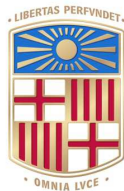


TREBALL FINAL DE GRAU  
Universitat de Barcelona

# **EFFECTES SECUNDARIS DELS QUIMIOTERÀPICS EN EL PEU**

---

Foot chemotherapy side effects



**UNIVERSITAT DE  
BARCELONA**

**Autor: Anna Coral Gallart**

**Curs: 4t de Grau en Podologia**

**Codi assignatura: 360416**

## **RESUM**

Un gran nombre dels pacients oncològics reben tractament quimioteràpic. La toxicitat derivada dels quimioteràpics (QT) genera, multitud d'afectes adversos, que poden repercutir negativament en la qualitat de vida del pacient. Des d'un punt de vista podològic, adquireixen un paper important, tots aquells efectes secundaris (EESS) que poden tenir repercussió en el peu, donat que identificant-los i analitzant-los, ens pot servir per millorar el benestar global del pacient. L'objectiu del treball és identificar i analitzar els possibles EESS dels QT més utilitzats a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) en el peu, així com valorar les possibles actuacions podològiques per abordar dits efectes. Metodològicament, s'ha realitzat una revisió bibliogràfica d'articles publicats en la base de dades PubMed, per identificar les publicacions més rellevants dels EESS dels QT que podem trobar en el peu i com tractar-los. S'han seleccionat un total de 25 articles. En l'anàlisi dels resultats, s'ha confrontat l'informació extreta dels diferents articles, fent evident algunes petites discrepàncies entre diferents autors. Com a conclusions, els efectes cutanis (eritrodisestèsia palmo-plantar (PPE), dermatomicosis, eritema tòxic, pseudocel·lulitis i diversos efectes unguials), conjuntament, amb la neuropatia perifèrica, esdevenen els EESS del QT més freqüents que podem trobar en el peu. Cap dels estudiats cercats, defineix ni tracta les possibles actuacions podològiques per abordar aquets efectes.

**Paraules clau:** antineoplàsics, efectes adversos, peu, ungla, síndrome mà-peu, pseudocel·lulitis, neuropatia perifèrica.

### **Abreviatures:**

QT (Quimioteràpics)

EESS (Efectes secundaris)

HSCSP (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

PPE (Eritrodisestèsia palmo-plantar)

RP (Fenomen de Raynaud)

## **ABSTRACT**

A great amount of oncologic patients receives chemotherapy treatment. The toxicity caused by chemotherapy (CTx) produces several adverse effects, which could have a negative impact on the patient's quality of life. From a podiatric point of view, the side effects (SE) which could have an impact on the foot play an important role. Identifying and analysing them can be useful to improve the patient's overall well-being. The objective of this thesis is to identify and analyse the possible side effects of the most used QT chemotherapeutics in the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) on the foot, as well as to gauge the possible podiatric interventions to treat the mentioned effects. Methodologically, a bibliographic revision of the articles published on the PubMed database has been done in order to identify the most relevant publications about the CTX's SE that can be found on the foot as well as how to treat them. Twenty-five articles were selected. In the results' analysis, the information from the various articles has been put into contrast, having showed some inconsistencies between the different authors. As a conclusion, the cutaneous effects (palmar-plantar erythrodysesthesia, dermatomycosis, toxic erythema, pseudocellulitis and other nail effects), together with the peripheral neuropathy, are the most frequent chemotherapy side effects which can be found on the foot. None of the research analyzed defines nor explains the possible podiatric interventions to solve the mentioned effects.

**Keywords:** antineoplastic, adverse effects, foot, nail, hand-foot syndrome, pseudocellulitis, peripheral neuropathy.

## INTRODUCCIÓ

El càncer es defineix com un procés de creixement i disseminació incontrolat de cèl·lules. Pot aparèixer pràcticament en qualsevol lloc del cos. El tumor sol envair el teixit circulant i pot provocar metàstasis en punts distants del organisme<sup>(1)</sup>.

En l'any 2012 van ser diagnosticats 215.534 casos nous, a Espanya, dels quals el 60,40%, tenien una edat superior al 65 anys. Per l'any 2020 es preveu que es diagnosticaran 246.713 casos nous<sup>(2)</sup>. Segons la Conselleria de Salut, en el 2016 es van diagnosticar de càncer, aproximadament 38.500 persones, a tot Catalunya<sup>(3)</sup>.

Un elevat percentatge dels pacients oncològics, reben tractament quimioteràpic, per tant, aquest esdevé un element clau per combatre el càncer. La toxicitat derivada dels fàrmacs administrats generen, multitud d'efectes adversos que poden impactar negativament en la qualitat de vida del pacient.

Quan parlem de quimioteràpics (QT) ens referim a les substàncies que són capaces d'actuar d'una manera, més o menys selectiva, sobre les cèl·lules i microorganismes patològics sense lesionar l'hoste afectat d'una manera apreciable<sup>(4)</sup>.

La majoria de QT estan dissenyats per destruir les cèl·lules quan s'estan dividint. Les cèl·lules tumorals, generalment, es multipliquen ràpidament, pel que fa que sigui més fàcil danyar-les i destruir-les pels QT. Hem de tenir en compte, que en l'organisme existeixen cèl·lules sanes que també es multipliquen a gran velocitat, i que per tant, també es veuen afectades pels QT. Per això, es pot parlar dels efectes secundaris (EESS) dels QT<sup>(5)</sup>.

Des del punt de vista cronològic, la toxicitat de la quimioteràpia pot dividir-se en quatre tipus. La immediata (la que es produeix en hores o pocs dies), la precoç (la que es produeixen en dies o setmanes), la retardada (la que es produeix en setmanes o mesos), per últim, la tardana (la que es produeix en mesos o anys).

Des d'un punt de vista podològic es té un paper important en tots aquells EESS que poden afectar al peu. Identificant-los i analitzant-los, ens pot servir per millorar la qualitat de vida del pacient.

En l'actualitat, hi ha molts fàrmacs QT, estudiarem els EESS en el peu, d'aquells quimioteràpics, més utilitzats a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), aquests són els següents: fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, ciclofosfamida, carboplatí, cisplatí, vincristina, etopòsid, paclitaxel, docetaxel.

## **OBJECTIUS**

Objectiu principal:

- Identificar i analitzar, mitjançant una revisió bibliogràfica els possibles efectes secundaris (EESS) dels quimioteràpics (QT) més utilitzats a l'HSCSP en el peu.

Objectiu secundari:

- Valorar les possibles actuacions podològiques per abordar els efectes secundaris dels quimioteràpics en el peu.

