

Manejo Multidisciplinario de Eventos Adversos en Cáncer

Kevin Joseph Guamán Aldaz

Rita Paulina Lema Lino

Karina Del Carmen Faicán Narváez

Yulissa Gabriela Prado Vilela

Andres Enrique Pluas Alvario

Manejo Multidisciplinario de Eventos Adversos en Cáncer

Índice

Estrategias de Vigilancia y Protección Cardiovascular en el Paciente Oncológico 5

Kevin Joseph Guamán Aldaz 5

Reacciones Cutáneas a Fármacos Biológicos y Oncológicos 19

Rita Paulina Lema Lino 19

Eventos Dermatológicos en Terapia Antineoplásica 33

Karina Del Carmen Faicán Narváez 33

Toxicidades Cutáneas Asociadas a Terapias Oncológicas: Diagnóstico y Manejo Dermatológico 48

Yulissa Gabriela Prado Vilela 48

Nefropatía Asociada a Trastornos Autoinmunes en el Contexto Oncológico 61

Andres Enrique Pluas Alvario 61

Datos de Autores

Kevin Joseph Guamán Aldaz

Médico UEES

Médico General Posgradista Medicina Interna

Lema Lino Rita Paulina

Médico General Universidad de Guayaquil

Magister en Gerencia en Servicios de la Salud Universidad
Particular de Especialidades Espíritu Santo

Médico Privado Investigadora Independiente

Karina Del Carmen Faicán Narváez

Médico UTPL

Médico Consulta Privada

Yulissa Gabriela Prado Vilela

Médica Universidad Católica de Cuenca

Médico General

Andres Enrique Pluas Alvario

Médico General Universidad de Guayaquil

Médico de Planta

Resumen

El avance en las terapias antineoplásicas ha transformado el pronóstico de los pacientes con cáncer, incrementando significativamente la supervivencia global. Sin embargo, este éxito ha desvelado un incremento paralelo en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, renal y dermatológica, derivado de la toxicidad sistémica de los tratamientos. La cardio-oncología, entendida desde un enfoque verdaderamente multidisciplinario (integrando oncología, cardiología, nefrología y dermatología), se ha convertido en un pilar fundamental para optimizar los resultados clínicos. Este capítulo detalla las estrategias de vigilancia y protección cardiovascular en el paciente oncológico. Se aborda la epidemiología, la fisiopatología subyacente de la cardiotoxicidad, el síndrome cardiorrenal y la disfunción endotelial microvascular. Asimismo, se delinean protocolos diagnósticos integrales (incluyendo evaluación clínica, dermatoscópica e histopatológica de la microvasculatura y daño orgánico) y se establecen esquemas terapéuticos basados en la evidencia más reciente, incluyendo el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y bloqueadores neurohormonales, garantizando así la continuidad del tratamiento oncológico de forma segura.

Introducción

En las últimas dos décadas, la oncología ha experimentado una revolución terapéutica con la introducción de terapias dirigidas, inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) y esquemas combinados de quimioterapia. No obstante, la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer es

una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los supervivientes (Lyon et al., 2022). La intersección entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares va más allá de factores de riesgo compartidos; involucra vías fisiopatológicas comunes como la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, los cuales afectan también al lecho vascular renal y cutáneo.

La evaluación del paciente no debe limitarse al miocardio. La interacción corazón-riñón (síndrome cardiorrenal oncológico) y la evaluación de la microvasculatura cutánea (como ventana al endotelio sistémico) son vitales para una estratificación de riesgo precisa. Este capítulo proporciona una guía exhaustiva para la vigilancia y protección del sistema cardiovascular, integrando el conocimiento de las especialidades involucradas para evitar la interrupción prematura de terapias curativas.

Epidemiología

La incidencia de eventos adversos cardiovasculares varía ampliamente según el agente antineoplásico, la dosis acumulada y las comorbilidades previas.

- **Antraciclinas:** Hasta un 9-15% de los pacientes desarrollarán disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) con dosis acumuladas de doxorrubicina superiores a 400 mg/m².
- **Terapias Anti-HER2 (Trastuzumab):** Provoca disfunción cardíaca en el 7-34% de los casos, especialmente si se administra posterior o concomitantemente a antraciclinas.
- **Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF-TKI):** Generan hipertensión arterial (HTA) en hasta un 30-80% de los pacientes, con un riesgo significativo de proteinuria y daño renal (microangiopatía trombótica), así como disfunción miocárdica e isquemia.

