



cuidados de  
inmunoterapia  
en cáncer

## Módulo 7

# Toxicidad Inmunorelacionada

Material  
Formativo

## Toxicidad Cutánea

# 7.2 Toxicidad Cutánea

## Introducción

Las toxicidades cutáneas son las toxicidades inmunomediadas más frecuentes. Se han descrito en un 43-45% de pacientes en tratamiento con Ipilimumab (anti-CTLA-4), presentándose en forma de rash y prurito principalmente, seguido de vitíligo.

**El rash** suele ser de tipo reticular, eritematoso, edematoso y maculo-papular afectando generalmente a tronco y extremidades.

**El vitíligo** ocurre en un 10% de los pacientes, observándose más frecuentemente en los pacientes tratados con antiPD-1 que con antiCTLA-4, afectos principalmente por melanomas.

**El prurito** suele presentarse entre un 6-20% de los pacientes tratados con antiPD-1 y hasta un 35% con antiCTLA-4, mayoritariamente en los pacientes afectos de melanoma.

Los cuadros de presentación más severos como síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica suelen aparecer de forma muy aislada y mayoritariamente, en casos de tratamientos combinados con antiPD-1/PDL-1 y antiCTLA-4 con una incidencia del 4.8%.

No existe, a fecha de hoy, premedicación indicada como profilaxis para las toxicidades cutáneas inmunomediadas.

No obstante, se deben proporcionar al paciente una serie de recomendaciones previas al inicio del tratamiento con el objetivo de minimizar la toxicidad cutánea y que ésta nos permita mantener el tratamiento planificado, sin interrupciones y sin impacto en la eficacia del tratamiento.

En pacientes que van a recibir un tratamiento con anticuerpos monoclonales se les realiza una educación sanitaria sobre la toxicidad previsible con especial énfasis en la toxicidad cutánea, así conseguimos una buena aceptación por parte del paciente/familia y mantener la adherencia al tratamiento.

Las recomendaciones y medidas generales deben iniciarse lo antes posible.

No disponemos de información suficiente, sobre cuáles son las medidas adecuadas a utilizar pero sí tenemos experiencia en tratamiento con anti-EGFR, por tanto si no existe contraindicación utilizaremos los mismos cuidados previos [1, 5].

Se recomienda iniciarlas una semana antes del inicio del tratamiento:

- Higiene diaria con agua templada, geles de ducha o baño con pH neutro o geles de Avena que no contengan alcohol ni desodorantes.
- Utilizar diariamente crema hidratante en toda la superficie corporal con PH neutro, para prevenir y mejorar la piel seca (en pacientes de cabeza y cuello, especial atención en la zona que va a ser tratada).
- Evitar lociones que contengan Aloe Vera.
- Evitar afeitarse con navaja o maquinilla de afeitar. Se aconseja máquina eléctrica.
- Evitar los tintes de cabello durante todo el tratamiento y hasta 2 meses después de finalizar. En caso de ser utilizados no deben contener amoníaco.
- No aplicar ningún tipo de producto para la piel sin recomendación médica.
- Evitar el rascado de la piel, sobre todo en las zonas que aparezcan lesiones cutáneas.
- Evitar la exposición al sol siempre que sea posible, desde el inicio del tratamiento y hasta un mínimo de 3 meses después de fin de tratamiento.
- Se recomienda ingerir líquidos de forma abundante aproximadamente. 1.5 litros al día (si no existe contraindicación).
- Si exposición solar, utilizar índices de protección altos a partir de 40 SFP aunque es preferible evitar la exposición al sol.

Es importante realizar un seguimiento en aquellos pacientes cuya toxicidad sea moderada -severa, con el fin de evaluar la suspensión del fármaco.

## Diagnóstico

- Prurito, principalmente a nivel de tronco y extremidades.
- Rash eritematoso y maculo-papular o de tipo acneiforme o de tipo psoriasis.

El Rash acneiforme: se distribuye en las áreas ricas en glándulas sebáceas: cara, cuello y área retroauricular, hombros, torso y cuero cabelludo y se puede extender a EESS y EEII).

- Descamación y exfoliación cutánea (xerosis).