## **MATERIALS I MÈTODES**

La cerca bibliografia s'ha realitzat entre els mesos de desembre del 2016 i abril del 2017.

En primer lloc es va consultar el “*Nursing Drug Handbook*<sup>(6)</sup>” per conèixer els EEES en el peu del QT escollits (annex 1), on es va poder agrupar dit efectes en dos grans categories:

- o Afectació dèrmica
- o Neuropatia perifèrica

Es va realitzar la recerca bibliogràfica utilitzant com a base de dades principal el “*PubMed*”, degut a l'accés lliure i l'amplia varietat de literatura biomèdica existent en l'actualitat. Els filtres de cribratge emprats en totes les cerques van ser: articles complets dels últims cinc anys, en anglès i que tractessin els QT escollits. Finalment, els articles escollits, després d'aplicar els filtres de cribratge esmentats, van ser un total de 25.

En el següents esquemes (figura 1-2), es mostren els diferents resultats de tot el procés de recerca des del seu inici fins a la selecció final, és a dir, des d'abans de seleccionar els criteris de triatge fins la seva aplicació.

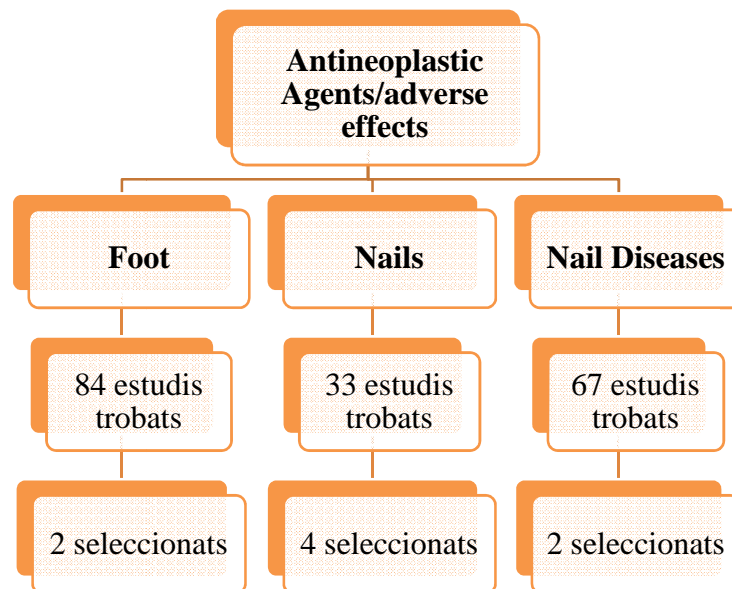


Figura 1. Procés de recerca.

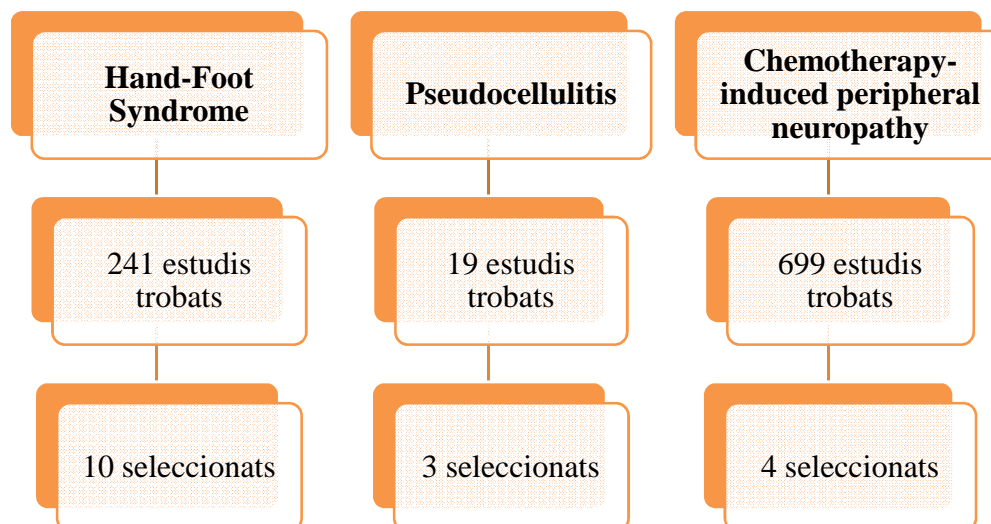


Figura 2. Procés de recerca.

Cal esmentar que per agilitzar la feina de citació de tots els articles del treball s’ha utilitzat el gestor de referències “Mendeley”.

## RESULTATS

Els diferents EESS del QT en el peu els podem classificar en dos grans grups, per una banda els que fan referència als efectes dèrmics, i per l’altre, els que tenen relació amb la neuropatia perifèrica.

## EFECTES DERMICS

**Eritrodisestèsia palmo-plantar(PPE):** Síndrome descrit per primera vegada per Zuehlke l'any 1974<sup>(7)</sup> com a una reacció cutània observada en un grup de pacients que van rebre mitotano per hipernefoma, des de llavors s'ha associat amb diferents agents QT com fluorouracil<sup>(7-11)</sup>, capecitabina<sup>(7,8,10-14)</sup> i docetaxel<sup>(8-11)</sup>.

Tot i que no esta demostrat<sup>(7,13)</sup>, es creu que aquesta reacció es degut a l'acumulació de grans quantitats del QT a l'estrat corni dels palmells de les mans i de les plantes dels peus, donat que tenen un gran número de glàndules ecrines.

Els símptomes normalment comencen 24-48 hores després del cicle de QT<sup>(9)</sup>, també pot començar 2-12 dies després de l'administració del QT<sup>(10)</sup>. Es sol resoldre, 4 setmanes després de la retirada del fàrmac responsable<sup>(10)</sup>.



**Figura 3.** Síndrome mà-peu<sup>(12)</sup>

Actualment, hi ha dos classificacions clíniques, la de l'OMS i la del CTC NCI<sup>(9)</sup>:

Classificació OMS		Classificació CTC NCI	
Grau	Definició	Grau	Definició
1	Disestèsies / parestèsies. Punxades palmoplantars.	1	Canvis cutanis palmoplantars sense dolor (eritema, descamació...)
2	Molèsties al caminar i agafar objectes. Eritema o edema palmoplantar sense dolor.	2	Canvis cutanis amb dolor que no arriba a interferir amb la funció.
3	Edema i eritema dolorosos. Eritema i edema periunguials.	3	Canvis cutanis amb dolor que arriba a interferir amb la funció.
4	Descamació, butllofes, ulceració... Dolor intens.		