- **Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICI):** Aunque la miocarditis por ICI es rara (incidencia del 0.4% al 1.14%), presenta una tasa de mortalidad alarmante que oscila entre el 30% y el 50%.

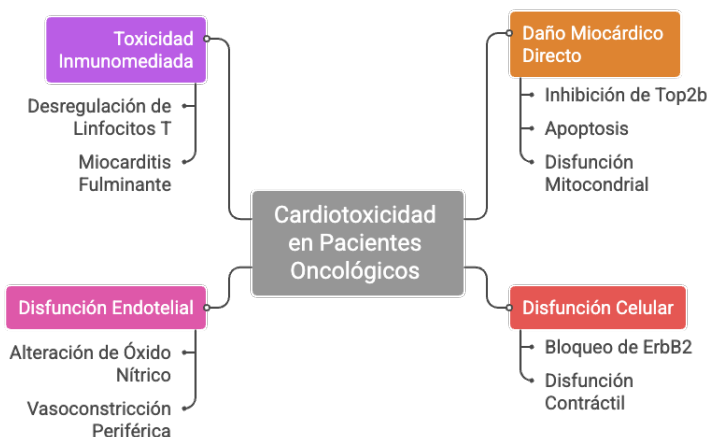
Fisiopatología

La cardiotoxicidad no es un fenómeno homogéneo. Los mecanismos subyacentes determinan si el daño es reversible o irreversible y cómo interactúa con otros sistemas orgánicos.

1. **Daño Miocárdico Directo (Tipo 1 - Históricamente irreversible):** Las antraciclinas inhiben la topoisomerasa II beta (Top2b) en los cardiomiocitos, desencadenando la activación de vías de apoptosis, disfunción mitocondrial masiva y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este daño es dosis-dependiente y acumulativo, afectando también el intersticio renal a largo plazo.
2. **Disfunción Celular (Tipo 2 - Potencialmente reversible):** Fármacos como el trastuzumab bloquean la señalización del receptor ErbB2 (HER2), que es crucial para la supervivencia del cardiomiocito bajo estrés mecánico. No suele generar apoptosis masiva ni fibrosis, sino disfunción contráctil temporal.
3. **Disfunción Endotelial y Microangiopatía (Eje Cardio-Renal-Cutáneo):** Los inhibidores de VEGF alteran la producción de óxido nítrico y prostaciclina, incrementando la endotelina-1. Esto induce vasoconstricción periférica severa (HTA), isquemia capilar y microangiopatía trombótica renal, manifestándose como proteinuria y deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Lameire et al., 2020).
4. **Toxicidad Inmunomediada:** Los ICI (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) desregulan la autotolerancia de los linfocitos T. Puede ocurrir reactividad cruzada

contra antígenos miocárdicos compartidos con el tumor, generando una miocarditis linfocítica fulminante que frecuentemente se acompaña de miositis, nefritis intersticial y reacciones cutáneas severas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson).

Fisiopatología de la Cardiotoxicidad en Pacientes Oncológicos



Factores de Riesgo

La estratificación del riesgo basal es el primer paso en la vigilancia. La guía de la European Society of Cardiology (ESC) recomienda el uso de las escalas de riesgo HFA-ICOS.

- **Factores Demográficos:** Edad avanzada (mayor a 65 años) o muy temprana (población pediátrica).
- **Comorbilidades Cardiovasculares previas:** HTA, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, antecedente de falla cardíaca.
- **Comorbilidades Nefrológicas:** Enfermedad Renal Crónica (ERC) preexistente (TFG menor a 60 mL/

min/1.73m²), que duplica el riesgo de cardiotoxicidad y altera la farmacocinética de los antineoplásicos.

- **Factores Relacionados al Tratamiento:** Altas dosis de antraciclinas, radioterapia previa en el tórax (mediastino izquierdo), y combinación de terapias sistémicas (ej. Doxorubicina seguida de Trastuzumab).

