda entre las mujeres (186,7 fallecimientos por cada 100.000). El número de fallecimientos debido al cáncer descendió un 0.4% en hombres y un 0.6% en mujeres.

En España, los tumores causantes del mayor número de fallecimientos en 2018, teniendo en cuenta ambos sexos, fueron el cáncer de pulmón, seguido del cáncer colorrectal, páncreas, mama, próstata, hígado y vías biliares y estómago. Todos ellos con más de 5.000 muertes[10].

En varones, los tumores causantes del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de pulmón, colorrectal y próstata, causando más de 5.000 defunciones cada uno.

En mujeres, los tumores causantes del mayor número de fallecimientos fueron el cáncer de mama, colorrectal y pulmón. De nuevo, debido al aumento del consumo de tabaco por parte de la mujer, las muertes causadas por el cáncer de pulmón continúan aumentando y el cáncer de pulmón vuelve a desplazar al cáncer de colon como la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.

En líneas generales, la mortalidad debida al cáncer en España ha sufrido un importante descenso en las últimas décadas. Esta tendencia puede justificarse debido al desarrollo de actividades de prevención, campañas de diagnóstico precoz y mejoras en la terapéutica[10].

Tratamiento del cáncer

El tratamiento del cáncer puede ser muy variado y complejo ya que depende de muchos factores. La elección del tratamiento dependerá, principalmente, del tipo de cáncer, de su estadio, de su localización y del estado general y características del paciente.

Las terapias tradicionales empleadas en el tratamiento del cáncer son, generalmente, inespecíficas e incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estas terapias constituyen los tratamientos más comunes en el tratamiento del cáncer.

- **Cirugía.** La cirugía es un procedimiento local mediante el cual el cirujano extirpa el tumor y el tejido sano que lo rodea del cuerpo para, así, asegurarse de haber eliminado el tumor por completo. Generalmente, el objetivo principal de la cirugía es la curación, sin embargo, según su finalidad, la cirugía puede ser[12]:
  - Preventiva
  - Diagnóstica
  - De estadiaje
  - Curativa
  - Paliativa
  - Reparadora

  La cirugía suele ser el tratamiento principal para determinados tipos de cáncer y se puede utilizar como tratamiento único o en combinación con otros tipos de tratamientos, como radioterapia y quimioterapia.

- **Radioterapia.** La radioterapia consiste en el uso de altas dosis de radiación, como los rayos X u otras partículas de potencia elevada, para destruir las células cancerosas del cuerpo y reducir el tamaño del tumor. Puede utilizarse con intenciones curativas o paliativas.

  Según la forma de administración de la radiación, podemos diferenciar dos tipos de radioterapia (13):

  - **Radioterapia de haz externo.** En la radioterapia de haz externo la radiación es generada y emitida desde el exterior por una máquina llamada acelerador lineal. El acelerador lineal se trata de un equipo de gran tamaño capaz de realizar tratamientos de muy alta precisión. Es un tratamiento local en el que se trata

una parte específica del cuerpo enfocando un preciso haz de radiación hacia el tumor, evitando tocar el tejido sano circundante.

- **Radioterapia interna.** La radioterapia interna difiere de la anterior en que la fuente de radiación se coloca dentro del cuerpo. Esta fuente de radiación puede ser sólida o líquida.

  » La radioterapia interna se denomina braquiterapia cuando la fuente de radiación es sólida. El material radioactivo se introduce en el interior del organismo, en el propio tumor o en el tejido que lo rodea, de forma temporal o permanente. De este modo, se consiguen administrar altas dosis de radiación en áreas pequeñas y localizadas, de forma que llega muy poca dosis de radiación a las células y tejidos sanos cercanos al implante. Una vez retirado el implante el paciente no emitirá ningún tipo de radiación.

  » Cuando la fuente de radiación es líquida se denomina radioterapia sistémica. El material radioactivo se administra por vía oral o por vía intravenosa y viaja por todo el organismo a través de la sangre acumulándose en los tejidos donde se localiza el tumor para, posteriormente, emitir radiación y destruir las células cancerosas. Cuando se emplea este tipo de terapia sistémica hay que tener precaución ya que los fluidos corporales como el sudor, saliva y orina emitirán radiación durante un periodo de tiempo determinado.

La radioterapia, al igual que la cirugía, puede administrarse como tratamiento único o asociada a otras terapias.

- **Quimioterapia.** La quimioterapia es una terapia sistémica empleada en el tratamiento del cáncer que utiliza fármacos denominados antineoplásicos o quimioterápicos. Actúa tanto a nivel local como a distancia, destruyendo las células malignas que están diseminadas por el organismo. Constituye una de las opciones terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer.

  El objetivo de la quimioterapia es destruir y evitar que las células cancerosas crezcan y se dividan mediante el empleo de una serie de fármacos que actúan en diferentes fases del ciclo celular.

  Consiste en la administración de un fármaco (monoterapia) o, más habitualmente, una combinación de fármacos (poliquimioterapia combinada y secuencial) en forma de ciclos para tratar el tumor. Un ciclo consiste en la administración de medicación durante uno o varios días seguido de un tiempo de descanso. La combinación de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción puede mejorar los resultados clínicos y evitar resistencias. Sin embargo, no siempre está indicado el uso de poliquimioterapia en el tratamiento del cáncer ya que en determinadas circunstancias se emplean antineoplásicos en monoterapia[14].

  Los fármacos administrados y su dosis dependerán del tipo de tumor, de su localización y estadio y de las características del paciente. Pueden administrarse por varias vías, entre las que destacan la vía oral y la vía intravenosa.

  Como las células cancerosas crecen y se dividen más rápidamente que las células normales, la quimioterapia tiene mayor efecto sobre las células cancerosas. Aun así, las células sanas también se ven afectadas en mayor o menor medida, de ahí los efectos secundarios relacionados con este tipo de terapia.

  La quimioterapia se suele combinar en muchas ocasiones con la cirugía y la radioterapia puesto que el tratamiento multidisciplinar del cáncer constituye un mejor abordaje de esta enfermedad. Según el momento y la finalidad con la que se administre la quimioterapia respecto a otras opciones terapéuticas, ésta se puede clasificar en[14]:

  - **Quimioterapia neoadyuvante.** Quimioterapia iniciada antes de la cirugía o de la radioterapia. Su finalidad es disminuir el tamaño del tumor para mejorar los resultados del procedimiento quirúrgico y de la radioterapia y prevenir la diseminación de las células tumorales.

  - **Quimioterapia adyuvante.** La quimioterapia adyuvante es aquella que se administra generalmente después de la cirugía o radioterapia para disminuir las posibilidades de diseminación a distancia del tumor, es decir, se emplea para prevenir posibles recaídas después de realizar una intervención quirúrgica u otro tipo de tratamiento local. En la actualidad es considerada el estándar de tratamiento para muchos tipos de cáncer.

  - **Quimioterapia de inducción o conversión.** Es la quimioterapia que se administra previamente a otro tipo de tratamiento local, con el objetivo de disminuir la cantidad de tumor o intentar convertir el tumor en operable, cuando no lo era inicialmente. Se administra para inducir una remisión.

  - **Quimioterapia concomitante.** La quimioterapia se administra asociada a otros tratamientos, generalmente a radioterapia. Cuando la quimioterapia se administra de forma simultánea con la radioterapia se pretende conseguir una asociación sinérgica entre ambas, potenciando el efecto local de la radioterapia y el efecto sistémico de la quimioterapia, aumentando de esta forma la eficacia terapéutica. Esta asociación también se denomina quimio-radioterapia.

  - **Quimioterapia paliativa.** La quimioterapia se denomina paliativa cuando el objetivo del tratamiento no es curativo, sino controlar los síntomas de la enfermedad, mejorar la calidad de vida del paciente y aumentar la supervivencia. Se emplea cuando no es posible intervenir quirúrgicamente debido a la existencia de metástasis o porque la enfermedad está muy avanzada.

Además de las terapias tradicionales, existen otras opciones de tratamiento más recientes y específicas que están adquiriendo gran importancia en las últimas dos décadas debido a que suponen un gran avance en el tratamiento del cáncer. Estamos hablando de la terapia dirigida y de la inmunoterapia. A continuación, veremos brevemente

en qué consisten, pero, más adelante, les dedicaremos un apartado propio debido a su importancia.

- **Terapia dirigida.** Las terapias molecularmente dirigidas son terapias innovadoras que actúan sobre moléculas específicas (dianas moleculares) para bloquear el crecimiento, la progresión y la diseminación de las células cancerosas[15]. La terapia dirigida emplea mayoritariamente anticuerpos monoclonales y medicamentos de moléculas pequeñas o micromoleculares.

- **Inmunoterapia.** Es un tipo de terapia biológica empleada en el tratamiento del cáncer cuyo objetivo es ayudar al sistema inmunitario a erradicar y prevenir la propagación de las células cancerosas, es decir, a combatir el cáncer. La inmunoterapia incluye inhibidores de puntos de control inmunitario, anticuerpos monoclonales, vacunas, terapia celular y terapia inmunogénica [16].

Otros tipos de tratamientos del cáncer incluyen:

- **Terapia hormonal.** La hormonoterapia o terapia hormonal se emplea en el tratamiento de tumores hormonodependientes, es decir, de tumores que dependen de las hormonas para crecer.

  Una hormona es una sustancia química, generalmente una proteína, que actúa como un mensajero intercelular modificando el metabolismo, el comportamiento y el crecimiento de las células.

  La terapia hormonal emplea fármacos que actúan bloqueando o modificando las hormonas, ya sea evitando su formación o alterando sus efectos sobre determinados tipos de células para frenar o evitar el crecimiento de ciertos tumores. Para que la terapia hormonal sea útil, es imprescindible que los tumores presenten receptores hormonales en la superficie de sus células. Las hormonas suelen actuar estimulando el crecimiento cuando se unen a estos receptores presentes en las células tumorales, por lo que bloquear las hormonas constituye una importante estrategia para detener el crecimiento del tumor[17].

- **Trasplante de células madre.** Los trasplantes de células madre restauran las células madre de los pacientes que fueron tratados con dosis muy elevadas de quimioterapia o radioterapia para tratar algún tipo de cáncer y cuyas células madre fueron destruidas. Su objetivo fundamental es restablecer la función de la médula ósea para que produzca células sanguíneas con normalidad [18].

  Las células madre hematopoyéticas o progenitores hematopoyéticos son células no especializadas e inmaduras que dan lugar a otras células sanguíneas más especializadas y maduras, como los eritrocitos, leucocitos y los trombocitos.

  Las células madre se pueden obtener de:

  - Médula ósea (trasplante de médula ósea).
  - Sangre periférica.
  - Sangre del cordón umbilical de un recién nacido.

  Por otro lado, según la procedencia de los progenitores hematopoyéticos, diferenciamos entre:

  - Trasplante autólogo: las células madre proceden del propio paciente.
  - Trasplante alogénico: las células madre proceden de un donante sano.