**Taula 1.** Classificació Organització Mundial de la Salut (OMS).

Classificació segons criteris de toxicitat comú del Nacional Cancer Institute (CTC NCI)

**Tractament:** Hi ha molts tipus de tractaments, però la seva majoria no estan demostrats científicament. La gestió més comuna es la interrupció del tractament o la reducció de la dosi del fàrmac causant. També existeixen altres tractaments que poden ajudar a disminuir els símptomes com l'ús de emol·lients, esteroides tòpics, urea, uridina, tractament sistèmic (piridoxina, esteroides). El resum dels resultats dels vuit articles analitzats, es mostra en la Taula 2.

<b>Autors</b>	<b>Tipus d'article</b>	<b>Fàrmac QT</b>	<b>Classificació CTC NCI</b>	<b>Tractament</b>
<b>Hina Shaikh Lal, 2014<sup>(7)</sup></b>	Cas clínic Dona 55 anys	Capecitabina	Grau 1	Emol·lients que contenen àloe vera i vitamina E. Piridoxina oral 1 cop/dia. Parar tractament QT.
<b>Jenny Z. Wang et al, 2016<sup>(8)</sup></b>	Estudi de casos			Important diferència PPE de dermatomicosis, doncs tenen diferents tractaments. Per diferència, cal saber que la tinya afecta més enllà dels palmells de les mans i les plantes dels peus (frontera més eritematosa), decoloració de les ungles, maceració dels espai interdigitals, etc. En canvi, si es dermatomicosis no cal modificar la dosi ni interrompre la QT.
<b>Akoglu, 2014<sup>(9)</sup></b>	Cas clínic Dona 52 anys	Docetaxel	Grau 2	Esteroides tòpics potents, piridoxina oral 250mg al dia, elevació d'extremitats, durant l'aplicació i infusió de fred.
<b>Qiao et al, 2012<sup>(10)</sup></b>	Cas clínic Dona 59 anys	Capecitabina	No especifica	Ús regular de loció hidratant (crema tòpica d'urea) i diversos medicaments (piridoxina, corticoides orals, dimetil sulfòxid...)
<b>Arjun Gupta et al, 2015<sup>(11)</sup></b>	Cas clínic Dona 59 anys	5-Flourouracil	Grau 3	Emol·lients tòpics. En grau 2-3, es necessari reduir la dosi o interrompre el QT. <i>Estratègies preventives:</i> Evitar el contacte de mans i peus amb el calor. Vigilar i notificar dels primer símptomes, per poder frenar el progrés. <i>Tractaments alternatius:</i> Teràpia hipotèrmia, suplement vitamínic (B6).
<b>Ilyas et al, 2013<sup>(13)</sup></b>	Cas clínic	Capecitabina	Grau 2	Henna tòpica 2 cops/setmana. No cal reduir dosi.
<b>Hartinger et al, 2012<sup>(14)</sup></b>	Article de recerca	5-Fluorouracil Capecitabina		La timidina per si sola no va mostrar cap efecte notable, però la combinació de la timidina – uridina, va demostrar una millor activitat protectora, en comparació a la de la uridina sola.
<b>S.J. Jo et al, 2014<sup>(15)</sup></b>	Revisió			No es troba cap evidència clínica per recolzar l'ús de suplement de piridoxina per evitar HFS durant la quimioteràpia.

**Taula 2.** Resum dels articles seleccionats per l'estudi



**Dermatomicosis:** Infecció fúngica superficial causat per un dels tres patògens (Thichophyton, Microsporium i Epidermophyton).

Inflamació i hiperqueratosis que cobreix les plantes dels peus i talons. La incidència d'aquestes infeccions en pacients sotmesos a QT no esta quantificada, però es d'esperar, donat que tenen un sistema immune, especialment susceptible<sup>(8)</sup>.

Fàrmacs QT causants: capecitabina i ciclofosfamida<sup>(8)</sup>.



**Figura 4.** Plaques escamoses eritematoses a causa de la tinea pedis<sup>(8)</sup>

**Tractament:** normalment amb tractament tòpic antifúngic és suficient, però en aquelles infeccions generalitzades, pot ser necessari l'ús d'un antifúngic oral<sup>(8)</sup>.

**Eritema tòxic:** Es caracteritza per eritema dolorós en mans, peus i regions intertriginoses. Les zones afectades poden tenir un aspecte fosc i desenvolupar ampolles amb erupcions posteriors<sup>(16)</sup>.

Fàrmacs QT causants: fluorouracil, capecitabina, texans (paclitaxel, docetaxel)<sup>(16)</sup>.



**Figura 5.** Eritema tòxic de la quimioteràpia<sup>(16)</sup>

**Tractament:** Corticoides tòpics 2-3 cops al dia, durant varies setmanes a les zones afectades. Compreses fresques, piridoxina i hipotèrmia local<sup>(16)</sup>.

**Pseudo Cellulitis:** És una reacció d'hipersensibilitat a la radiació, a través de la qual es produeix una reacció inflamatòria en la zona tractada, prèviament amb radioteràpia. Inflamació no narcotitzant de la dermis i la hipodermis d'etiologia no infecciosa<sup>(17-19)</sup>.

Fàrmac QT causant: gemcitabina<sup>(17-19)</sup>.



**Figura 6.** Pseudo Cellulitis<sup>(18)</sup>

**Tractament:** Retirada del fàrmac causant, tractament simptomàtic amb antiinflamatoris no esteroides<sup>(17,18)</sup>, corticoides (tòpics o sistèmic) i cures de suport<sup>(19)</sup>.

### **Efectes unguials:**

**Línies de Beau**(figura 7A): Depressions lineals transversals a la superfície de la placa de l'ungla, causada per la disminució transitòria de l'activitat mitòtica dels queratinocits de la matriu unguial. La profunditat de la depressió es proporcional al dany de la matriu, i l'amplada és indicatiu de la durada del tractament antineoplàstic. Si s'observen varies línies en una mateixa unglia indiquen múltiples cicles de QT, la distància entre les línies és proporcional a l'interval entre els cicles de tractament<sup>(20-22)</sup>. Afecten a les 20 ungles, però són més freqüents en les mans que en els peus<sup>(21)</sup>.

**Onicomadesis**(figura 7B): És la forma més greu, en el qual la placa unguial es divideix en dos parts per una ranura transversal gruixuda anomenada solc<sup>(20-22)</sup>.