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones deben evaluarse de forma integral, ya que el daño cardiovascular suele tener repercusiones en múltiples órganos.

- **Cardiovasculares:** Disnea de esfuerzo, ortopnea, edema de miembros inferiores, palpitaciones, dolor torácico, síncope o fatiga inexplicable.
- **Nefrológicas (Síndrome Cardiorrenal):** Oliguria, retención hídrica refractaria, proteinuria de nueva aparición (especialmente con inhibidores del VEGF), y elevación paulatina de la creatinina sérica o nitrógeno ureico (BUN).
- **Dermatológicas y Periféricas:** Eritema acral, síndrome mano-pie (común con capecitabina y TKI multiobjetivo) que a menudo antecede a la disfunción endotelial sistémica; cianosis periférica, y lesiones purpúricas o livedo reticularis indicativas de microangiopatía trombótica sistémica o vasculitis secundaria a inmunoterapia.

Diagnóstico

La detección precoz de la cardiotoxicidad permite la intervención antes de que se establezca el daño irreversible.

Diagnóstico Clínico

Se basa en una anamnesis detallada y un examen físico minucioso. Es fundamental la toma seriada de la presión

arterial, auscultación cardiopulmonar, evaluación del estado de volemia, peso diario y revisión del tegumento para identificar signos de hipoperfusión o toxicidad microvascular.

Tabla 1. Estrategias de Monitoreo Cardiovascular y Renal

Modalidad	Biomarcador / Parámetro	Utilidad Clínica	Frecuencia Sugerida
Biomarcadores	Troponinas de alta sensibilidad (hs-cTn), NT-proBNP	Detección de daño miocárdico subclínico y sobrecarga hemodinámica.	Basal y previo a cada ciclo (alto riesgo)
Imágenes	Ecocardiograma transtorácico (FEVI y Strain Longitudinal Global - SLG)	El descenso del SLG mayor al 15% del basal predice caída de FEVI.	Basal, cada 3-6 meses y al finalizar

Laboratorio Renal	TFG calculada, Ratio Albúmina/Creatinina en orina	Detección de nefrotoxicidad y síndrome cardiorrenal. Monitorización de TKI.	Basal y mensual (si uso de inhibidores VEGF)
Electrocardiograma	Intervalo QTc, arritmias	Evaluación de riesgo proarrítmico y bloqueos auriculoventriculares.	Basal y según sintomatología

Diagnóstico Dermatoscópico

Aunque la dermatoscopia es patrimonio de la dermatología, su uso en la cardio-oncología está emergiendo para la evaluación de la microvasculatura.

- **Capilaroscopia del lecho ungueal:** Permite visualizar directamente la disfunción endotelial en pacientes tratados con inhibidores de VEGF o TKI (ej. sunitinib, sorafenib). La presencia de capilares tortuosos, hemorragias en astilla, áreas avasculares o neoangiogénesis aberrante se correlaciona con la severidad de la hipertensión arterial inducida por el fármaco y el riesgo de eventos isquémicos coronarios.

Diagnóstico Histopatológico

Reservado para casos de alta sospecha donde el diagnóstico no invasivo es inconcluso y el resultado cambiará el manejo clínico.

- **Biopsia Endomiocárdica (BEM):** Es el estándar de oro ("gold standard") para confirmar la miocarditis por inhibidores del punto de control inmunitario. Histopatológicamente se evidencia un infiltrado inflamatorio rico en linfocitos T (CD4+ y CD8+) y macrófagos, asociado a necrosis de cardiomiocitos sin granulomas.
- **Biopsia Renal:** Indicada en pacientes oncológicos con deterioro rápido de la función renal y proteinuria en rango nefrótico, para documentar microangiopatía trombótica, nefritis intersticial aguda (común por ICI) o glomerulopatías colapsantes asociadas a pamidronato/zoledronato.

Diagnóstico Diferencial

El médico debe diferenciar la cardiotoxicidad primaria de otras etiologías:

1. **Enfermedad Cardiovascular Preexistente:** Progresión de cardiopatía isquémica no relacionada al tratamiento oncológico.
2. **Miocardiopatía por Estrés (Síndrome de Takotsubo):** Frecuente en el contexto de estrés físico (cirugías oncológicas complejas) o psicológico (diagnóstico de cáncer).
3. **Infiltración Tumoral:** Metástasis cardíacas o pericárdicas, pericarditis constrictiva por radiación.
4. **Complicaciones Infecciosas:** Sepsis en el paciente neutropénico que desencadena disfunción miocárdica inducida por sepsis y lesión renal aguda (LRA).