  Los trasplantes de células madre se suelen realizar en pacientes con neoplasias hematológicas. Constituyen uno de los tratamientos de elección frente a diversos tipos de leucemia. También pueden ser útiles en pacientes con linfoma, mieloma múltiple, neuroblastomas, etc [18].

- **Hipertermia.** La hipertermia, terapia térmica o termoterapia es un tipo de tratamiento mediante el cual se exponen pequeñas áreas de tejido corporal a altas temperatura, es decir, la hipertermia utiliza el calor para dañar y eliminar las células cancerosas o hacerlas más sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia sin apenas dañar a las células sanas[19].

- **Terapia láser.** La terapia láser es un tratamiento que utiliza luz de alta intensidad para tratar el cáncer. Esta técnica consiste en el uso de un haz de luz muy estrecho y enfocado para reducir o destruir tumores o lesiones precancerosas[19].

  La terapia láser se emplea generalmente para tratar cánceres superficiales y algunos tipos de cáncer en estadios muy tempranos. También puede utilizarse para tratar determinados síntomas del cáncer, como el sangrado o la obstrucción de estructuras vecinas por el propio tumor. Además, es frecuente su utilización en el sellado de terminaciones nerviosas para reducir el dolor después de una cirugía o en el sellado de vasos linfáticos para disminuir la inflamación y la diseminación de las células tumorales[19].

  Esta terapia puede usarse sola o combinada con cirugía, radioterapia o quimioterapia.

- **Crioterapia.** La crioterapia o criocirugía emplea el frío extremo producido por el nitrógeno líquido o por el gas argón para congelar y destruir el tejido patológico. La crioterapia puede utilizarse para tratar determinados tipos de cáncer de piel en estadios tempranos, cáncer de próstata, de cuello uterino, de hueso y para eliminar lesiones precancerosas[19].

- **Terapia fotodinámica.** La terapia fotodinámica es un tipo de tratamiento que emplea medicamentos especiales, denominados agentes fotosensibilizadores, junto con un tipo particular de luz para destruir las células cancerosas[20].

  Esta técnica consiste en la administración de un agente fotosensibilizador que tiene la capacidad de acumularse y permanecer por más tiempo en las células cancerosas que en las células sanas. Transcurridas entre 24 y 72 horas el agente fotosensibilizador, presente fundamentalmente en el tejido tumoral, se expone a una fuente de luz, con una longitud de onda específica. El efecto terapéutico se logra con la fotoactivación del agente fotosensibilizante en el tejido tumoral, lo que produce la destrucción de las células cancerosas debido a la síntesis de oxígeno reactivo y al daño oxidativo en estas células[20].

Una de las principales características de esta terapia es su capacidad para discriminar entre tejidos normales y patológicos, debido a la mayor capacidad que tienen las células cancerosas para acumular y captar por más tiempo el agente fotosensibilizante en comparación con las células sanas.

EL CÁNCER Y LA PIEL

Las terapias empleadas en el tratamiento del cáncer han experimentado un gran avance en los últimos años. El desarrollo de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia trae consigo tratamientos más modernos, específicos y adaptados a cada paciente. Si bien se espera que estas terapias sean mejor toleradas por el paciente, los efectos adversos también podrían ser sustanciales.

Entre estos efectos adversos se encuentran frecuentemente las afecciones dermatológicas[21–23]. En muchas ocasiones, las alteraciones de la piel, además de provocar un deterioro en la calidad de vida del paciente, nos obligan a reducir la dosis o incluso a suspender el tratamiento[22,23].

Estas alteraciones de la piel suelen ser reversibles y no suelen presentar riesgo vital. Aun así, deben ser manejadas cuidadosamente por los diferentes profesionales sanitarios. El cuidado de la piel, asociado a los distintos tratamientos oncológicos, constituye un complemento terapéutico fundamental, tanto en la prevención como en la disminución de los efectos adversos cutáneos[23].

La piel

La piel constituye el órgano más extenso del cuerpo. Además de conferirnos apariencia estética e identidad personal, desempeña multitud de funciones:

- Protección frente a agresiones externas
- Termorregulación
- Balance hidroelectrolítico
- Absorción de radiación ultravioleta
- Síntesis de Vitamina D
- Detección de estímulos sensoriales

Desde el punto de vista estructural, la piel está formada por 3 capas:

- **Epidermis.** La epidermis constituye la capa más externa de la piel y la que está en contacto con el medio externo. Está formada por estratos celulares en donde podemos encontrar diferentes tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans.

  Los queratinocitos son las células más numerosas de la epidermis y son los encargados de producir una proteína estructural denominada queratina. Estas células, producidas en la capa basal más interna de la epidermis, sufren un proceso de queratinización mediante el cual migran hacia la superficie de la piel, madurando y experimentando una serie de cambios hasta que alcanzan el nivel superficial del estrato córneo y se eliminan por descamación. Los melanocitos, por su parte, son las células encargadas de producir la melanina, principal causante del color de la piel y elemento fundamental en la protección frente a la radiación ultravioleta procedente del Sol. Las células de Merkel son un tipo especial de células que funcionan como mecanorreceptores. Finalmente, las células de Langerhans tienen una importante función de protección inmunológica.

- **Dermis.** La dermis es la capa intermedia de la piel. Está compuesta mayoritariamente por unas células conocidas como fibroblastos, capaces de sintetizar colágeno y elastina. El colágeno y la elastina son las principales proteínas estructurales de la dermis, confieren resistencia y elasticidad a la piel.

- **Hipodermis.** La hipodermis es la capa más interna de la piel, situada por debajo de la dermis. Contiene adipocitos o células grasas y numerosos vasos sanguíneos que aportan nutrientes a las capas más superficiales de la piel. Esta capa interviene en la termorregulación, aislamiento, almacenamiento de energía y protección frente al daño mecánico.

En la piel, además de las diferentes capas que hemos nombrado, podemos encontrar diversas estructuras conocidas como anejos cutáneos. Los anejos cutáneos están constituidos por las glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, pelos y uñas.

La integridad cutánea puede verse afectada por la acción directa del cáncer sobre la piel, por la acción de la propia intervención quirúrgica o del tratamiento oncológico (radioterapia y quimioterapia) o por la toxicidad causada por los diversos fármacos empleados en el tratamiento del cáncer. En el presente trabajo nos centraremos en la toxicidad dermatológica secundaria al uso de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia.

Las terapias dirigidas y la inmunoterapia, a pesar de tener menos efectos adversos a nivel sistémico y tener un perfil de efectos secundarios mucho más tolerable que la quimioterapia tradicional, dan lugar con relativa frecuencia a reacciones adversas en la piel. Estas alteraciones cutáneas no solo tienen repercusiones físicas sobre el paciente, sino que también conllevan alteraciones a nivel psicológico[23].

El consejo dermatológico en el paciente oncológico es fundamental, ya que un adecuado cuidado de la piel dará lugar a un menor porcentaje de efectos adversos cutáneos, así como a una mejor calidad de vida y mayor autoestima. Por lo tanto, llevar a cabo un cuidado dermatológico apropiado tanto desde el inicio del tratamiento oncológico, como durante y tras su finalización resulta de gran importancia.

Terapias oncológicas: terapias dirigidas e inmunoterapia

Los avances en la investigación del cáncer han permitido el desarrollo de nuevas terapias, como las terapias dirigidas a moléculas específicas implicadas en el crecimiento celular o las destinadas a modular el sistema inmunitario, que han revolucionado el tratamiento del cáncer.

Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas, a diferencia del efecto "indiscriminado" de la quimioterapia tradicional, emplean fármacos que actúan de manera selectiva sobre moléculas específicas que participan en el crecimiento, progresión y diseminación del cáncer. Estos fármacos dirigidos molecularmente bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir con dianas moleculares específicas presentes en las células cancerosas.

Según la diana, estos fármacos actúan sobre factores de crecimiento, antígenos de superficie celular, receptores o vías de transducción de señales que regulan la progresión del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis y metástasis, entre muchos otros. Es decir, pueden bloquear las señales que favorecen el crecimiento del tumor, interferir con la regulación del ciclo celular y/o inducir la muerte celular para destruir las células cancerosas[15,21]. Así pues, estos fármacos se emplean para tratar determinados tipos de cáncer basándose en las características moleculares del propio tumor.

Las dianas de particular interés incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), RAS, BRAF, MEK, KIT, RET, la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1, 2 y 3, entre otros[23].

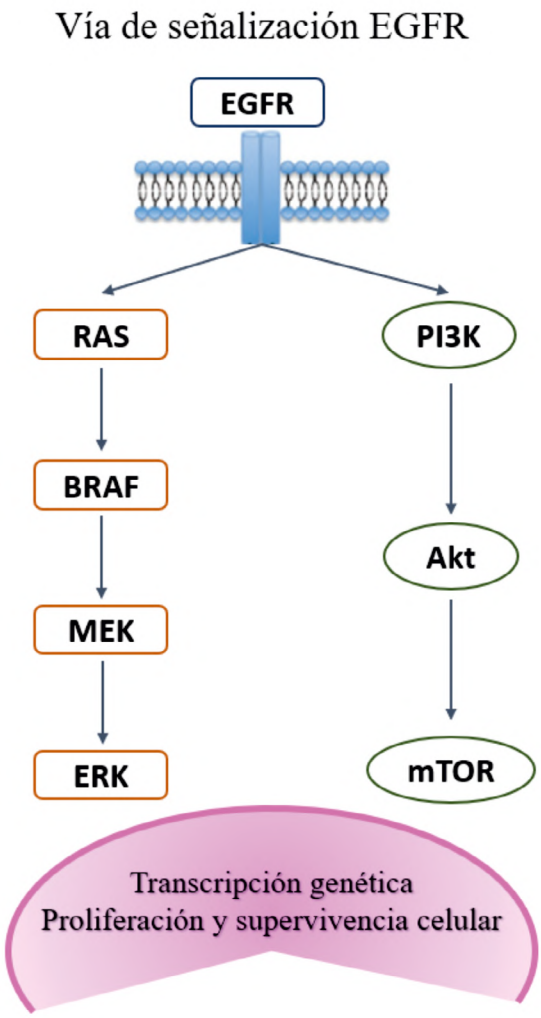


Figura 1. *Vía de señalización EGFR (elaboración propia).*

Los fármacos empleados en las terapias dirigidas pueden clasificarse en función de su peso molecular en:

- **Moléculas pequeñas.** Las moléculas pequeñas se pueden definir como compuestos con un peso molecular relativamente bajo (< 900 daltons) que actúan intracelularmente inhibiendo rutas bioquímicas específicas.

  Los principales representantes de este grupo son los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK). Otros representantes de este grupo son los inhibidores de BRAF y MEK, de la vía de señalización intracelular de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (inhibidores de mTOR), etc. Los inhibidores multiquinasa actúan de forma característica a través de varias vías, como, por ejemplo, la vía del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), c-KIT, la vía del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), RET y FLT3[15,22,23].

  Cada uno inhibirá una ruta bioquímica específica que pertenece a una cascada de señalización particular, es decir, inhibirá una parte específica de la ruta ubicada entre el receptor de membrana y el núcleo de la célula [15,22].