Fàrmacs QT causants: docetaxel<sup>(9,20,22-24)</sup>, fluorouracil<sup>(20)</sup>, cisplati<sup>(20)</sup> i paclitaxel<sup>(23)</sup>, són els meus comuns, però ho poden causar casi tots els fàrmacs QT.

**Melanoniquia**(figura 7C): L'acció tòxica dels fàrmacs sobre el melanòcits de la matriu unguial pot induir la seva activació amb la producció de melanina<sup>(21,22,25,26)</sup>. Es pot presentar com una o més bandes transversals o longitudinals (melanoniquia estriada) o una pigmentació difusa (melanoniquia total)<sup>(21)</sup>. Pot afectar a diverses ungles de forma simultània. És important diferenciar-ho del melanoma<sup>(25)</sup>.

Fàrmacs QT causants: ciclofosfamida<sup>(20,21,25,26)</sup>, capecitabina<sup>(21,22,26)</sup>, docetaxel<sup>(9,21,26)</sup>, cisplati<sup>(21)</sup>, etopòsid<sup>(25)</sup> i paclitaxel<sup>(21)</sup>.

**Leuconíquia**(figura 7D): Decoloració blanca de la placa unguial<sup>(20-22,26)</sup>. Es pot classificar com a leuconíquia veritable (bandes blanques que es mouen amb el creixement de les ungles), leuconíquia aparent (coloració transparent que no es mouen amb el creixement de les ungles)<sup>(21)</sup>.

Fàrmacs QT causants: ciclofosfamida<sup>(20,21,26)</sup>, docetaxel<sup>(9,22,26)</sup> i vincristina<sup>(20,21)</sup>.

**Onicòlisis**(figura 7E): Despreniment distal o lateral de la placa unguial del teixit subunguial, aquest despreniment pot ser parcial o total<sup>(20-23)</sup>. El despreniment complet pot conduir a la formació d'epidermòlisi, incrementant la pressió sota la placa unguial i provocant una sensació dolorosa al llit unguial<sup>(21)</sup>. L'onicòlisis hemorràgica és extremadament dolorosa i afecta a la qualitat de vida del pacient<sup>(20,21,23)</sup>. Es caracteritza pels efectes tòxics induïts pels taxans<sup>(20,21)</sup>. L'onicòlisis és relacionat amb els taxans pot

provocar eritema inflamatori del dors de les mans o àrees perimaleolar i Aquil·les, conegut com eritema tènar periarticular amb onicòlisis (Síndrome Panteó)<sup>(21)</sup>.

Fàrmacs QT causants: docetaxel<sup>(9,20-23)</sup>, paclitaxel<sup>(20,21,23)</sup>, capecitabina<sup>(21)</sup> i etopòsid<sup>(21)</sup>.

**Disminució del creixement i el gruix de les ungles:** Les ungles són més primes i fràgils<sup>(20,21)</sup>, pot conduir a coiloniquia (ungles en cullera), onicorrexis (ungles amb solcs superficials, longitudinals, paral·leles)<sup>(21)</sup>. La disminució de la taxa de creixement de les ungles es comú en molts QT, en general, els pacients no ho noten. El trencament de les ungles s'observen amb molts QT<sup>(20,21)</sup>.

**Paroníquia i granuloma piogènic**(figura 7F-G): Inflor i envermelliment de la pell del voltant de les ungles de les mans o dels peus<sup>(23)</sup>. Pot afectar a més d'una unglia, es més comú en les del peu degut que estan sotmesos a fricció crònica.

Fàrmacs QT causants: docetaxel<sup>(9,20-23)</sup>, paclitaxel<sup>(20,21,23)</sup> i capecitabina<sup>(20,21)</sup>.

**Fenomen de Raynaud (RP)** (figura 7H): És una isquèmia transitòria dels dits de mans i peus a causa de vasoespasme arterial i desoxigenació amb pal·lidesa i cianosi<sup>(27)</sup>. Una de les causes secundàries de RP són els agents antineoplàstics<sup>(20,21,27)</sup>. El mecanisme de RP associats amb agents antineoplàstics és desconeguda<sup>(27)</sup>.

Fàrmacs QT causants: cisplatí i vincristina<sup>(27)</sup>.