Tratamiento

El manejo de las complicaciones cardiovasculares en el paciente oncológico requiere un equilibrio meticuloso: tratar la toxicidad sin comprometer la eficacia del régimen antitumoral.

Opciones de Primera Línea

Ante la evidencia de disfunción ventricular (caída de la FEVI o alteración significativa del SLG) o insuficiencia cardíaca clínica, se debe iniciar de inmediato el bloqueo neurohormonal clásico:

- **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II):** Ej., Enalapril o Valsartán. Han demostrado eficacia en la prevención secundaria y tratamiento de la cardiotoxicidad por antraciclinas y trastuzumab (Armenian et al., 2019). Adicionalmente, son nefroprotectores y reducen la proteinuria en pacientes con toxicidad por anti-VEGF.
- **Betabloqueadores (BB):** El carvedilol y el nebivolol son preferidos debido a sus propiedades antioxidantes y vasodilatadoras adicionales.

Alternativas Terapéuticas y Prevención Primaria

- **Dexrazoxano:** Es el único agente cardioprotector aprobado por la FDA para su uso concomitante con antraciclinas. Actúa como quelante de hierro intracelular e interfiere con la topoisomerasa II beta. Indicado principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico que han superado dosis acumuladas de 300 mg/m² de doxorubicina o en pediatría de alto riesgo.
- **Estatinas:** Las guías recientes sugieren que las estatinas (ej. Atorvastatina) pueden ofrecer un efecto pleiotrópico cardioprotector frente a las antraciclinas a través de la reducción del estrés oxidativo y la inflamación endotelial.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

El avance más disruptivo reciente proviene de la intersección cardio-renal-metabólica:

- **Inhibidores de SGLT2 (Dapagliflozina, Empagliflozina):** Recientemente posicionados como pilares en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada. En el contexto oncológico, estudios retrospectivos y modelos preclínicos demuestran que atenúan la cardiotoxicidad, mejoran la supervivencia celular y, crucialmente desde la nefrología, enlentecen la progresión de la enfermedad renal crónica, facilitando la tolerancia a la quimioterapia sistémica (Quagliariello et al., 2021).
- **ARNI (Sacubitril/Valsartán):** Recomendado en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca franca refractaria a IECA/ARA II.
- **Manejo de la Miocarditis por ICI:** El tratamiento exige la **suspensión inmediata** del ICI y el inicio urgente de corticosteroides a dosis altas (Metilprednisolona 1000 mg/día). En casos refractarios, se utilizan terapias inmunosupresoras de rescate como micofenolato mofetilo, globulina antitimocítica (ATG), o abatacept (modulador de coestimulación de células T).

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC):** En estos pacientes, el ajuste de dosis de medicamentos cardíacos y quimioterapéuticos es mandatorio. El uso de iSGLT2 es altamente recomendado (hasta TFG de 20 mL/min). Se debe evitar la depleción severa de

volumen con diuréticos de asa para prevenir necrosis tubular aguda secundaria.

- **Supervivientes a Largo Plazo (Cáncer Infantil):** Requieren vigilancia clínica, ecocardiográfica y perfiles lipídicos de por vida, dado que la cardiotoxicidad por antraciclinas puede manifestarse 20 años después del tratamiento.

Complicaciones

La progresión de la toxicidad cardiovascular no tratada conduce a desenlaces devastadores:

1. **Insuficiencia Cardíaca Terminal:** Que puede requerir dispositivos de asistencia ventricular (LVAD) o trasplante cardíaco (rara vez viable debido al historial oncológico).
2. **Síndrome Cardiorrenal Tipo 1 y 2:** El bajo gasto cardíaco induce congestión venosa renal e hipoperfusión arterial, precipitando diálisis.
3. **Arritmias Letales:** Prolongación del QT seguida de Torsades de Pointes, o bloqueos cardíacos completos (especialmente en pacientes tratados con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas o radioterapia mediastínica).
4. **Pérdida de la Ventana Terapéutica Oncológica:** La complicación más trágica es la necesidad de suspender un tratamiento oncológico potencialmente curativo debido a eventos adversos cardiovasculares severos.