- Fisuras, Paroniquia.
- Cambios ungueales.
- Vitíligo con despigmentación cutánea. Cambios de coloración de la piel.
- Astenia, fiebre, debilidad generalizada y síntomas de deshidratación e infección en casos extremos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- a** Reacción alérgica / hipersensibilidad
- b** Causa farmacológica (otros fármacos)
- c** Causa infecciosa (bacteriana, fúngica, ...)
- d** Fotosensibilidad
- e** Psoriasis
- f** Dermatitis
- g** La vasculitis puede presentarse como erupción purpúrica

## MANEJO TERAPÉUTICO

Es importante cuando hablamos de toxicidad en general, y de forma específica de toxicidad cutánea, ser riguroso en la manera de realizar su graduación. En 2011 Bernier propuso una nueva clasificación que consideraba los efectos de la toxicidad del cetuximab asociado a la radioterapia en el campo de irradiación. Esta clasificación tenía un límite y es que no consideraba el impacto de los efectos adversos sobre la actividad diaria del paciente. Por eso, un grupo de expertos se reunieron para valorar los criterios CTCAE que incluía el impacto de esta toxicidad en las limitaciones en la vida diaria del paciente y es esta escala la que utilizamos en la actualidad [2].

Se recomienda la valoración por el especialista en dermatología en caso de rash de tipo bulloso; el fármaco debe ser interrumpido de inmediato.

Es importante un abordaje multidisciplinar en el que diferentes especialistas puedan establecer la mejor aproximación terapéutica.

## Manejo terapéutico en función de toxicidad [3]

**\*GRADO 1:** Rash/Prurito localizado en <10% con o sin síntomas, nos puede ayudar a valorar la extensión (guía ESMO) [4].

No requiere interrupción del fármaco. Tratamiento sintomático incluyendo:

- Antipruriginosos orales: antihistamínicos como Difenidramina o Hidroxicina, y tópicos: con cremas a base de urea y ph neutro y si se dispone se puede utilizar: el uso tópico de la menadiona"pliazón®" un precursor de la vitamina K1 en crema al 0.1% 2 veces/día han mostrado eficacia en el manejo del rash. Sin embargo se necesitan estudios randomizados para confirmar su papel en la práctica clínica
- Si presencia de lesiones que provocan escozor/ tirantez se puede utilizar: crema tópica de corticoide, Ej: Betametasona al 0.05% sobre las áreas eritematosas/inflamatorias/12h (no más de 1 semana seguida).

**\*GRADO 2:** Rash/Prurito moderado afectando el 10-30% con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de llevar una vida normal.

Tratamiento sintomático incluyendo:

- Antipruriginosos orales: antihistamínicos como Difenidramina o Hidroxicina, y tópicos (igual que en toxicidad g1)
- Tratamiento tópico con cremas a base de urea y betametasona 0.1% (crema de media potencia corticoide). en lesiones eccematosas, en caso de lesión mixta; eccema + grieta piel se puede recomendar. Betametasona+ Gentamicina (Diprogenta®).
- Si aparición de rash acneiforme; utilizar antibiótico tópico en crema como Eritromicina o Clindamicina /12h sobre el rash acneiforme, con la intención de secarlo

Si los síntomas no mejoran en 3-5 días o empeoran, iniciar Prednisolona 0.5-1mg/kg vía oral, re-evaluando y reduciendo la dosis en un periodo de 1-2 semanas. El tratamiento debe retrasarse hasta que haya una mejoría a GRADO 1-2 y con unas dosis diarias de prednisolona oral menores a 10mg.

Si el rash persiste o recurre a GRADO 2, el tratamiento debe suspenderse y hay que considerar una biopsia cutánea, tras valoración por el dermatólogo.

**\*GRADO 3/4:** rash/prurito severo afectando en >30% erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal, con o sin síntomas, afectando a la capacidad del paciente de cuidar de sí mismo.

Suspender el tratamiento hasta resolución del cuadro a GRADO 1-2. Si, a pesar de parar el tratamiento, no hay una mejora clínica a GRADO 2 o menor en un periodo de 30 días, se discontinuará el tratamiento permanentemente.

- Considerar añadir un antibiótico oral Ej: Doxiciclina 50-100 mg/día o Clindamicina 150 mg/8h.