- **Moléculas grandes.** Las moléculas grandes, representadas principalmente por los anticuerpos monoclonales, actúan generalmente en el espacio extracelular sobre proteínas circulantes (ligandos) o sobre proteínas presentes en la superficie celular (receptores transmembrana) ya que, debido a su gran tamaño, no son capaces de penetrar en el interior de la célula.

  Los anticuerpos monoclonales son grandes proteínas producidas en el laboratorio que actúan como anticuerpos humanos. Se dirigen y se unen específicamente a moléculas diana, las cuales pueden ser receptores de superficie de la membrana celular, proteínas circulantes o proteínas asociadas a un sistema enzimático. En la mayoría de los casos, las proteínas que constituyen dianas terapéuticas se sobreexpresan o se sobreactivan en la superficie de las células tumorales.

  Respecto a su mecanismo de acción, los anticuerpos monoclonales pueden producir efectos directos, como la apoptosis de la célula tumoral al unirse a receptores celulares y desencadenar una serie de señales intracelulares que conducen a la muerte de la célula o el bloqueo de receptores de factores de crecimiento, interrumpiendo la proliferación celular. Por otro lado, también pueden producir efectos indirectos, como el reclutamiento de células con capacidad citotóxica, como macrófagos, monocitos y células natural killer y su posterior activación mediante la unión del anticuerpo monoclonal a antígenos específicos de las células tumorales o la unión al complemento, conduciendo a una reacción de destrucción celular[15].

  Así pues, los anticuerpos monoclonales pueden actuar a través de diferentes mecanismos para ejercer su acción[15]:

Mecanismos directos:

- Inducción de la apoptosis
- Bloqueo de la transducción de señales
- Conjugados Anticuerpo - Fármaco citotóxico

Mecanismos indirectos:

- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
- Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)
- Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP)

Clasificación de las principales terapias dirigidas[15,22–24]

Inhibidores del EGFR

Las principales clases de inhibidores del EGFR son:

- Anticuerpos monoclonales: cetuximab, panitumumab y necitumumab
- Inhihidores de la tirosina quinasa:
  - ITK anti EFGR: gefitinib, erlotinib y osimertinib
  - ITK duales anti EGFR y HER-2: lapatinib y afatinib
- Inhibidores multiquinasa; vandetanib

Inhibidores HER-2

- Anticuerpos monoclonales: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina

Fármacos antiangiogénicos

Las dos clases principales de fármacos antiangiogénicos, que se dirigen frente a la vía de señalización del VEGF, son:

- Anticuerpos monoclonales: bevacizumab, aflibercept y ramucirumab
- Inhibidores multiquinasa no selectivos: sorafenib, regorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, cabozantinib, nintedanib y lenvatinib

Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, KIT y PDGFR

- Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

- Ibrutinib y acalabrutinib

Inhibidores de la tirosina quinasa ALK

- Crizotinib

Inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK)

- Palbociclib y ribociclib

Inhibidores MAPK (vía RAS-RAF-MEK-ERK)

Los inhibidores de la vía de señalización MAPK se pueden dividir en tres clases de fármacos:

- Inhibidores de BRAF: vemurafenib, dabrafenib y encorafenib
- Inhibidores de MEK: cobimetinib, trametinib y binimetinib
- Inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR: sirolimus, everolimus y temsirolimus

Inhibidores de la ruta Hedgehog

- Vismodegib y sonidegib

Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)

- Niraparib, olaparib y rucaparib

Inhibidores del proteasoma

- Bortezomib, carfilzomib e ixazomib

Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que ayuda al sistema inmunitario del paciente a combatir el cáncer. Representa, al igual que la terapia dirigida, un ejemplo permanente de medicina de precisión. Sin embargo, a diferencia del resto de tratamientos contra el cáncer, su finalidad no es interferir directamente con el crecimiento y proliferación de las células tumorales, sino que su acción consiste en estimular el sistema inmunitario para que sea éste el que reconozca, ataque y destruya el tumor[25]. La inmunoterapia, junto con las terapias dirigidas descritas anteriormente, constituye una de las revoluciones terapéuticas más importantes de los últimos años en el campo de la oncología, ya que ambas estrategias de tratamiento han permitido modificar drásticamente el pronóstico e incrementar la supervivencia de algunos tipos de cáncer.

La inmunoterapia se puede enfocar desde dos puntos de vista:

- **Inmunoterapia pasiva.** La inmunoterapia pasiva facilita y mejora la respuesta inmunitaria existente del organismo. Consiste en la administración de anticuerpos o células, previamente generados in vitro, con capacidad de destrucción celular intrínseca e independiente de la situación inmunológica del paciente, para tratar el tumor.

  Los anticuerpos monoclonales conocidos como inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) constituyen un ejemplo de inmunoterapia pasiva.

- **Inmunoterapia activa.** La inmunoterapia activa dirige las células del sistema inmunitario del organismo para que reconozcan y destruyan las células tumorales. Se pretende activar in vivo el sistema inmunitario del paciente e inducirlo a elaborar una respuesta específica frente a los antígenos tumorales para favorecer una respuesta efectiva frente al tumor.

  Un ejemplo de inmunoterapia activa lo constituyen las vacunas contra el cáncer.

Clasificación de los principales tipos de inmunoterapia

La inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de determinados tipos de tumores considerados hasta la fecha de muy mal pronóstico. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario y la terapia con linfocitos T maduros que expresan receptores de antígeno quimérico (CAR-T) representan un evento histórico en el desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer[26]. A continuación, veremos una clasificación de los principales tipos de inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

Inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI)

Los puntos de control inmunitario constituyen un conjunto de vías inhibitorias que juegan un papel fundamental como elementos reguladores de la respuesta inmune, ya que cuando la respuesta inmunitaria no es necesaria, la desactivan, limitando la autoinmunidad. Por tanto, en condiciones normales, los puntos de control inmunitario desempeñan una importante labor en la prevención de la autoinmunidad, evitando que el sistema inmunitario ataque por error a las células sanas del propio organismo y cause enfermedades autoinmunes. Sin embargo, algunos tumores son capaces de regular y aprovechar estos puntos de control para evadir el sistema inmunitario y desarrollarse.

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son anticuerpos monoclonales que bloquean estos puntos de control inmunitario permitiendo que las células inmunitarias respondan con más fuerza al cáncer. No actúan por acción citotóxica directa sobre las células tumorales, sino que se unen a proteínas asociadas al proceso de modulación de la respuesta inmune. Estas proteínas están presentes en la superficie de los linfocitos T o en las células neoplásicas. De este modo, reducen el umbral de activación del propio sistema inmunitario del individuo para activarlo frente al tumor, aumentando la inmunidad antitumoral[22].

Los principales puntos de control inmunitario están constituidos por el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), el ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y el receptor de muerte programada 1 (PD-1). La inhibición de puntos de control inmunitario específicos, especialmente CTLA-4 y PD-1/PD-L1, se establece como uno de los enfoques más utilizados en la inmunoterapia actual contra el cáncer[23,26].

Los inhibidores para cada uno de los puntos de control inmunitario son los siguientes[16,22,23,27]:

- Anti CTLA-4: ipilimumab y tremelimumab
- Anti PD-1: nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab
- Anti PD-L1: atezolizumab, durvalumab y avelumab

Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

La terapia de células T que expresan receptores de antígeno quimérico (CAR-T) es un tipo de tratamiento en el que las células T del paciente se modifican en el laboratorio mediante ingeniería genética para detectar y eliminar las células tumorales.

La transferencia celular adoptiva de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico consiste en la extracción de los linfocitos T de la sangre del paciente y su posterior modificación, mediante tecnología de transferencia genética, para que expresen receptores de antígeno quimérico (CAR) de forma estable, creando linfocitos CAR-T con alta afinidad por los antígenos tumorales. En el laboratorio se producen grandes cantidades de linfocitos T citotóxicos con CAR y, posteriormente, se infunden al paciente. Estos linfocitos T modificados reconocen a un antígeno tumoral específico y se unen a él gracias al receptor de antígeno quimérico. Como consecuencia, las células CAR-T se activan y atacan a las células tumorales que expresan en su membrana celular el antígeno tumoral específico[26,27].

Las terapias CAR-T actualmente aprobadas por las agencias reguladoras de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y Europa (Agencia Europea de Medicamentos, EMA), para su uso comercial, son Tisagenlecleucel y Axicabtagene ciloleucel. El 5 febrero de 2021, la FDA aprobó Lisocabtagene maraleucel para el tratamiento de pacientes adultos con ciertos tipos de linfoma de célula B grande en recaída o refractario después de, al menos, dos o más líneas de tratamiento sistémico previas. Lisocabtagene maraleucel constituye la tercera terapia CAR-T aprobada por la FDA para ciertos tipos de linfoma no Hodgkin, incluido el linfoma B difuso de célula grande[28].

Vacunas contra el cáncer

Las vacunas contra el cáncer pueden ser de dos tipos: vacunas preventivas y vacunas terapéuticas.

Por un lado, tenemos las vacunas preventivas frente a ciertos tipos de cáncer causados por virus. Podemos destacar la vacuna frente al virus del papiloma humano y la vacuna frente al virus de la hepatitis B. La vacunación frente al virus del papiloma humano ayuda a proteger frente al cáncer de cuello uterino, orofaringe, ano, pene, vagina y vulva. La vacunación frente al virus de la hepatitis B ayuda a prevenir la infección por el virus de la hepatitis B y reduce el riesgo de desarrollar cáncer de hígado.

Por otro lado, tenemos las vacunas que se emplean en el tratamiento del cáncer. Estas vacunas estimulan directamente a las células de sistema inmunitario del paciente, provocando una respuesta inmunitaria de larga duración contra el cáncer. En lugar de prevenir la enfermedad, estas vacunas tienen como objetivo potenciar el sistema inmunitario del paciente para aumentar la respuesta inmunitaria contra un cáncer ya existente.

Virus oncolíticos

Los virus oncolíticos infectan, se replican y producen la lisis vírica selectiva de las células tumorales, desencadenando, además, una respuesta inmunitaria sistémica frente a los antígenos tumorales liberados. Son virus con una afinidad específica por las células cancerosas ya que se manipulan genéticamente en el laboratorio para que solo infecten y ataquen a las células tumorales, sin afectar a las células sanas[27]. Los virus oncolíticos pueden combatir las células cancerosas de dos maneras: infectando a las células tumorales y provocando, mediante apoptosis, su autodestruc-

ción o impulsando una respuesta inmune en contra de las células tumorales.

Se han propuesto muchos virus como posibles vectores para el tratamiento del cáncer, incluyendo poliovirus, adenovirus, virus del herpes simple, reovirus, virus del sarampión, poxvirus, coxsackievirus, etc[29].

Principales reacciones adversas cutáneas y su manejo clínico

En las dos últimas décadas, el tratamiento de ciertos tipos de cáncer ha experimentado enormes avances, con grandes beneficios en los resultados obtenidos. Sin embargo, también han aparecido nuevos perfiles de toxicidad asociados al empleo de estas modernas terapias.