Pronóstico

El pronóstico de los eventos adversos cardiovasculares depende directamente del tipo de daño y de la precocidad de la intervención. Las alteraciones funcionales por anti-HER2 suelen ser reversibles en más del 80% de los casos tras la suspensión temporal y el inicio de cardioprotección. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca sintomática

secundaria a altas dosis de antraciclinas posee un pronóstico sombrío, con una mortalidad al año superior a la de la insuficiencia cardíaca de etiología isquémica, en gran parte debido a las comorbilidades concurrentes y la disfunción multiorgánica.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Multidisciplinariedad obligatoria:** El paciente oncológico requiere un enfoque integrado donde el oncólogo, cardiólogo, nefrólogo y dermatólogo coordinen el riesgo-beneficio de suspender o continuar terapias.
- **Estratificación pre-tratamiento:** Utilizar scores de riesgo basal (HFA-ICOS) e imágenes (Ecocardiograma con *Strain*) antes de iniciar esquemas potencialmente tóxicos.
- **Vigilancia del eje cardio-renal:** El deterioro de la TFG o la aparición de proteinuria son señales de alarma tempranas de disfunción vascular sistémica severa.
- **Uso de nuevas dianas:** La incorporación de iSGLT2 está redefiniendo la protección cardio-renal, ofreciendo un perfil de seguridad excelente para la población oncológica.
- **Miocarditis por ICI es una emergencia:** Requiere un altísimo índice de sospecha ante elevación de troponinas en pacientes bajo inmunoterapia; exige biopsia endomiocárdica (o diagnóstico clínico de alta probabilidad) e inicio inmediato de megadosis de esteroides.

Bibliografía

1. Armenian S, Hudson MM, Mulder RL, et al. 2019. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer

- Guideline Harmonization Group. The Lancet Oncology. 16: e123-e136.
2. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. 2020. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 75: 467-478.
 3. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. 2020. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 7: 26.
 4. Dent SF, Kondapalli L, Barac A. 2021. Cardio-oncology: A new era in multidisciplinary care. Journal of Clinical Oncology. 39: 202-211.
 5. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. 2022. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European Heart Journal. 43: 280-299.
 6. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. 2021. Prevention and Management of Dermatological Toxicities Related to Anticancer Agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 32: 157-170.
 7. Lameire N, Vanmassenhove J, Van Biesen W. 2020. The kidney in systemic targeted therapies for cancer. Heart Failure Clinics. 16: 125-144.
 8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal. 43: 4229-4361.
 9. Makhoul I, Sanderson R, O'Day S. 2018. Dexrazoxane for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: A retrospective review. Journal of Oncology Practice. 14: e535-e544.

10. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. 2018. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet*. 391: 933.
11. Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. 2021. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain and reduces cardiac toxicity in doxorubicin-treated mice. *Cardiovascular Diabetology*. 20: 1-13.
12. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. 2019. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *The Lancet Oncology*. 20: 1579-1589.
13. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, et al. 2021. Heart Failure in Patients with Breast Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 78: 2420-2433.
14. Touyz RM, Herrmann J, Cardinale D, et al. 2018. Angiogenesis Inhibitors and Cardiovascular Toxicity. *Journal of the American College of Cardiology*. 72: 104-118.
15. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2020. Position Paper on cardiovascular toxicity of cancer therapeutics: ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 41: 3121-3142.

Rita Paulina Lema Lino

Resumen

La evolución de la oncología médica ha estado marcada por la introducción de terapias dirigidas e inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Si bien estos agentes han mejorado drásticamente la supervivencia global, han introducido un nuevo espectro de toxicidades denominadas eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y toxicidades oncodermatológicas. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia. Este capítulo aborda de manera integral la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo de las reacciones cutáneas a fármacos biológicos y oncológicos. Desde una perspectiva multidisciplinaria que integra la dermatología, oncología, cardiología y nefrología, se enfatiza que la toxicidad cutánea a menudo actúa como un centinela de toxicidades sistémicas (cardiovasculares y renales), requiriendo un abordaje protocolizado que minimice la interrupción del tratamiento antineoplásico sin comprometer la seguridad del paciente.