Figura 7.<sup>(21)</sup>

A: Línies de Beau

D: Leuconíquia

G: Granuloma piogènic

B: Onicomadesis

E: Onicòlisis

H: Fenomen de Raynaud

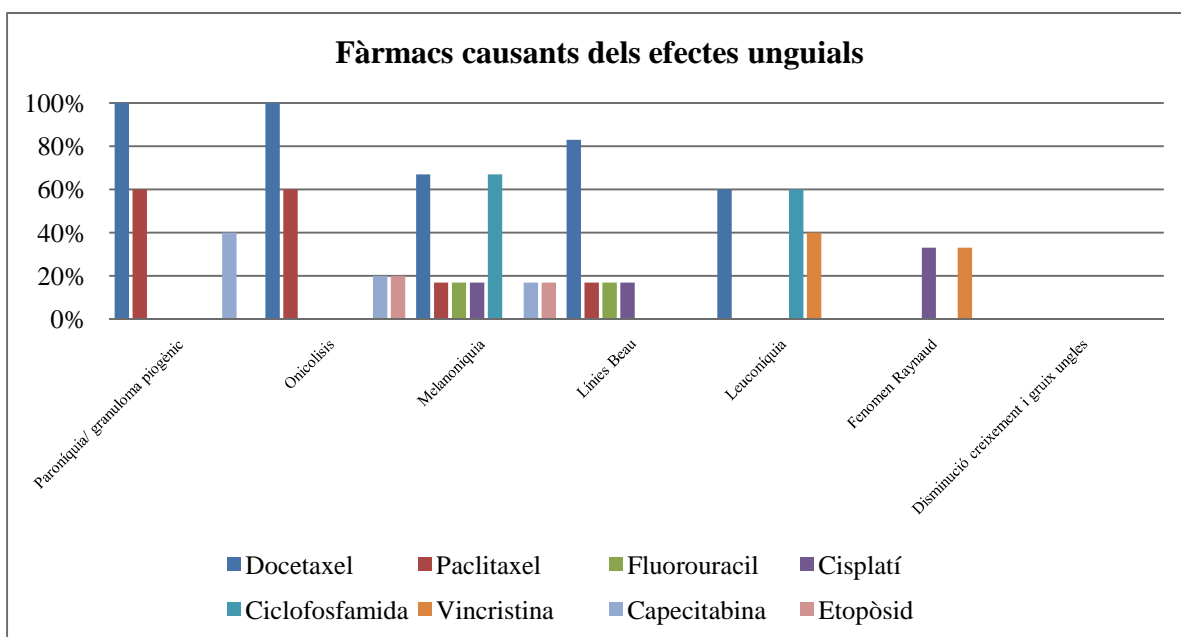
C: Melanoniquia

F: Paroníquia

<b>Autors</b>	<b>Efectes Secundaris</b>		<b>QT causant</b>
<b>Gulsen Akoglu, 2014<sup>(8)</sup></b>	Línies Beau	Melanoniquia	Docetaxel
	Leuconíquia	Onicòlisis	
	Paroníquia/ granuloma piogènic		
<b>Bianca Maria Piraccini et al, 2013<sup>(20)</sup></b>	Línies Beau		Docetaxel Fluorouracil Cisplatí
	Melanoniquia		Ciclofosfamida Fluorouracil
	Leuconíquia		Ciclofosfamida Vincristina
	Onicòlisis		Docetaxel Paclitaxel
	Disminució creixement i gruix ungles		No especifica
	Paroníquia/ granuloma piogènic		Docetaxel Paclitaxel Capecitabina
	Fenomen de Raynaud		No especifica
<b>Caroline Robert et al, 2015<sup>(21)</sup></b>	Línies Beau		No especifica
	Melanoniquia		Ciclofosfamida Docetaxel Paclitaxel Capecitabina Cisplatí
	Leuconíquia		Ciclofosfamida Vincristina
	Onicòlisis		Docetaxel Paclitaxel Capecitabina Etopòsid
	Disminució creixement i gruix ungles		No especifica
	Paroníquia/ granuloma piogènic		Docetaxel Paclitaxel Capecitabina
	Fenomen de Raynaud		No especifica
<b>B. Monteagudo et al, 2015<sup>(22)</sup></b>	Línies Beau	Paroníquia	Docetaxel
	Onicòlisis	Canvis pigmentació	
<b>Karen k. Swenson et al, 2013<sup>(23)</sup></b>	Línies Beau		Docetaxel Paclitaxel
	Onicòlisis		
	Paroníquia		
<b>Hyewon Ryu et al, 2015<sup>(24)</sup></b>	Línies Beau		Docetaxel
<b>Abhishek Maiti et al, 2016<sup>(25)</sup></b>	Melanoniquia		Ciclofosfamida Etopòsid
<b>Lidia M. Poppe et al, 2012<sup>(26)</sup></b>	Canvis de pigmentació		Docetaxel Ciclofosfamida
<b>Erman Atas et al, 2015<sup>(27)</sup></b>	Fenomen de Raynaud		Cisplatí Vincristina

**Taula 3.** Resum dels articles seleccionats para el estudi d'efectes unguials.

En la següent gràfica podem observar el percentatge (%) d'articles, que parlen d'un efecte unguial específic, i la seva relació amb el fàrmac causant.



**Figura 8.** Relació fàrmacs i efectes unguials. Identificació principals causants dels diferents efectes unguials.

Bibliogràficament, el fàrmac QT que més causa les línies de Beau, onicòlisis, paroníquia i el granuloma piogènic és el docetaxel.

En canvi, la melanoniquia i la leuconíquia poden ser causades, primordialment pel docetaxel i la ciclofosfamida.

En referència al fenomen de Raynaud, trobem com els seus principals causants, el cisplatí i la vincristina.

Per últim, podem observar que en cap article es fa referència o es menciona, quin és el principal fàrmac QT causant, de disminució en el creixement i en el gruix de les ungles.

**Tractament de les afectacions unguials:** Esmentar que no existeixen tractaments específics, normalment apareixen poc després de començar el tractament, i desapareix poc a poc després de la interrupció del mateix<sup>(20,21)</sup>. Es mouen, en sentit distal conjuntament amb el creixement de les ungles, fins que finalment desapareixen<sup>(20)</sup>.

Només en els casos d'infeccions fúngiques o bacterianes, seria necessari receptor antibiòtic oral o antifúngic<sup>(23)</sup>.

En cas d'ungles trencadisses es podria aplicar biotina oral, tot i que els seus efectes encara no estan científicament demostrats<sup>(21)</sup>.

Per augmentar i millorar, el creixement de les ungles lineals i millorar la qualitat de la queratina, es pot aplicar Hidroxipropil Quitosan, tot i que en aquest procés en concret no s'ha demostrat la seva eficàcia, si s'ha demostrat que proporciona bons resultats en el cas de la distròfia unguial psoriasica<sup>(21)</sup>.

Per canvia de pigmentació de les ungles es pot aplicar esmalt de colors, però només tindria una funció purament estètica<sup>(21)</sup>.

El diagnòstic precís, esdevé molt important per guiar el tractament, i també evitar així, les innecessàries, interrupcions de la quimioteràpia<sup>(8)</sup>.

Prevenir aquests efectes es molt difícil degut que els QT afecten de manera sistèmica el nostre cos, i no podem fer res per evitar que aquests efectes no apareguin.

Però, el que podem fer com a professionals de la podologia, és tenir consciència de la seva existència i incidència, per poder informar, assessorar sobre tots ells, i intentar que un cop es manifestin aquests efectes, no empitjorin i què dins de les nostres possibilitats, alleugerem les molèsties que puguin causa en el pacient (taula 5).

#### Recomanacions per abordar els efectes tòxics unguials durant el tractament QT

1. Mantenir les ungles netes i seques<sup>(23)</sup>.
2. Tallar les ungles amb regularitat rectes i no massa curtes, suavitzant les vores amb una llima d'ungles<sup>(21,23)</sup>.
3. Aplicar emol·lients tòpiques a les cutícules i teixits periunguals tots els dies<sup>(21,23)</sup>; laques d'ungles per restringir l'evaporació de l'aigua de la placa unguial i aplicar vaselina als teixits tous periunguals, per prevenir la sequedat<sup>(21)</sup>.
4. Evitar el trauma, fricció o pressió sobre les ungles<sup>(21,23)</sup>.
5. Reduir tant com sigui possible, el contacte amb l'aigua<sup>(21,23)</sup>.
6. Utilitzar mitjons de cotó<sup>(21)</sup>.
7. Portar calçat còmode, ajustat i adequat a l'amplada del peu<sup>(21)</sup>.
8. Visitar al podòleg<sup>(21)</sup>.