La quimioterapia antineoplásica convencional actúa sobre células que se dividen rápidamente, como las células tumorales, interfiriendo en el proceso de proliferación celular. No obstante, el efecto citotóxico de la quimioterapia también afecta en mayor o menor medida a las células sanas, que tienen características similares a las células tumorales, como la multiplicación celular a gran velocidad. Esto explica los característicos efectos adversos que se pueden observar en las poblaciones celulares típicamente proliferativas, como los folículos pilosos, las mucosas, el tubo digestivo, el sistema reproductor y la médula ósea. De este modo, las reacciones adversas más comunes de la quimioterapia convencional incluyen alopecia, mucositis, cambios en las uñas debido a la muerte/lesión celular, eritema tóxico secundario a quimioterapia, náuseas, vómitos, recuentos sanguíneos alterados y otros efectos adversos sistémicos significativos[21].

Con el desarrollo de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia se han conseguido tratamientos cada vez más específicos y adaptados a cada paciente. En comparación con la quimioterapia clásica, estas terapias son más específicas, cómodas y, generalmente, menos tóxicas[30]. Aun así, su perfil de toxicidad y los posibles efectos adversos derivados del uso prolongado de estas terapias no se conocen con exactitud. A pesar de la gran especificidad de este tipo de terapias, podemos distinguir efectos adversos tanto a nivel cutáneo, como a nivel cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar y hepático. En el presente trabajo, debido a su elevada frecuencia y a su creciente importancia, nos centraremos en las afecciones cutáneas asociadas al uso de las terapias dirigidas e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

La piel constituye uno de los órganos más comúnmente afectados por este tipo de terapias. Esto es debido a que la piel se encuentra en un estado permanente de proliferación y renovación celular y, como consecuencia, ciertas vías de proliferación siempre están activadas. Un ejemplo es la vía EGFR, cuya activación está directamente relacionada con la transcripción de proteínas asociadas a la proliferación celular. En condiciones normales, la activación de esta vía se produce de manera ordenada y controlada. Sin embargo, en las células tumorales, la sobreactivación de esta vía (debido a mutaciones en genes que codifican las proteínas EGFR, BRAF o MEK) conduce a una proliferación celular descontrolada. Así pues, los fármacos que inhiben esta vía tendrán un efecto antitumoral, aunque también afectarán a la función normal del tejido cutáneo. Por lo tanto, las vías relacionadas con la proliferación celular, que se activan en los tejidos con una alta tasa de renovación celular, como la piel, serán el objetivo de muchos de estos fármacos. Por esta razón, a menudo se observan efectos adversos cutáneos secundarios al uso de terapias dirigidas e inmunoterapia.

Los efectos adversos cutáneos derivados del empleo de las terapias dirigidas e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer pueden afectar tanto a la piel, como a la mucosa oral, cabello y uñas[31]. La toxicidad cutánea parece ser más frecuente y grave en los pacientes tratados con este tipo de terapias que en los pacientes tratados con quimioterapia convencional[23,31]. La gravedad de los efectos adversos cutáneos se puede clasificar mediante la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), la cual es actualizada periódicamente por el Instituto Nacional del Cáncer. Según su gravedad, la escala CTCAE clasifica los efectos adversos cutáneos en diferentes categorías, de 1 a 5. Por norma general, la toxicidad de grado 1 es leve, ya que es asintomática o presenta pocos síntomas, por lo que solo requiere observación y no necesita tratamiento específico. La toxicidad de grado 2 es moderada y requiere tratamiento local no invasivo. La toxicidad de grado 3 es grave y requiere que el paciente sea hospitalizado. La toxicidad de grado 4 es potencialmente mortal o incapacitante y requiere tratamiento urgente. Por último, la toxicidad de grado 5 significa que el paciente falleció como consecuencia del efecto adverso[23,30].

La toxicidad cutánea puede afectar negativamente a la adherencia al tratamiento, a la autoestima del paciente (afectando a sus relaciones personales, sociales y laborales), causar molestias y/o dolor y adquirir, en ciertos casos, un nivel de gravedad considerable, disminuyendo la calidad de vida del paciente. Además, la aparición de estas afecciones dermatológicas puede provocar reducciones de dosis, retrasos en la administración del tratamiento prescrito o, incluso, la suspensión del tratamiento, lo que puede afectar a la supervivencia del paciente oncológico. Por lo tanto, la prevención, la detección y el manejo temprano de estos efectos adversos cutáneos ayudarán a los pacientes a recibir un tratamiento óptimo, evitarán la interrupción innecesaria del tratamiento y mejorarán la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente[23,31,32]. Para la consecución de este objetivo es fundamental formar un equipo multidisciplinar con dermatólogos, oncólogos, farmacéuticos, médicos de atención primaria y personal de enfermería, que pueda contribuir a la prevención, diagnóstico y manejo de estas toxicidades[33].

A continuación, veremos las principales reacciones adversas cutáneas de los fármacos más empleados en las terapias dirigidas y en la inmunoterapia contra el cáncer y su manejo clínico:

Inhibidores del EGFR

Los fármacos inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER-1) bloquean la proliferación, migración y angiogénesis de las células tumorales.

Los inhibidores del EGFR inhiben su receptor diana en los queratinocitos basales, interfieren con la regulación del ciclo celular en la epidermis y en el epitelio folicular y alteran

las glándulas sudoríparas y sebáceas. Al interferir sobre estas señales fisiológicas, se crean alteraciones en la piel que pueden dar lugar a sequedad cutánea o xerosis, a alteraciones en los folículos pilosos, a distrofia ungueal y a reacciones cutáneas acneiformes. Estas reacciones son una consecuencia biológica directa de la inhibición del EGFR.

Las reacciones dermatológicas secundarias a los inhibidores del EGFR suele ser frecuentes ya que este receptor se expresa principalmente en los queratinocitos basales, en las células sebáceas, en las células endoteliales y en el epitelio de los folículos pilosos. Entre las reacciones más frecuentes destacan: erupciones papulopustulosas tipo acné, paroniquia, alteraciones capilares, prurito y xerosis[22]. Sin embargo, estos fármacos también pueden afectar a la producción de citoquinas, lo que puede dar lugar a la quimiotaxis de leucocitos y la infiltración de la piel, así como producir cambios en la microflora cutánea, dando lugar a reacciones inflamatorias. También pueden causar estomatitis[31]. Aun así, generalmente son fármacos bien tolerados.

Erupción papulopustulosa

La erupción papulopustulosa, también llamada erupción acneiforme, es clínicamente similar al acné, pero no presenta comedones.

Suele aparecer durante la primera o segunda semana de tratamiento, alcanzando su punto máximo entre las semanas 4 y 6. La erupción tiende a resolverse en aproximadamente 8 semanas[23].

Se caracteriza por la aparición de erupciones, con pápulas y pústulas pruriginosas, que se localizan en áreas ricas en glándulas sebáceas, como la cara (especialmente en la nariz, mejillas, frente y mentón), cuero cabelludo, zona superior del tórax y espalda.

Aproximadamente el 90% de los pacientes que son tratados con inhibidores del EGFR padecen una erupción papulopustulosa temprana, que puede acompañarse de ardor, prurito extremo y/o dolor intenso, afectando en mayor o menor grado a las actividades diarias y a la calidad de vida del paciente.

Además, no es infrecuente que las erupciones causadas por estos fármacos se sobreinfecten por *Staphylococcus aureus*, u ocasionalmente por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), tetraciclina o clindamicina. Las infecciones por el virus del herpes simple son más insólitas.

El desarrollo de la erupción papulopustulosa es dosis dependiente y su gravedad se correlaciona positivamente con la respuesta al tratamiento. Así, la erupción puede servir como un marcador de la eficacia del tratamiento[22,34]. Sin embargo, el manejo clínico es esencial para asegurar una correcta adherencia al tratamiento y permitir una adecuada respuesta antineoplásica.

El manejo de esta afección cutánea dependerá de su gravedad. Cualquier manejo terapéutico debe ir siempre acompañado de recomendaciones generales, como utilizar geles de ducha basados en aceites o preparados de avena y agua tibia para la higiene diaria de la piel, usar cremas hidratantes (sin alcohol) dos veces al día en toda la superficie corporal y aplicar medidas de fotoprotección (evitar la exposición directa al sol, llevar ropa adecuada y usar protectores solares con un factor de protección elevado).

Según los criterios CTCAE, se puede establecer una clasificación de la gravedad de la erupción papulopustulosa y, en consecuencia, unas recomendaciones de tratamiento que veremos en la siguiente tabla:

Tabla 5. *Gravedad y manejo clínico de las erupciones papulopustulosas causadas por fármacos anti-EGFR según criterios CTCAE versión 4.03 (elaboración propia)*[22,23].

Grado	Área afectada	Manejo
1	Pápulas y/o pústulas <10% del Área de la Superficie Corporal o Body Surface Area (BSA), con o sin prurito o síntomas de dolor.	Antibiótico tópico: loción o emulsión de clindamicina al 1% 1-2 veces al día. Corticosteroides tópicos de moderada-elevada potencia 1-2 veces al día.
2	Pápulas y/o pústulas 10-30% BSA, con o sin prurito o síntomas de dolor. Impacto psicosocial asociado y limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria.	Mismo manejo que Grado 1 más doxiciclina o minociclina (100 mg cada 12 horas) debido a su acción antiinflamatoria.
3	Pápulas y/o pústulas >30% BSA, con o sin prurito o síntomas de dolor. Limitación de las actividades básicas de la vida diaria. Sobreinfección local asociada. Antibiótico oral indicado.	Mismo manejo que Grado 2 más corticosteroides orales (10-30 mg/día). Considerar isotretinoína oral en casos recalcitrantes.
4	Pápulas y/o pústulas que recubren cualquier % de BSA, con o sin prurito o síntomas de dolor. Sobreinfección bacteriana extensa que pone en riesgo la vida del paciente. Lesiones que requieren antibiótico vía intravenosa.	Derivar al dermatólogo en el ámbito hospitalario.
5	Muerte	-

Tabla 6. *Gravedad y manejo clínico de la xerosis causada por fármacos anti-EGFR según criterios CTCAE versión 4.03 (elaboración propia)*[22,23].

Grado	Área afectada	Manejo
1	<10% BSA, sin eritema ni prurito asociado.	Emolientes, cremas de urea al 5-10%
2	10-30% BSA con eritema o prurito. Limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria.	Emolientes y corticosteroides tópicos de elevada potencia.
3	>30% BSA, con prurito y limitación de las actividades básicas de la vida diaria.	Emolientes, corticosteroides tópicos de elevada potencia y antihistamínicos.
4	-	-
5	-	-

- ***Actividades instrumentales de la vida diaria:*** *cocinar, usar el teléfono, hacer la compra, lavar la ropa, usar medios de transporte, realizar tareas domésticas, etc.*
- ***Actividades básicas de la vida diaria:*** *bañarse, vestirse y desvestirse, usar el baño, alimentarse, higiene personal y aseo, etc.*

Xerosis y prurito

Cerca del 30% de los pacientes tratados con fármacos anti-EGFR experimentan prurito y xerosis en los primeros meses tras haber iniciado el tratamiento[22]. La xerosis o sequedad de la piel se produce debido a alteraciones en el proceso de diferenciación epidérmica de los queratinocitos y se asocia a un funcionamiento anormal de las glándulas sebáceas, lo que da lugar a alteraciones de la barrera epidérmica, con la consiguiente pérdida transepidérmica de agua y sequedad cutánea.