Introducción

El paradigma del tratamiento sistémico del cáncer ha transitado de la quimioterapia citotóxica tradicional a los tratamientos biológicos, las terapias dirigidas y la inmunoterapia. Estos fármacos, al actuar sobre vías de señalización específicas (como EGFR, BRAF, MEK, VEGF) o al desinhibir la respuesta inmunitaria antitumoral (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1), generan perfiles de toxicidad únicos.

La toxicidad cutánea representa el evento adverso más frecuente de estas terapias. Históricamente, estas

reacciones eran subestimadas; sin embargo, en la práctica clínica actual, el manejo multidisciplinario es perentorio. Las lesiones cutáneas graves pueden provocar dolor, sobreinfección y deterioro psicosocial, forzando la reducción o suspensión de terapias oncológicas que salvan vidas. Además, desde una perspectiva sistémica, ciertas reacciones cutáneas graves como el síndrome DRESS (Erupción Cutánea por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) pueden superponerse con miocarditis fulminante o nefritis tubulointersticial aguda, haciendo indispensable la evaluación conjunta por cardiología y nefrología.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de las reacciones cutáneas varían significativamente según la clase farmacológica:

- **Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):** Causan exantema papulopustuloso (acneiforme) en el 70-90% de los pacientes (Lacouture et al., 2021).
- **Inhibidores de BRAF y MEK:** Inducen toxicidad cutánea en hasta el 60% de los casos, destacando la hiperqueratosis, fotosensibilidad y el desarrollo de neoplasias cutáneas secundarias (carcinoma espinocelular) en un 15-30% con monoterapia BRAF, incidencia que disminuye con el bloqueo dual BRAF/MEK (Kwong et al., 2021).
- **Inhibidores de tirosina quinasa multidiana (VEGFR):** El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (reacción mano-pie) se presenta en el 30-60% de los pacientes tratados con sorafenib, sunitinib o cabozantinib.
- **Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI):** Las toxicidades cutáneas ocurren en el 30-50% de los pacientes. El exantema maculopapular y el prurito son los más comunes. Las reacciones adversas

cutáneas graves (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), ocurren en menos del 1% de los casos, pero conllevan una alta mortalidad.

Fisiopatología

Los mecanismos subyacentes dependen directamente de la diana molecular:

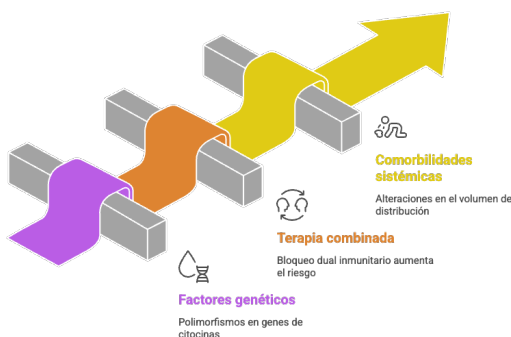
1. **Inhibidores de EGFR:** El EGFR se expresa densamente en los queratinocitos basales y el epitelio del folículo piloso. Su inhibición detiene la transición del ciclo celular (G1), alterando la diferenciación queratinocítica, induciendo apoptosis folicular y reclutando neutrófilos, lo que resulta en una folliculitis estéril supurativa.
2. **Inhibidores de VEGF:** La inhibición de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular compromete la reparación del lecho capilar en áreas sometidas a trauma mecánico repetitivo (palmas y plantas), causando extravasación tóxica directa y apoptosis de queratinocitos, lo que da lugar a la reacción cutánea mano-pie.
3. **Inhibidores de BRAF:** Activan paradójicamente la vía de las MAPK en células con BRAF *wild-type* (salvaje) pero con mutaciones preexistentes en RAS. Esto estimula la hiperproliferación epidérmica, originando queratoacantomas y carcinomas espinocelulares.
4. **Inhibidores de Checkpoints Inmunitarios (ICI):** El bloqueo de PD-1/PD-L1 o CTLA-4 revierte la tolerancia inmunológica periférica. La toxicidad cutánea resulta de la reactivación de linfocitos T citotóxicos contra antígenos compartidos entre el tumor y la piel sana (mimetismo molecular). Por ejemplo, el vitíligo en pacientes con melanoma tratados con ICI surge debido a que las células T atacan antígenos melanocíticos normales.