**Taula 4.** Recomanacions per abordar els efectes tòxics unguials durant el tractament QT

## **NEUROPATIA PERIFÈRICA INDUÏDA PER LA QUIMIOTERÀPIA (CIPN)**

És un dels EESS més freqüents, i que a llarg termini pot resultar més greu<sup>(28,29)</sup>. Generalment presenta parestèsia, entumiment, miàlgia, debilitat muscular, caiguda del peu o dificultat de pujar escales, llinard de percepció vibratòria elevada i els reflexos tendinosos profunds estan deprimits<sup>(29)</sup>.

Els símptomes són difícils de tractar si interfereixen durant un llarg període de temps en la vida diària dels pacients<sup>(28)</sup>.

S'han fet diversos estudis per intentar prevenir la seva aparició, entre ells, és va realitzar un estudi que consistia en realitzar massatges i/o donar banys als peus durant l'administració del QT. És va observar que els banys eren més eficaços que els massatges<sup>(30)</sup>.

L'aparició de la neuropatia perifèrica pot requerir la reducció de la dosi, o inclús, la cessació del QT<sup>(28,30,31)</sup>. La prevalença disminueix amb el pas del temps, però alguns pacients després de mesos d'haver acabat la QT, encara la pateixen. Per tant, seria necessari, després de finalitzar la QT<sup>(31)</sup>, realitzar controls periòdics per vigilar aquest efecte.

També esdevé important realitzar proves de diagnòstic, doncs un diagnòstic erroni podria tenir conseqüències greus pel pacient<sup>(29)</sup>.

Els principals fàrmacs QT causants: docetaxel<sup>(28,29)</sup>, vincristina<sup>(28)</sup>, paclitaxel<sup>(28,29)</sup> i cisplati<sup>(28)</sup>.

## **DISCUSSIÓ**

Es convenient esmentar que hi ha un gran nombre d'articles que estudien, tracten o parlen dels possibles EESS, però alhora es contradictori i esdevé estrany que no es nombri, en molts casos, els fàrmacs QT causants d'aquests efectes.

Uns dels efectes més comú que podem trobar es eritrodisestesia palmo-plantar. Hi ha diferències en quan l'aparició del síndrome, 24-48h o 2-12 dies després de l'administració del QT<sup>(9,10)</sup>. Hi ha molts tractaments diferents (taula 2), però cap d'ells acaba de ser realment efectiu, doncs en la seva majoria acaba sent imprescindible reduir les dosis del QT en els pacients, per abordar aquests efectes, i això es l'última de les solucions, donat que posar en risc l'efectivitat del tractament oncològic, i en conseqüència, esdevé un risc per la seguretat i supervivència del pacient.

En els efectes unguials, podem trobar des d'un simple canvi de coloració unguial<sup>(9,20-22,25,26)</sup> fins a una paroníquia o granuloma piogènic<sup>(9,20-23)</sup>. Són efectes que apareixeran en un alt percentatge dels pacients, per això esdevé important i rellevant explicar als pacients aquests efectes, en què consisteixen, i que poden fer per mirar d'alleugerir-los o que no empitjorin (taula 4). El tractament específic d'aquests efectes no existeix, normalment desapareixen poc a poc després d'acabar el tractament del QT<sup>(20,21)</sup>.

Pel que fa la neuropatia perifèrica es un dels EESS més freqüent i el que més empitjora la qualitat de vida del pacient<sup>(28,29)</sup>. S'han realitzat diversos estudis per prevenir-la però realment cap es 100% eficaç<sup>(30)</sup>. El gran problema es que esta demostrat que alguns pacients després de mesos d'haver acabat la QT encara la pateixen<sup>(31)</sup>.

Es molt important realitzar un bon diagnòstic per poder realitzar el millor tractament possible, i així, evitar reduir la dosi del QT o interrompre el tractament de QT per dits EESS<sup>(8,29)</sup>.

A llarg termini, també esdevé recomanable, realitzar un seguiment dels pacients que han sobreviscut als tractaments amb QT, per veure l'evolució d'aquests EESS i si aquests, un cop finalitzat el tractament en QT, persisteixen o porten a altres complicacions. Els oncòlegs han de ser conscients dels possibles efectes tòxics tardans de fàrmacs antineoplàstics<sup>(8,27,31)</sup>.

Com a professional de la podologia es podria proporcionar consells o donar recomanacions, així com informar als pacients sobre aquests efectes, i un cop apareixen, intentar que aquests no s'agreugin, ni comportin altres conseqüències més greus per la qualitat de vida del pacient.

Buscant informació en referència a com s'aborda aquest tema a la pràctica actual, la Dra. Calvo (oncòloga del HSCSP), em va parlar del programa PRADO vinculat al HSCSP de Barcelona. Aquest programa, tot i que esta adscrit a l'àrea de dermatologia, crec que pot ser nombrat com un exemple de bones pràctiques. Des de dit programa es realitzen visites a tots aquells pacients que tenen un alt percentatge de presentat algun tipus de toxicitat dermatològica, com seria el cas del PPE. Les visites es realitzen abans d'iniciar el tractament de QT, i bàsicament, en aquestes visites s'explica al pacients que li pot passar i com ha d'actuar davant de l'aparició d'algun efecte secundari. Si dit pacient pateix algun dels efectes nombrats al llarg del treball, el servei de dermatologia l'atén, l'orienta i proporciona consell, també és qui en cas necessari, deriva a aquest



pacient al podòleg. Per últim, esmentar que a nivell informatiu, també han elaborat, tríptics per alguns QT en concret, aquest tríptics són proporcionats als pacients. Un exemple, seria el tríptic del Xeloda (capecitabina) (annex 2).

Com a futures línies d'investigació cal esmentar els nous tractaments pel càncer com la teràpia dirigida, com els fàrmacs dirigits al receptor del factor de creixement epidèrmic s'ha demostrat que un dels seus EESS es la toxicitat cutània, seria convenient ampliar el estudi incloïen aquests fàrmacs<sup>(5,20,21,23)</sup>.

## **CONCLUSIONS**

Aquesta revisió mostra que els EESS dels QT més freqüents que podem trobar en el peu són els efectes cutanis (eritrodisestèsia palmo-plantar, dermatomicosis, eritema tòxic, pseudo cellulitis i diversos efectes unguials), així com la neuropatia perifèrica.

Cap dels estudis cercats i seleccionats, ens parlen sobre les actuacions podològiques, però el que si que podem concloure i avançar és què cap d'aquests efectes es poden preveure per evitar així la seva aparició. El que si que podríem fer es pal·liar o millorar un cop aparegut, per tal d'augmentar la qualitat de vida del pacient.