La xerosis se presenta como piel seca, escamosa y con sensación de picazón. Se localiza particularmente en brazos, piernas y en áreas afectadas simultánea o previamente por erupciones papulopustulosas. Puede progresar a un eccema asteatósico crónico, con placas eritematosas y descamativas en las extremidades y tronco. Además, es frecuente que aparezcan fisuras dolorosas en las extremidades, especialmente en los talones. Al igual que la erupción acneiforme, se puede sobreinfectar por *Staphylococcus aureus*. Cabe destacar que los pacientes de edad avanzada con antecedentes de dermatitis atópica y los pacientes tratados previamente con agentes citotóxicos tienen más probabilidades de desarrollar xerosis[23].

El tratamiento de la piel seca depende de su extensión corporal y gravedad. Se deben emplear aceites y productos de higiene sin detergentes, bañarse con agua tibia y evitar duchas largas, aplicar cremas emolientes a diario para ayudar a reconstruir la barrera cutánea y evitar el uso de productos irritantes sobre la piel como jabones, detergentes y perfumes. En la siguiente tabla, se explica el tratamiento de la xerosis en función de su gravedad y extensión.

El prurito es una afección que ocurre con relativa frecuencia. Del 18 al 55% de los pacientes tratados con inhibidores del EGFR sufren prurito, siendo el riesgo mayor con panitumumab[23]. Suele estar asociado a erupciones acneiformes, xerosis o eccema asteatósico. Distintos factores como la medicación concomitante, las comorbilidades o la propia enfermedad pueden influir en la presencia de prurito.

Cuando el prurito es leve o moderado, se pueden utilizar corticosteroides tópicos, emolientes con sustancias antipruriginosas y antihistamínicos orales. Por otro lado, cuando el prurito es severo, se requiere tratamiento oral con antihistamínicos y corticosteroides y, en determinadas circunstancias, otros tipos de fármacos con propiedades antipruriginosas, como antidepresivos y anticonvulsivantes. En casos de prurito refractario, también se ha usado aprepitant[22,23].

En la tabla 7 se muestran los niveles de gravedad y el manejo del prurito según los criterios CTCAE.

Por último, cabe mencionar que la xerosis y el prurito, aunque son muy habituales, se observan con menos frecuencia que las erupciones papulopustulosas[31].

Alteraciones capilares

El EGFR juega un importante papel en el equilibrio del ciclo folicular. Aproximadamente un 80% de los pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores del EGFR sufren cambios en el pelo tras 6 meses de tratamiento (35). Los pacientes pueden sufrir alopecia o crecimiento del pelo y cambios en la velocidad de crecimiento, en el grosor y en la forma del pelo, volviéndose rizado, quebradizo, más fino y frágil. Puede aparecer hipertricosis, hirsutismo en las mujeres y pueden producirse cambios en la pigmentación. Uno de los efectos más características de estos fármacos es el crecimiento persistente y acelerado del pelo, lo que se conoce como tricomegalia. Es muy llamativa la tricomegalia de las pestañas, que ocurre entre los 2 y 5 meses de tratamiento y se caracteriza porque las pestañas son largas, rizadas y rígidas. La tricomegalia de las pestañas, además de alterar la imagen del paciente, puede acarrear problemas más graves como, por ejemplo, irritación ocular, conjuntivitis o blefaritis. Además, puede ocurrir triquiasis, cuando las pestañas se curvan hacia el globo ocular, y ulceración de la córnea[23,35]. En ocasiones, las cejas también se vuelven más rígidas y espesas.

Para la alopecia no cicatricial se puede emplear minoxidil tópico al 5%, una vez al día para las mujeres y dos veces al

Tabla 7. *Gravedad y manejo clínico del prurito causado por fármacos anti-EGFR según criterios CTCAE versión 4.03 (elaboración propia)*[22,23].

Grado	Área afectada	Manejo
1	Prurito leve o localizado.	Emolientes, cremas de urea al 5-10%, lauromacrogol 400 al 3%, corticosteroides tópicos de elevada potencia.
2	Prurito severo o generalizado. Intermitente. Daño por rascado (pápulas, liquenificación, excoriaciones y costras). Limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Tratamiento oral indicado.	Emolientes, corticosteroides tópicos de elevada potencia y antihistamínicos orales.
3	Prurito severo o generalizado. Constante. Limitación de las actividades básicas de la vida diaria o del sueño. Inmunosupresores y corticosteroides orales indicados.	Emolientes, corticosteroides tópicos de elevada potencia, antihistamínicos orales y corticosteroides orales.
4	-	-
5	-	-

día para los hombres. Cuando se produce tricomegalia de las pestañas puede ser necesario recortarlas cuidadosamente para prevenir posibles complicaciones oculares. En las mujeres que padecen hirsutismo, se puede aplicar eflornitina tópicamente todos los días. También se puede considerar la depilación láser para una depilación definitiva. Si el cabello está rizado, cepillarlo con frecuencia puede ayudar [22].

Paroniquia

La paroniquia es un fenómeno tardío y persistente que afecta aproximadamente al 10-20% de los pacientes. Aparece a las 4-8 semanas desde el inicio del tratamiento. Consiste en la aparición de eritema y edema en los pliegues ungueales, tanto de las manos como de los pies. En algunos casos más graves se puede desarrollar un granuloma piógeno en el borde ungueal, el cual es muy doloroso. El dolor puede incluso limitar las actividades básicas de la vida diaria. Es común la infección secundaria por *Staphylococcus aureus* [23].

Se recomienda el uso de calzado cómodo para evitar posibles traumatismos. También se recomienda la utilización de antibióticos tópicos, baños de vinagre blanco diluido en agua al 50% o aplicaciones tópicas de ácido tricloroacético. Puede ser necesario el uso de antibióticos, antifúngicos y antivirales por vía oral o intravenosa en función de la gravedad. En algunos casos graves, puede ser útil la electrocoagulación del granuloma piógeno y la extracción parcial de la uña[22].

Fármacos antiangiogénicos

Como vimos anteriormente, las dos clases principales de fármacos antiangiogénicos que se dirigen frente a la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) son los anticuerpos monoclonales anti-VEGF y los inhibidores multiquinasa no selectivos.

Los inhibidores multiquinasa no solo actúan a través de la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), sino que actúan a través de muchas otras como vías, como, por ejemplo: la vía del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), la vía del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), c-KIT, etc. De este modo, a pesar de dirigirse a la vía del VEGF para ejercer su efecto antiangiogénico, algunos de estos fármacos interfieren con otras vías, generando distintos efectos secundarios.

Los inhibidores multiquinasa dan lugar con frecuencia a **erupciones cutáneas** dependientes de la dosis durante las primeras semanas de tratamiento. A diferencia de la erupción papulopustulosa observada con los fármacos anti-EGFR, estas erupciones no se relacionan con la eficacia. Las erupciones secundarias al uso de inhibidores multiquinasa se describen como inespecíficas. Consisten en erupciones leves y difusas de naturaleza **morbiliforme, eccematosa o liquenoide**, que tienen a resolverse espontáneamente a pesar del tratamiento. Estas erupciones deben diferenciarse de otras reacciones menos frecuentes y mucho más graves relacionadas con la hipersensibilidad a fármacos, como el **eritema multiforme, pustulosis exantemática, síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica**, las cuales se han descrito de forma ocasional asociadas al uso de inhibidores multiquinasa [23].

El exantema inducido por estos fármacos es muy común. Aparece en el 20-30% de los pacientes que reciben sorafenib, regorafenib o imatinib, en el 10-20% de los pacientes que reciben sunitinib y en el 5-10% de los que reciben pazopanib. Suele surgir durante las primeras 6-8 semanas de tratamiento y consiste en erupciones leves que afectan a menos del 30% de la superficie corporal. Las lesiones se distribuyen principalmente en el tronco y extremidades. En la mayoría de los casos, las erupciones son eccematosas y adquieren un aspecto morbiliforme. Con menos frecuencia pueden presentarse como lesiones liquenoides. Generalmente, son erupciones leves y no requiere la suspensión del tratamiento. En ocasiones, estas erupciones se acompañan de prurito y sensación de pinchazo. El tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de potencia moderada suele ser suficiente[23].

Por otra parte, la inhibición de la angiogénesis interfiere con el funcionamiento normal de la piel. Los fármacos que

inhiben el VEGF o VEGFR pueden producir **retrasos y dificultades en la cicatrización de las heridas**. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, se asocia con una mayor incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica, dando lugar a cicatrización tardía e, incluso, dehiscencia de la herida. Es aconsejable interrumpir el tratamiento al menos 6-8 semanas antes de la cirugía y esperar hasta 4 semanas después de la cirugía para reanudar el tratamiento. Parece que el riesgo es menor con los inhibidores de la tirosina quinasa. Se recomienda suspenderlos entre 24 y 48 horas antes de la cirugía y esperar 3-4 semanas para retomar el tratamiento. Un buen manejo perioperatorio, teniendo en cuenta la vida media de eliminación de cada fármaco, es fundamental para evitar complicaciones en la cicatrización de las heridas[23].

La **decoloración de la piel y cabello** es otro efecto secundario habitual de los inhibidores del VEGF. Se ha visto que pazopanib, por ejemplo, puede llegar a provocar un cambio en el color del pelo hasta en un 39% de los casos.

Aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con inhibidores multiquinasa antiangiogénicos desarrollan **estomatitis**. Generalmente se presenta como una estomatitis inespecífica con disestesia y disgeusia. En ocasiones se asocia eritema e inflamación de las mucosas, con ardor bucal doloroso[31].

Otras reacciones cutáneas observadas con frecuencia tras el uso de inhibidores multiquinasa son: **síndrome mano-pie, xerosis cutánea, descamación y exantemas**. Estos efectos secundarios son dependientes de la dosis y pueden revertirse mediante una reducción de dosis o mediante la suspensión del tratamiento durante un cierto período de tiempo [22].

Síndrome mano-pie

Debido al uso prolongado de fármacos anti-VEGF se han observado diferentes reacciones cutáneas entre las que destaca el síndrome mano-pie, también conocido como eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral. Al igual que la quimioterapia convencional, las terapias dirigidas afectan con frecuencia a la piel de las palmas de las manos y de las plantas de los pies. Sin embargo, existen diferencias importantes entre el eritema acral causado por las terapias dirigidas y por la quimioterapia convencional. El eritema acral producido por la quimioterapia convencional es una reacción dosis-dependiente causada por citotoxicidad directa del fármaco sobre la epidermis. Se manifiesta con eritema, edema, fisuras, ampollas y dolor en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. La afectación palmoplantar que se produce con la quimioterapia convencional a menudo se asocia con otras lesiones cutáneas que se agrupan bajo el término de "eritema tóxico de la quimioterapia". Por el contrario, el síndrome mano-pie inducido por las terapias dirigidas se manifiesta con lesiones hiperqueratósicas en las palmas de las manos y plantas de los pies, que son más graves en los puntos de presión. Esta reacción también es dosis-dependiente, sin embargo, el mecanismo patogénico no se conoce completamente. El síndrome mano-pie asociado a los inhibidores multiquinasa no muestra asociación significativa con otras afecciones cutáneas. En la siguiente tabla se muestra un resumen de las diferencias entre el eritema acral causado por los inhibidores multiquinasa y el causado por la quimioterapia convencional.