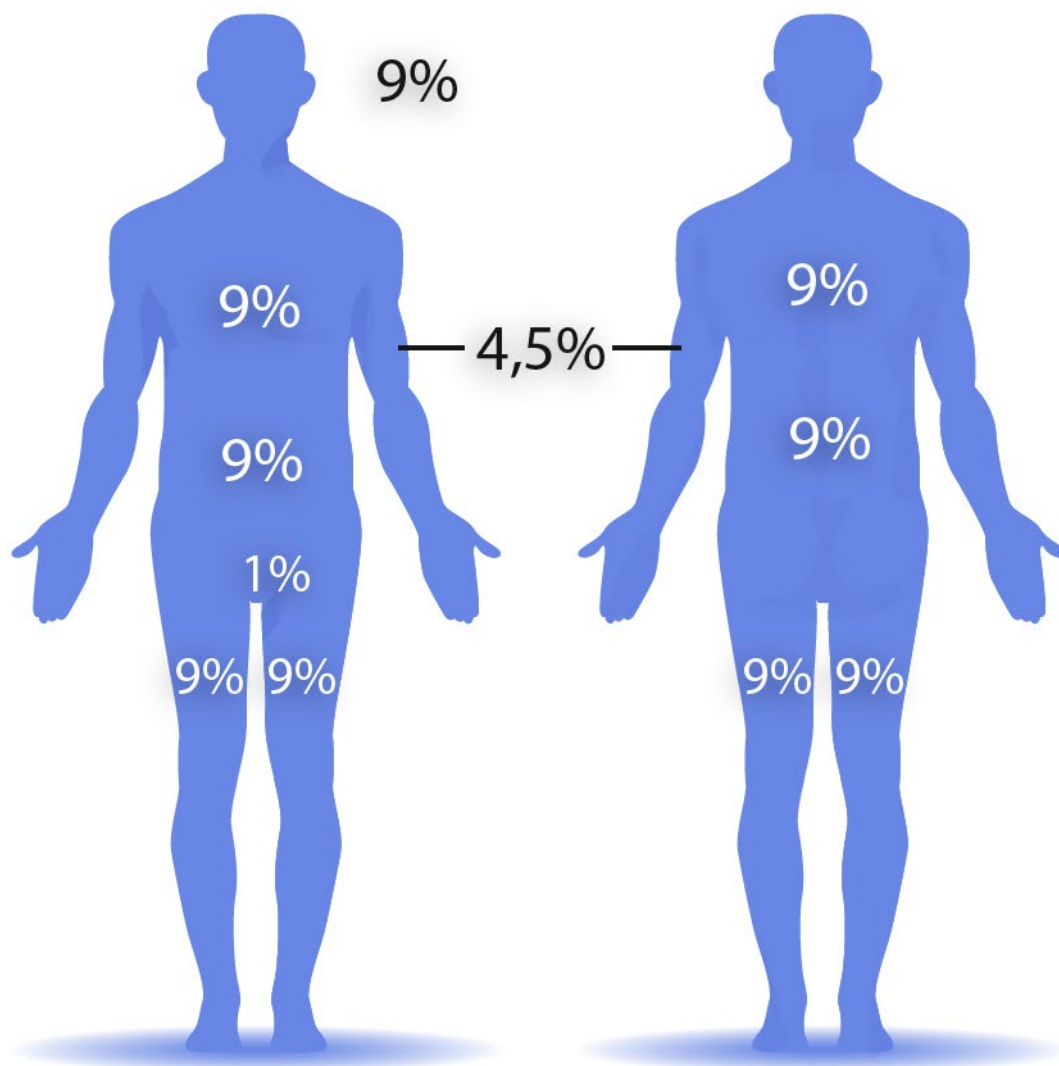
En caso de sobreinfección severa se realizará cultivo de la lesión

- Valoración por el dermatólogo para toma de biopsia y seguimiento
- Valorar ingreso en hospital y monitorizar la extensión del rash.
- Tratamiento sintomático como en GRADO 2.
- Iniciar metilprednisolona 1-2mg/kg/día por vía endovenosa (o equivalente), ir reduciendo dosis a  $\geq 28$  días, a medida que el paciente vaya mejorando clínicamente. Valorar antibióticos y antifúngicos profilácticos para gérmenes oportunistas.
- En caso de síndrome de Stevens–Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, requiere de ingreso hospitalario inmediato y valoración multidisciplinar por parte de dermatología y la unidad de cuidados intensivos. Son pacientes que requieren sueroterapia endovenosa con soporte hidro-electrolítico, profilaxis antibiótica y discontinuación permanente del tratamiento.

**\*GRADO 4:** suspensión permanente del tratamiento. erupción en la piel que cubre más del 30% de la superficie corporal con infección u otras complicaciones que requieren ingreso hospitalario.

## Recordar

Para poder evaluar la toxicidad cutánea es imprescindible conocer los porcentajes a los que corresponden el área de superficie corporal:



# Bibliografía

1. Villavicencio M, Granados-García M, Vilajosana E, Domínguez-Cherit J. Management of radiodermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Dermatol*. 2017 Jun;56(6):602-609  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247918>
2. Russi EG, Bensadoun R-J, Merlano MC, et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new rating: in regard to Bernier et al: *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2191–2200. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* ESMO 2013;24:2463–5
3. Potthoff K et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdq387
4. Haanen J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
5. R. Mesía, E. Vilajosana, A. Lozano, S. Vázquez.  
“Management of cutaneous toxicity and radiation dermatitis in patients with squamous cancer of the head and neck undergoing concurrent treatment with cetuximab and radiotherapy” *journal of Cancer Science & Therapy* 2009, Volume 1 (1): 028-033.