## BIBLIOGRAFIA

1. Paniagua D, Rodríguez D. Cuidados básicos en el hogar a las personas en tratamiento quimioterapéutico. *Revenf.* 2011;21:1–16.
2. López-Abente G, Núñez O, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M. La situación del cáncer en España: Informe 2015. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2015
3. Generalitat de Catalunya. El cáncer en Cataluña - Monografía 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: <http://cancer.gencat.cat/es/professionals/estadistiques>
4. Institut d'Estudis Catalans. Diccionari de la llengua Catalana. 2a ed [Internet]. Disponible en: <http://dlc.iec.cat/results.asp?txtEntrada=quimioterapics&operEntrada=0>
5. Cortés C. Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas. *Contato Científico.* 2017;7(1):24–7.
6. Hodgson BB, Kizior RJ. *Saunders Nursing Drug Handbook* 2016. 1a ed. ELSEVIER; 2015.
7. Hina Shaikh Lal. Hand and foot syndrome secondary to capecitabine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2014;80(5):427–30. Disponible en: <http://www.ijdv1.com/text.asp?2014/80/5/427/140302>
8. Wang JZ, Cowley A, McLellan BN. Differentiating hand-foot syndrome from tinea in patients receiving chemotherapy. *Acta Oncol* [Internet]. 2016;55(8):1061–4. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2016.1155739>
9. Akoglu G. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2014;46(2):225–7. Disponible en: <http://www.ijp-online.com/text.asp?2014/46/2/225/129326>
10. Qiao J, Fang H. Hand-foot syndrome related to chemotherapy. *CMAJ.* 2012;184(15):818.
11. Gupta A, Mehta A, Khanna S. Palmar-plantar erythrodysesthesia. *BMJ Case Reports* 2015: 10 Sep 2015. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bcr-2015-212434>
12. Khandanpour C, Dührsen U, Röth A. Hand-foot syndrome: Common presentation in an uncommon situation. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):472.
13. Ilyas S, Wasif K, Saif MW. Topical henna ameliorated capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;33(3):1-3.
14. Hartinger J, Veselý P, Matoušková E, Argalacsová S, Petruželka L, Netíková I. Local Treatment of Hand-Foot Syndrome with Uridine/Thymidine: In Vitro Appraisal on a Human Keratinocyte Cell Line HaCaT. *Sci World J* [Internet]. 2012;2012:1-6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3417181&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Jo SJ, Shin H, Jo S, Kwon O, Myung SK. Prophylactic and therapeutic efficacy of pyridoxine supplements in the management of hand-foot syndrome during chemotherapy: A meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2014;40(3):260–70.
16. Repass TS, Wetter DA, Camilleri MJ. Toxic erythema of chemotherapy. *Am J Hematol.* 2012;87(9):923–923.
17. Korniyenko A, Lozada J, Ranade A, Sandhu G. Recurrent lower extremity pseudocellulitis. *Am J Ther.* 2012;19(4):141-2.
18. Singh A, Hampole H. Gemcitabine associated pseudocellulitis. *J Gen Intern Med.* 2012;27(12):1721.

19. Obeid KM, Venugopal AA. Gemcitabine-Associated "Pseudocellulitis" and "Pseudosepsis": A case report and Review of the Literature. *Am J Ther.* 2013;20(1):118–20.
20. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* [Internet]. 2013;31(5):618–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.013>
21. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(4):181–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71133-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71133-7)
22. Monteagudo B, León-mui DGE. Revista Clínica Española Líneas de Beau tras quimioterapia. *Rev Clínica Española.* 2015;215(4):34.
23. Swenson KK. Nail Toxicity Associated With Paclitaxel Treatment for Ovarian Cancer. *Clin CHALLENGES.* 2013;40(1):17–9.
24. Ryu H, Lee HJ. Beau's Lines of the Fingernails. *Am J Med Sci.* 2015;349(4):363.
25. Maiti A, Bhattacharya S. A patient with cancer and nail pigmentation. *Bmj* [Internet]. 2016;353. Disponible en: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i2346>
26. Poppe LM, Bröcker E, Trautmann A. The One-nail Brown Band : Macro- and Micro-morphology. *J Compil.* 2012;93:479–81.
27. Erman Atas1, Nadir Korkmazer2, Hatice A Artik3, Oguzhan Babacan1 VK. Raynaud's phenomenon in a child with medulloblastoma as a late effect of chemotherapy. *J Cancer Ther Res* [Internet]. 2015;11(3):666. Disponible: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2015;volume=11;issue=3;spage=666;epage=666;aulast=Atas>
28. Cavaletti G. Chemotherapy-Induced Peripheral Nuerotoxicity (CIPN): What We Need and What We Know. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:66–76.
29. Chen X, Stubblefield MD, Custodio CM, Hudis CA, Seidman AD, Deangelis LM. Electrophysiological features of taxane-induced polyneuropathy in patients with breast cancer. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):199–203.
30. Park R, Park C. Comparison of Foot Bathing and Foot Massage in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancer Nurs* [Internet]. 2015;28(3):1–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275582>
31. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–70.

## **AGRAÏMENTS**

En primer lloc, crec necessari agrair a la meva parella i a la meva mare, per tot el recolzament rebut, especialment en l'últim any, però també per haver-me aguantat i animat al llarg dels últims cinc anys. També necessito fer una menció especial, a la meva germana, Laura, per tota l'ajuda proporcionada. Sense ells tres, possiblement aquest treball no hauria estat possible. .

També donar les gràcies als meus companys d'universitat, Jessica, Maria i Helena, i a les meves companyes de feina, Silvia i Marina, per la paciència i positivitat mostrada en tot moment.

També agrair al podòleg J. Gaitán i a la Dra. Calvo per la seva amabilitat i generositat en referència a l'orientació del present treball.

Per últim, agrair al meu tutor A.J Zalacain, per tota la paciència, suport i orientació que ha fet falta per donar forma i sentit al meu treball.

A tots vosaltres.

Moltes gràcies!