Esta afección suele aparecer en las primeras 2-4 semanas de tratamiento y su severidad aumenta hacia el segundo-tercer mes de terapia. Las características clínicas suelen disminuir gradualmente a medida que continúa el tratamiento. Las lesiones se localizan en las zonas de presión y consisten en placas hiperqueratósicas situadas sobre un fondo eritematoso. En los casos más graves pueden aparecer ampollas. Las características clínicas incluyen molestias, dolor, sensación de ardor y tolerancia reducida al dolor[22].

Aunque el síndrome mano-pie no pone en peligro la vida del paciente puede afectar sustancialmente a la calidad de vida, constituyendo una causa frecuente de reducción de dosis o interrupción del tratamiento.

De acuerdo con los criterios CTCAE, el síndrome mano-pie presenta 3 niveles de gravedad: 1) Presencia de cambios mínimos en la piel (eritema, edema o hiperqueratosis); 2) Lesiones cutáneas dolorosas (sangrado, ampollas, edema o hiperqueratosis); 3) Lesiones cutáneas severas y dolorosas que hacen imposible el autocuidado.

Las medidas encaminadas a prevenir el síndrome mano-pie son fundamentales y tienen mucha importancia. El uso de calzado adecuado (ancho y cómodo), los cuidados podológicos, una buena higiene e hidratación, la aplicación de cremas emolientes y evitar el contacto con objetos calientes constituyen las principales medidas de prevención. En las lesiones hiperqueratósicas se pueden

Tabla 8. *Diferencias entre el síndrome mano-pie asociado a inhibidores multiquinasa y el eritema acral causado por la quimioterapia convencional (elaboración propia)*[23].

	Inhibidores multiquinasa	Quimioterapia convencional
Agentes causales comunes	Sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, cabozantinib, pazopanib, vemurafenib.	Paclitaxel, docetaxel, doxorrubicina liposomal, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracilo.
Mecanismo patogénico	Inhibición VEGFR y PDGFR.	Citotoxicidad directa sobre la epidermis y glándulas ecrinas.
Zona de la lesión	Palmas de las manos y plantas de los pies.	Palmas de las manos y plantas de los pies, ocasionalmente dorso de manos y pies.
Características clínicas	Lesiones hiperqueratósicas en puntos de presión.	Eritema, edema, fisuras y ampollas.

emplear agentes queratolíticos, como el ácido salicílico al 5% y la urea al 10%. Las lesiones erosivas o con ampollas se pueden tratar con apósitos hidrocoloides. Se pueden utilizar corticosteroides tópicos de alta potencia en casos graves (grado 2 o 3). El dolor se puede tratar con antiinflamatorios no esteroideos o con agonistas de ácido gamma-aminobutírico. Los pacientes con una toxicidad de grado 2 o 3 suelen requerir ajustes de dosis o interrupciones de tratamiento[22,23].

Inhibidores MAPK (vía RAS-RAF-MEK-ERK)

Las reacciones adversas cutáneas asociadas a los inhibidores de BRAF y MEK son similares a las observadas con los inhibidores del EGFR, incluyendo **erupciones papulopustulosas, xerosis, paroniquia y distrofia capilar**. BRAF y MEK representan las principales dianas de la vía de señalización intracelular de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), ya que desempeñan un papel crucial en el ciclo celular.

Inhibidores de BRAF

En el ensayo clínico pivotal de vemurafenib, un inhibidor de BRAF, entre el 92-95%[23] de los pacientes presentaron reacciones adversas cutáneas. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas y fáciles de manejar. Muy pocos casos necesitaron modificar o interrumpir el tratamiento.

Los inhibidores de BRAF inducen principalmente **tumores cutáneos secundarios, carcinomas de células escamosas y queratoacantomas, cambios en lesiones pigmentadas preexistentes,** así como **reacciones cutáneas en manos y pies y erupciones cutáneas maculopapulares**.

La afección cutánea más preocupante de este tipo de terapias es la aparición de **tumores secundarios en la piel**, especialmente la aparición de **carcinomas de células escamosas y queratoacantomas**. El carcinoma de células escamosas es un tipo de cáncer de piel que se desarrolla en las células escamosas que componen las capas media y externa de la piel. Estos tumores normalmente aparecen entre las semanas 2 y 36, con mayor frecuencia entre las semanas 12 y 18. Suelen afectar al 20-30% de los pacientes[23,31]. La gran mayoría de estas lesiones hiperproliferativas suelen ser benignas. Su aparición parece que se debe a la activación paradójica de la vía MAPK en las células con BRAF de tipo salvaje (wild-type).

El tratamiento de estos tumores suele ser sencillo. Ante la sospecha de carcinoma de células escamosas, el tratamiento consiste en la escisión quirúrgica de la lesión y, ante lesiones no sospechosas, se puede emplear la crioterapia, 5-fluorouracilo tópico, terapia fotodinámica e imiquimod[22]. La administración de retinoides orales también reduce su frecuencia[23]. Es recomendable que los pacientes se sometan a exámenes dermatológicos, con mapeo y dermatoscopia de las lesiones cutáneas, ya que se han notificado casos de melanomas primarios de "novo" en pacientes tratados con inhibidores de BRAF.

Curiosamente, la inhibición dual de la vía MAPK, con inhibidores de BRAF y MEK usados conjuntamente, tiene como consecuencia una reducción en la incidencia de toxicidades cutáneas en comparación con el empleo de un inhibidor de BRAF en monoterapia. Esto se debe, probablemente, a la inhibición de la estimulación paradójica de la vía MAPK.

A pesar de lo descrito anteriormente, la afección cutánea más comúnmente asociada al uso de inhibidores de BRAF es el **exantema maculopapular**, que afecta al 64-75% de los pacientes. Además, los pacientes también pueden presentar a menudo erupciones papulopustulosas, ya que sobre el 15-18% de los pacientes tratados con vemurafenib y alrededor del 27% de los pacientes tratados con dabrafenib presentan esta afección[22]. Esta reacción cutánea se puede tratar de forma similar a la afección que aparece tras el uso de inhibidores del EGFR.

También se han notificado **modificaciones en lesiones pigmentadas** preexistentes, con cambios en el color y en el número de glóbulos, después del inicio de tratamiento con vemurafenib en aproximadamente el 50% de las lesiones melanocíticas.

Un efecto adverso común de los inhibidores de BRAF es la **alopecia** de carácter leve, difuso y no cicatricial. Se acompaña con frecuencia de cambios en la forma, en el grosor y en el color del pelo. El uso de minoxidil puede ser útil en el manejo de este tipo de alopecia. En ocasiones, también puede surgir dermatitis seborreica en el cuero cabelludo, que puede ser de difícil manejo, llegando a desarrollar pitiriasis amiantácea en los casos más graves (35). Cabe destacar que la incidencia de la alopecia se reduce cuando se emplea una terapia combinada de inhibidores de BRAF y MEK.

Otras reacciones cutáneas menos frecuentes incluyen **eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie, queratodermia palmoplantar, eritema nudoso y dermatosis neutrofílicas**, como el **síndrome de Sweet, paniculitis lobulillar** e **hidradenitis ecrina neutrofílica**.

El **síndrome mano-pie** asociado al uso de los inhibidores de BRAF es una reacción cutánea que se caracteriza por presentar lesiones hiperqueratósicas benignas y ocasionalmente dolorosas en las palmas de las manos y en las plantas de los pies. Esta afección puede afectar a la calidad de vida del paciente, limitando su capacidad para realizar actividades diarias, como caminar o agarrar objetos. Alrededor del 30% de los pacientes tratados con inhibidores de BRAF padecen esta afección. Sin embargo, asociando un inhibidor de MEK esta tasa se reduce al 6-10%[31]. Como sucede con los inhibidores del VEGF, para prevenir y tratar el síndrome mano-pie se recomienda usar calzado cómodo e hidratar con frecuencia las manos y los pies. Además, se pueden emplear agentes queratolíticos, como el ácido salicílico y la urea. También puede ser útil acudir al podólogo para un adecuado cuidado de los pies[31].

En el caso del eritema nudoso, se puede realizar una biopsia para excluir el diagnóstico de metástasis cutánea, prescribir analgesia, antiinflamatorios o prednisona 0,5 mg/kg durante 7 días y disminuir gradualmente la dosis[22].

Un efecto adverso poco común es la aparición de **dermatosis neutrofílicas** durante la administración de inhibi-

dores de BRAF. Se han visto casos de **paniculitis lobulillar, síndrome de Sweet e hidradenitis ecrina neutrofílica**.

Por último, la **fotosensibilidad** es otro efecto adverso común en estos pacientes, los cuales refieren una sensación de ardor después de exponerse a la luz ultravioleta durante 10 minutos. Es recomendable el uso de cremas fotoprotectoras y llevar a cabo medidas de fotoprotección adecuadas[22,23].

Podemos decir que los inhibidores de BRAF son fármacos con un complejo perfil de seguridad, que se han beneficiado de la combinación con los inhibidores de MEK.

Inhibidores de MEK

Los efectos secundarios relacionados con los inhibidores de MEK son menos complejos que los asociados a los inhibidores de BRAF.

El tratamiento con inhibidores de MEK se relaciona con la aparición de **erupciones papulopustulosas, erupciones maculopapulares, foliculitis** y **erisipela**, normalmente durante el primer mes de tratamiento. La **xerosis, fisuras cutáneas** y la **paroniquia** son reacciones que se observan más tarde, aproximadamente a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Las reacciones cutáneas más comunes son las erupciones papulopustulosas, que afectan al 77-89% de los pacientes y la xerosis, que afecta al 30% de los pacientes[23]. El manejo clínico de estas afecciones cutáneas es similar al tratamiento de los efectos adversos que aparecen con el uso de los inhibidores del EGFR.

Como ocurre con los inhibidores de BRAF, la **alopecia** también es un efecto secundario frecuente de los inhibidores de MEK.

Estudios clínicos han demostrado que las terapias combinadas de inhibidores de MEK con inhibidores de BRAF reducen la incidencia de efectos adversos cutáneos. Por lo tanto, la asociación de estos fármacos es frecuente en la práctica clínica para tratar ciertos tipos de cáncer, tanto para reducir la incidencia de efectos secundarios como para aumentar la eficacia del tratamiento[22,31].

Inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR

Los inhibidores de mTOR, al igual que los inhibidores del EGFR, pueden producir **erupciones papulopustulosas o acneiformes, alteraciones en las uñas, prurito, xerosis** y **dermatitis de contacto**. De esta forma, el tratamiento de estas reacciones cutáneas es similar al descrito para las reacciones asociadas a los fármacos anti-EGFR.