## ANNEX 1

Fàrmac QT - Categoria	Mecanisme d'acció	Efectes secundaris en extremitats inferiors
<b>Fluorouracil</b> – Antimetabòlit	Inhibeix la síntesis d'ADN i ARN. Inhibeix la formació del enzim timidina sintetasa necessari per la síntesis de l'ADN. S'incorpora al ARN, causant una síntesis anormal.	Eritema, ulceració cutània, pruija, hiperpigmentació, dermatitis, fissures epitelials. Onicòlisis.
<b>Capecitabina</b> – Antimetabòlit	Inhibeix la síntesis de ADN, processament d'ARN, síntesi de proteïnes.	Síndrome palmo-plantar de eritrodisestèsia que es presenten com envermelliment, inflor, entumiment de mans i peus. Dermatitis.
<b>Gemcitabina</b> – Antimetabòlit	Produeix la mort de cèl·lules sotmeses a síntesi d'ADN. Inhibeix la ribonucleótido reductasa, l'enzim necessària per catalitzar la síntesi de l'ADN	Erupció cutània (eritematosa, pruija i / o maculopapular, i pot ocórrer al coll i les extremitats) Edema perifèric. Parestèsia.
<b>Ciclofosfamida</b> – Agent alquilant	Inhibeix l'ADN, la síntesi de proteïnes d'ARN mitjançant reticulació amb ADN, cadenes d'ARN. Fase del cicle inespecífica.	Hiperpigmentació de les ungles i la pell, cruixit transversal de les ungles (bandes).
<b>Carboplatí</b> – Agent alquilant	Inhibeix la síntesi d'ADN per reticulació amb les cadenes d'ADN, prevenint la divisió cel·lular.	Neuropatia perifèrica. Reacció d'hipersensibilitat (eritema, pruija, erupció cutània, urticària).
<b>Cisplatí</b> – Agent alquilant	Inhibeix l'ADN i, en menor grau, la síntesi de proteïnes d'ARN mitjançant reticulació amb les cadenes d'ADN. Fase del cicle inespecífica.	Neuropatia perifèrica (entumiment, formigueig i pèrdua sensorial en braços i cames).
<b>Vincristina</b> – Vinca alcaloide	Es lliga a la tubulina, inhibint la formació de microtúbuls; Poden interferir amb la síntesi d'àcid nucleic.	Neuropatia perifèrica (primer signe clínic és la depressió del reflex del tendó d'Aquil·les). Parestèsia. Pèrdua dels reflexos tendinosos.
<b>Etopòsid</b> – Derivats de Podophyllotoxin	Indueix ruptures d'una o dos cadenes en l'ADN. Més eficaç en les fases S i G2 de la divisió cel·lular.	Neuropatia perifèrica.
<b>Paclitaxel</b> – Antimicrotubulars	Augmenta l'acció dels dímers de tubulina; Estabilitza els microtúbuls existents; Inhibeix el seu desmuntatge; Interfereix amb la fase mitòtica G2 tardana.	Neuropatia perifèrica Reacció d'hipersensibilitat.
<b>Docetaxel</b> – Antimicrotubulars	Pertorba la xarxa cel·lular microtúbul, essencial per a la funció cel·lular.	Erupció cutània. Parestèsia. Canvis en les ungles. Pell seca. Edema.

## ANNEX 2

### ¿QUÉ PUEDE HACER PARA DISMINUIR EL EFECTO DE ESTOS FÁRMACOS?

Se recomienda visitar al podólogo y/o ortopedista antes de iniciar el tratamiento.

Uso de calzado cómodo y evitar caminatas o ejercicios físicos.



Usar plantillas de siliconas y protecciones en las deformidades de los pies.



Si fisuras en manos o pies lavar con solución antiséptica y aplicar fomentos de nitrato de plata 2 veces/día.



En fisuras se recomienda colocar apósitos hidrocoloides (Varihesive®).

### ¿Y SI A PESAR DE LAS MEDIDAS ANTERIORES PRESENTA LAS COMPLICACIONES?

**TRANQUILO** el equipo médico a su cargo le aconsejará y le indicará añadir otras medidas para aminorar los efectos cutáneos adversos de la terapia. En algunos casos inclusive será necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento de forma transitoria o permanente.

**IMPORTANTE: CONSULTE PRECOZMENTE SI PRESENTA LOS EFECTOS ADVERSOS MENCIONADOS PARA INICIAR TRATAMIENTO DERMATOLÓGICO CUANTO ANTES.**

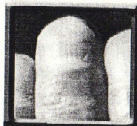


### AUTOCUIDADO DE LA PIEL EN PACIENTES USUARIOS DE CAPECITABINA (xeloda®)

- Es un fármaco de administración oral que está indicado en el tratamiento de neoplasias de mama, colon y recto, en pacientes que no responden o son intolerantes a los esquemas estándares de tratamiento.
- La capecitabina a nivel hematológico y cutáneo tiene un perfil de seguridad superior a otros tratamientos, pero también pueden producir alteraciones en la piel, cabello y mucosas en un porcentaje importante de los pacientes que la toman.
- Si bien el mayor conocimiento y utilización de estos fármacos ha permitido a los dermatólogos el desarrollo de estrategias y tratamientos para mitigar los efectos secundarios. Es de total importancia la cooperación del paciente para la profilaxis y el tratamiento de las reacciones cutáneas presentadas durante el tratamiento con capecitabina.

### ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDE PRESENTAR CON ESTOS FÁRMACOS?

El efecto adverso más frecuente es el **síndrome mano-pie**. Comienza con hormigueo, entumecimiento de palmas y plantas, agregándose en pocos días enrojecimiento, hinchazón y descamación. Puede progresar con dolor, ampollas y fisuras.



Separación de la base y cambios de coloración de las uñas



Sequedad y fisuras de la piel.



Mayor sensibilidad cutánea a la radiación solar.



Inflamación de lesiones cutáneas preexistentes (queratosis actínica).



Inflamación y úlceras en boca y genitales.

#### OTRAS:

Caída del cabello (alopecia). Cambios en la coloración de la piel, cabello y mucosas.

### ¿QUÉ PUEDE HACER PARA DISMINUIR EL EFECTO DE ESTOS FÁRMACOS?

El médico le indicará tratamientos adicionales cuando estime necesario, sin embargo es fundamental que el paciente efectúe una serie de medidas y las incorpore dentro del cuidado de su piel, en su rutina diaria:



Protección solar 50 o más, repetir varias veces al día. Barreras físicas como sombreros, etc..



Uso de jabón suave para lavado corporal, sólo aplicando en axilas genitales y pies.

Cepillo de dientes muy suave.



Aplicar crema hidratante corporal 2 o + veces/día.

Evitar el lavado excesivo de manos. No temperatura elevada del agua.



Aplicar crema hidratante en manos y pies 3 o + veces/día.



Usar guantes de algodón para tareas del hogar y tras la aplicación de hidratantes.



Calcetines de algodón. Dormir con ellos mejora absorción de las hidratantes.



En caso de molestias en manos y pies realizar compresas frías, aplicando después crema hidratante.

**IMPORTANTE: EVITAR EL USO DE AGUA CALIENTE**