La clasificación y el manejo de las erupciones papulopustulosas, xerosis y prurito causados por los inhibidores de mTOR, según los criterios CTCAE, se pueden consultar en las tablas 5, 6 y 7 respectivamente, ya que tanto la clasificación como el manejo clínico es similar al que se realiza con los inhibidores del EGFR.

Las erupciones cutáneas que se producen como consecuencia del uso de estos fármacos afectan hasta al 25% de los pacientes que reciben everolimus y hasta al 46% de los pacientes que reciben temsirolimus. Pueden aparecer **erupciones morbiliformes, eccematosas** y **papulopustulosas** en combinación con xerosis y prurito. La erupción papulopustulosa suele aparecer durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Afecta principalmente al tronco, seguido de las extremidades, cuello, cara y cuero cabelludo.

Mucositis oral

Cabe destacar que la mucositis oral es la reacción adversa que con más frecuencia provoca una limitación de dosis con el uso de inhibidores de mTOR. Se caracteriza por la aparición de aftas en la mucosa oral, muy diferentes a las inducidas por la quimioterapia y radioterapia. Estas úlceras, únicas o múltiples, suelen ser superficiales, redondeadas, bien delimitadas y se localizan únicamente en la mucosa no queratinizada, estando en ocasiones rodeadas por un halo eritematoso. Aunque generalmente son lesiones autolimitadas, pueden llegar a ser muy dolorosas. La estomatitis secundaria al uso de inhibidores de mTOR aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con monoterapia durante las primeras 8 semanas de tratamiento[31].

La educación del paciente es fundamental para prevenir lesiones en la mucosa oral. También es fundamental el seguimiento estrecho por parte de un odontólogo. Es recomendable mantener una buena higiene bucal. Son útiles los enjuagues con solución salina, agua esterilizada o bicarbonato de sodio. Los corticosteroides tópicos constituyen la primera línea de tratamiento, ya que la realización de enjuagues bucales con gel oral de dexametasona durante las 8 primeras semanas de tratamiento con everolimus ha demostrado una reducción en la incidencia de estomatitis. Otras alternativas son la realización de enjuagues con una solución de lidocaína, hidrocortisona, nistatina y bicarbonato sódico, enjuagues con morfina para el manejo del dolor y la terapia láser de bajo nivel[31].

Por último, otro efecto adverso no despreciable, es la dificultad en la cicatrización de las heridas secundaria al uso de inhibidores de mTOR. Es aconsejable interrumpir el tratamiento entre 7-10 días antes de una intervención quirúrgica y esperar al menos 3 semanas después de la intervención para reiniciar el tratamiento de nuevo[23].

Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, KIT, PDGFR

Imatinib fue el primer medicamento dirigido específicamente frente a la tirosina quinasa BCR-ABL. Por este motivo, constituye un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación, presentando diferentes reacciones cutáneas que deben ser mencionadas. Posteriormente, se desarrollaron otros inhibidores de la tirosina quinasa, como es el caso de dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib, que mejoraron el perfil de toxicidad cutánea.

La **hipopigmentación o despigmentación cutánea** puede aparecer hasta en el 40% de los pacientes que están a tratamiento con imatinib. La despigmentación de la piel puede ser localizada o difusa y aparece después de varias semanas de tratamiento y desaparece, generalmente, cuando finaliza el tratamiento. Algunos pacientes

han presentado hiperpigmentación azulada-grisácea en la cavidad oral. También se han descrito casos de empeoramiento del **vitíligo** preexistente o, incluso, casos de **hiperpigmentación**. Dasatinib y nilotinib, inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, también pueden ocasionar cambios en la pigmentación de la piel, pero con menos frecuencia que imatinib.

Son muy frecuentes las **erupciones cutáneas**, los **eccemas** y la **dermatitis** tras el uso de imatinib.

Por otro lado, también se observan con frecuencia **lesiones liquenoides** orales en los pacientes tratados con imatinib. Estas lesiones, pueden asociarse o no con reacciones en las uñas o en la piel y se recomienda un seguimiento regular de las mismas. Esta afección no se ha descrito con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL de nueva generación.

En los pacientes tratados con imatinib, nilotinib y dasatinib también se han visto con frecuencia **edemas periorbitales** y **edemas de miembros inferiores**.

Para finalizar, imatinib, dasatinib y nilotinib también se han relacionado con casos de **síndrome de Sweet, hidradenitis ecrina neutrofílica, paniculitis neutrofílica** y **pioderma gangrenoso**.

Inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI)

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario se han convertido en un pilar fundamental en el tratamiento de determinadas neoplasias malignas avanzadas. Estos fármacos, al aumentar la actividad del sistema inmunitario pueden inducir efectos adversos inflamatorios, que a menudo se denominan **eventos adversos inmuno-relacionados**.

La toxicidad dermatológica constituye el evento adverso inmuno-relacionado más frecuente, presentándose en un 43-45% de los pacientes a tratamiento con fármacos anti CTLA-4 y en un 35% de los pacientes a tratamiento con fármacos anti PD-1/anti PD-L1[36]. Las reacciones inflamatorias de la piel generalmente se presentan dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento y pueden ser de larga duración. Los efectos adversos cutáneos pueden ser graves y limitantes de dosis. Las reacciones dermatológicas más comunes de los fármacos anti CTLA-4 y anti PD-1/anti PD-L1 suelen ser las mismas. Sin embargo, ipilimumab, un fármaco anti CTLA-4, se ha asociado con tasas más altas de reacciones adversas dermatológicas que los fármacos anti PD-1 y anti PD-L1. Con lo cual, las afecciones cutáneas son más graves y ocurren con más frecuencia con los fármacos anti CTLA-4 que con los fármacos anti PD-1/PD-L1[23,36,37]. Así mismo, las terapias que combinan el bloqueo de CTLA-4 con un fármaco anti PD-1 o anti PD-L1 conducen a una toxicidad cutánea más temprana, frecuente y grave (38). Por otro lado, parece que la gravedad de algunas de las reacciones cutáneas inducidas por estos fármacos se correlaciona con una mejor respuesta terapéutica[23,37,39].

Los eventos adversos cutáneos relacionados con la inmunidad más comunes incluyen: **erupción maculopapular inespecífica, prurito, dermatosis psoriasiforme, eccematosa** y **liquenoide**. Otras afecciones menos frecuentes incluyen **hipopigmentación cutánea similar al vitíligo, penfigoide ampolloso, alopecia y repigmentación del cabello**. Las complicaciones cutáneas suelen ser autolimitadas. Sin embargo, también pueden surgir reacciones cutáneas más graves, aunque mucho menos frecuentes como el **síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos causada por medicamentos (síndrome DRESS)**[37,38].

En el caso de ipilimumab, a diferencia de lo que ocurre con los fármacos anti PD-1/PD-L1, las reacciones cutáneas dependen de la dosis de fármaco. La presentación más común es la **erupción maculopapular**, que aparece en el 47-68% de los casos. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales como el **síndrome de Stevens-Johnson,** la **necrólisis epidérmica tóxica** y el **síndrome DRESS**, con una frecuencia inferior al 1%[23]. El prurito puede aparecer solo o asociado a la erupción maculopapular y puede ser lo suficientemente grave como para requerir una reducción en la dosis del fármaco. Además, se ha descrito **pioderma gangrenoso, dermatomiositis, síndrome de Sweet** y **sarcoidosis** durante el tratamiento con fármacos anti CTLA-4.

Respecto a los fármacos anti PD-1 y anti PD-L1, la reacción cutánea más común es el **exantema maculopapular**, el cual adquiere con frecuencia características liquenoides, con lesiones con un tono rojo oscuro e hiperpigmentación intensa. También se han descrito **lesiones hipopigmentadas** que se parecen al vitíligo. Sin embargo, a diferencia del vitíligo, tienden a adoptar una distribución irregular, aparecen con mayor frecuencia en zonas expuestas a la luz y no muestran el fenómeno de Koebner. Se han notificado casos de pacientes diagnosticados de **penfigoide ampolloso** y casos de activación de brotes de psoriasis, principalmente en pacientes con antecedentes de esta enfermedad, después de comenzar la terapia con fármacos anti PD-1 y anti PD-L1[23].

Las reacciones cutáneas relacionadas con el uso de los inhibidores de los puntos de control inmunitario se manejan siguiendo una serie de principios comunes:

- Los pacientes con síntomas de Grado 1 (gravedad leve) o Grado 2 (gravedad moderada) generalmente requieren un manejo sintomático, sin necesidad de interrumpir el tratamiento de forma permanente.
- Los pacientes con síntomas persistente de Grado 2 pueden requerir la omisión de una o más dosis de tratamiento, hasta que los síntomas hayan mejorado. Además, es necesario administrar un tratamiento sintomático.
- Los pacientes con síntomas de Grado 3 (graves) o Grado 4 (muy graves), suelen precisar la interrupción del tratamiento y es frecuente su ingreso hospitalario y derivación a un especialista, por ejemplo, a un dermatólogo.

La mayoría de los efectos adversos cutáneos son de leves a moderados y son reversibles si se detectan temprano y se abordan de manera adecuada. Suelen ser efectos secundarios manejables sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. En el caso de las afecciones graves a menudo se requiere hospitalización, terapia inmunosupresora sis-

témica y suspensión del tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario[38].

Para evaluar los posibles eventos adversos dermatológicos relacionados con la inmunidad se recomienda realizar un examen de rutina de la piel y de las mucosas, así como evaluar los antecedentes del paciente en busca de cualquier enfermedad dermatológica inflamatoria previa. Los médicos deben controlar el tipo de lesión y el área de la superficie corporal afectada. A veces puede ser necesario realizar una biopsia de la lesión cutánea, además de fotografiar la zona afectada[36,38].

Las recomendaciones de tratamiento se dividen en función de la naturaleza de la lesión: erupción maculopapular, prurito y dermatitis ampollosa o bullosa.

Erupción maculopapular

La erupción maculopapular se caracteriza por la presencia de máculas y pápulas. Es una de las afecciones cutáneas más comunes, afecta con frecuencia a la parte superior del tórax, se disemina centrípetamente y puede estar asociada a prurito. A menudo se recomiendan antihistamínicos orales y emolientes tópicos. La erupción maculopapular leve (Grado 1) debe tratarse con corticosteroides tópicos de potencia moderada en las zonas afectadas y continuar con la inmunoterapia. Cuando la erupción maculopapular es moderada (Grado 2), está indicado el tratamiento con corticosteroides tópicos de alta potencia y/o tratamiento con prednisona (0,5-1 mg/kg/día) mientras se mantiene la inmunoterapia. Para la erupción maculopapular grave (Grado 3 y 4), se debe interrumpir la inmunoterapia y tratar con corticosteroides tópicos de alta potencia y prednisona (0,5-1 mg/kg/día, con un aumento de dosis de hasta 2 mg/kg/día si no hay mejoría). Se debe considerar el ingreso hospitalario del paciente y consultar urgentemente al especialista en dermatología. Después de suspender la inmunoterapia, se debe considerar su reanudación una vez que los síntomas se hayan resuelto/mejorado a Grado ≤ 1 y solo estén indicadas las intervenciones tópicas[36,38].

Tabla 9. *Principales reacciones adversas cutáneas de las terapias dirigidas e inmunoterapia (elaboración propia).*

Vía diana molecular	Efecto adverso cutáneo
Inhibidores EGFR/HER	Erupción papulopustulosa Xerosis y prurito Cambios en el pelo Paroniquia
Inhibidores VEGF/VEGFR	Síndrome mano-pie Exantema Xerosis Dificultades en la cicatrización de heridas
Inhibidores BRAF	Carcinoma de células escamosas Queratoacantoma Exantema maculopapular Alopecia Síndrome mano-pie Eritema nudoso
Inhibidores MEK	Erupción papulopustulosa Erupción maculopapular Foliculitis Erisipela Xerosis
Inhibidores mTOR	Erupción papulopustulosa Acné Xerosis y prurito Alteraciones en las uñas Mucositis oral
Inhibidores tirosina quinasa	Cambios en la pigmentación Erupción maculopapular Dermatitis Edemas periorbitales y de miembros inferiores
Inhibidores puntos control inmunitario	Erupción maculopapular Prurito Dermatosis psoriasiforme Hipopigmentación tipo vitíligo Necrólisis epidérmica tóxica

Prurito

El prurito leve puede tratarse con antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos de potencia moderada en las zonas afectadas sin interrumpir la inmunoterapia. Cuando el prurito es moderado, se debe asociar una terapia antipruriginosa intensificada, consultar al dermatólogo y continuar con la inmunoterapia. Se recomienda el uso de antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos de alta potencia y, en ocasiones, gabapentina o pregabalina. Para el prurito severo, se debe interrumpir la inmunoterapia y consultar de forma urgente al dermatólogo. Además de los antihistamínicos, se recomienda administrar prednisona o metilprednisolona por vía oral o intravenosa (0,5-1 mg/kg/día). Se deben considerar gabapentina o pregabalina, aprepitant y omalizumab para casos refractarios. Después de suspender la inmunoterapia, se debe considerar su reanudación una vez que los síntomas se hayan resuelto/mejorado a Grado ≤ 1 y solo estén indicadas las intervenciones tópicas[36,38].

Dermatitis ampollosa

La dermatitis ampollosa y otras reacciones cutáneas con ampollas se caracterizan por la inflamación de la piel y la presencia de ampollas llenas de líquido. Se debe interrumpir la inmunoterapia cuando la dermatitis bullosa sea de Grado 1 o Grado 2, hasta que se resuelva la sintomatología. Cuando la afección es leve están indicados los corticosteroides tópicos de alta potencia y cuando es moderada está indicado el tratamiento con prednisona o metilprednisolona (0,5-1 mg/kg/día). Si no hay mejoría después de tres días se puede considerar el tratamiento con rituximab. Para la dermatitis bullosa grave o potencialmente mortal y para los casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se requiere hospitalización y suspensión permanente de la inmunoterapia. Se recomienda el tratamiento con prednisona o metilprednisolona (1-2 mg/kg/día). Si no hay mejoría después de tres días, se puede considerar el uso de rituximab en reacciones de Grado 3 o 4. Así mismo, se puede considerar la utilización de inmunoglobulinas intravenosas en reacciones de Grado 3 o 4 y en los casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe consultar urgentemente a especialistas en dermatología, urología y oftalmología[36,38].

En general, se prefiere el uso a corto plazo de corticosteroides tópicos de mayor potencia que el uso a largo plazo de un corticosteroide de menor potencia. Por otro lado, en los casos en los que esté indicado un corticosteroide sistémico, el tratamiento debe continuarse hasta que los síntomas mejoren al menos hasta Grado 1, seguido de una disminución progresiva de dosis durante 4-6 semanas[38].

Por último, para finalizar este apartado de principales reacciones adversas de las terapias dirigidas e inmunoterapia y su manejo, veremos una tabla resumen de las principales reacciones adversas cutáneas de estas terapias (tabla 9).

CONCLUSIONES

Las afecciones cutáneas asociadas al uso de las terapias dirigidas e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer pueden ser muy variadas y presentar diferentes niveles de gravedad. La falta de un tratamiento adecuado puede conllevar la reducción de la dosis o la necesidad de interrumpir la terapia antineoplásica, lo que empeoraría significativamente la calidad de vida y la supervivencia del paciente oncológico.

Las afecciones dermatológicas asociadas con más asiduidad a estas dianas terapéuticas son las erupciones papulopustulosas, xerosis y prurito, síndrome mano-pie, alteraciones en el pelo y en las uñas, alteraciones en la pigmentación de la piel, cicatrización alterada de las heridas, erupciones maculopapulares, tumores cutáneos secundarios, dermatosis neutrofílicas, etc.

La toxicidad cutánea es más frecuente con los inhibidores del EGFR, pero no se limita únicamente a esta clase de fármacos, sino que también aparece con el uso de inhibidores del VEGF, inhibidores de BRAF y MEK, inhibidores de mTOR e inhibidores de los puntos de control inmunitario.

La detección y el tratamiento temprano de estas afecciones es esencial para obtener buenos resultados. El adecuado manejo clínico y terapéutico de las reacciones dermatológicas ha demostrado ser un complemento terapéutico muy importante, ya que la toxicidad cutánea asociada a estos fármacos tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y puede afectar a sus relaciones personales, sociales y laborales. Además de las medidas terapéuticas, también es fundamental llevar a cabo acciones preventivas sobre la piel, como mantener una adecuada higiene, hidratación y protección contra la radiación ultravioleta. Es primordial que todos los pacientes reciban una educación adecuada sobre el cuidado preventivo de la piel.

Así, la piel de cada paciente requiere unos cuidados personalizados y un abordaje multidisciplinar (dermatólogos, oncólogos, farmacéuticos, médicos de atención primaria y personal de enfermería) con el fin de reducir la duración y la gravedad de la toxicidad cutánea, de optimizar la administración de la terapia y de mejorar la imagen y la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puente J, de Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [citado 2020 Nov 29]. p. 1–3. Disponible en: https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla
2. National Cancer Institute. Cancer Classification - SEER Training [Internet]. National Cancer Institute. 2019 [citado 2020 Dic 7]. Disponible en: https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html
3. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [Internet]. WHO. [citado 2020 Dic 7]. Disponible en: https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology
4. National Cancer Institute. The Genetics of Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [citado

2020 Dic 13]. Disponible en: http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics

5. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. Nat Commun. 2018;9(1)
6. National Cancer Institute. Risk Factors for Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [citado 2020 Dic 13]. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk
7. World Health Organization. Cancer Prevention [Internet]. WHO. [citado 2020 Dic 19]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2
8. World Health Organization. Cancer, Key facts [Internet]. WHO. 2018 [citado 2020 Dic 19]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424
10. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Soc Española Oncol Médica. 2020;36
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2020;70(4):313–313
12. Cancer.Net. What is Cancer Surgery? [Internet]. American Society of Clinical Oncology. 2019 [citado 2021 Ene 5]. Disponible en: http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/surgery/what-cancer-surgery
13. National Cancer Institute. Radiation Therapy to Treat Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2019 [citado 2021 Ene 5]. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy
14. Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ. ¿Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia? [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [citado 2021 Ene 6]. p. 1–5. Disponible en: https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=2%0Ahttps://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia
15. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Eur J Pharmacol. 2018;834:188–96
16. Jain KK. Personalized Immuno-oncology. Med Princ Pract. 2020
17. Zamora P. Hormonoterapia o tratamiento hormonal [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020 [citado 2021 Ene 12]. Disponible en: https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-funciona-la-hormonoterapia?showall=1
18. National Cancer Institute. Stem Cell Transplants in Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. 2019 [citado 2021 Ene 12]. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant
19. MedlinePlus. Cancer treatments [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2019 [citado 2021 Ene 22]. Disponible en: https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000901.htm
20. MedlinePlus. Photodynamic therapy for cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2019 [citado 2021 Ene 22]. Disponible en: https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000906.htm
21. Kaul S, Kaffenberger BH, Choi JN, Kwatra SG. Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. Dermatol Clin. 2019;37(4):555–68
22. Cubero DIG, Abdalla BMZ, Schoueri J, Lopes FI, Turke KC, Guzman J, et al. Cutaneous side effects of molecularly targeted therapies for the treatment of solid tumors. Drugs Context. 2018;7:1–11
23. Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, España A, Majem M, Suh Oh HJ, et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2019;21(5):556–71
24. Gasser M, Waaga-Gasser AM. Therapeutic antibodies in cancer therapy. Adv Exp Med Biol. 2016;917:95–120
25. Liu M, Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy. Precis Clin Med. 2018;1(2):65–74
26. Liu YH, Zang XY, Wang JC, Huang SS, Xu J, Zhang P. Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) in Cancer Immunotherapy. Biomed Pharmacother. 2019;120(July):109437
27. Alard E, Butnariu A-B, Grillo M, Kirkham C, Zinovkin DA, Newnham L, et al. Advances in Anti-Cancer Immunotherapy: Car-T Cell, Checkpoint Inhibitors, Dendritic Cell Vaccines, and Oncolytic Viruses, and Emerging Cellular and Molecular Targets. Cancers (Basel). 2020 Jul 7;12(7):1826
28. U. S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves lisocabtagene maraleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma [Internet]. U. S. Food and Drug Administration (FDA). 2021 [citado 2021 Feb 8]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-lisocabtagene-maraleucel-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma
29. Shi T, Ma Y, Yu L, Jiang J, Shen S, Hou Y, et al. Cancer immunotherapy: A focus on the regulation of immune checkpoints. Int J Mol Sci. 2018;19(5)
30. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. Crit Care. 2017;21(1):1–11

31. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. Am J Clin Dermatol. 2018;19(s1):31–9

32. Hwang SJE, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous Adverse Events of New Anti-melanoma Therapies: Classification and Management. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed. 2017;108(1):6–16

33. Vidal Lopez C, Ríos Quito GL, Salom Garrigues C, Pellicer Sanahuja AI. Adverse effects of oncohaematological immunotherapy: implications for Primary Care and continuity of care. Semergen. 2020;46(1):60–7

34. Ransohoff JD, Kwong BY. Cutaneous Adverse Events of Targeted Therapies for Hematolymphoid Malignancies. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2017;17(12):834–51

35. Mir-Bonafé JF, Saceda-Corralo D, Vañó-Galván S. Adverse Hair Reactions to New Targeted Therapies for Cancer. Actas Dermosifiliogr. 2019;110(3):182–92

36. Majem M, García-Martínez E, Martinez M, Muñoz-Couselo E, Rodriguez-Abreu D, Alvarez R, et al. SEOM clinical guideline for the management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2):213–22

37. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol. 2020;83(5):1255–68

38. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy - Related Toxicities, Version 1.2020. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 2019;99

39. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol. 2018;19(3):345–61