Factores de riesgo

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo permite implementar estrategias profilácticas:

- **Factores genéticos:** Polimorfismos en genes de citocinas y ciertos alelos HLA (p. ej., HLA-B15:02 y HLA-A31:01, aunque más asociados a antiepilépticos, se investiga su rol en biológicos).
- **Terapia combinada:** El bloqueo dual inmunitario (ipilimumab + nivolumab) incrementa el riesgo de toxicidad cutánea severa hasta en un 50% comparado con la monoterapia (Brahmer et al., 2018).
- **Comorbilidades sistémicas:** Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) presentan alteraciones en el volumen de distribución y en la excreción de metabolitos farmacológicos, potenciando la toxicidad tisular. Además, patologías autoinmunes previas (psoriasis, lupus) exacerban la probabilidad de brotes inflamatorios bajo inmunoterapia.

Identificación de pacientes de alto riesgo para toxicidad cutánea



Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones varían según el agente terapéutico. En la evaluación integral, es crucial no solo observar la piel, sino evaluar signos vitales y la función orgánica para descartar síndromes sistémicos concurrentes.

Fármaco / Clase	Manifestación Cutánea Principal	Características Clínicas	Correlación Multidisciplinaria (Cardio/ Nefro)
Inhibidores EGFR (Cetuximab, Erlotinib)	Exantema papulopustuloso	Pápulas y pústulas eritematosas en cara, cuero cabelludo, pecho y espalda (zonas ricas en sebo). No hay comedones.	Generalmente limitadas. Riesgo de lesión renal aguda (LRA) prerrenal si hay pérdida masiva de líquidos por exudado.

Inhibidores VEGFR (Sorafenib, Sunitinib)	Reacción cutánea mano-pie (HFSR)	Hiperqueratosis dolorosa, ampollas y eritema asimétrico en zonas de presión y fricción.	Alta correlación. Suele acompañarse de hipertensión arterial severa y proteinuria de rango variable (microangiopatía trombótica).
Inhibidores BRAF (Vemurafenib)	Neoplasias secundarias, paniculitis	Queratoacantomas, carcinomas espinocelulares. Nódulos subcutáneos dolorosos.	Monitorización prolongada. La paniculitis puede cursar con fiebre y reactantes de fase aguda.

Inmunoterapia (ICI) (Nivolumab, Pembrolizumab)	Exantema maculopapular, Vitíligo, SCARs (DRESS, SSJ)	Máculas y pápulas confluentes pruriginosas. Despigmentación en confeti. En SCARs: mucositis, desprendimiento epidérmico.	Alerta Roja. El DRESS mediado por ICI asocia alta incidencia de miocarditis linfocítica letal y nefritis intersticial.
--	--	--	---

Diagnóstico

El diagnóstico oportuno minimiza el impacto en la terapia oncológica. Se basa en una tríada evaluativa:

Diagnóstico clínico

El abordaje inicial requiere una historia clínica detallada y categorización mediante los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE v5.0):

- **Grado 1:** Afectación menor del 10% de la superficie corporal total (SCT). Asintomático.
- **Grado 2:** Afectación entre el 10% y el 30% de la SCT. Síntomas leves que limitan actividades instrumentales.
- **Grado 3:** Afectación mayor al 30% de la SCT. Síntomas graves que limitan el autocuidado (vestirse, comer).
- **Grado 4:** Riesgo vital inmediato (ej. SSJ/NET, DRESS con fallo orgánico, desprendimiento epidérmico).

Diagnóstico dermatoscópico

Herramienta fundamental para diferenciar la toxicidad de otras entidades. En pacientes tratados con inhibidores de BRAF, la dermatoscopia permite monitorizar cambios en nevos melanocíticos preexistentes (aparición de glóbulos atípicos transitorios) y el diagnóstico temprano de carcinomas espinocelulares (vasos en horquilla o polimorfos sobre fondo queratósico).

Diagnóstico histopatológico

La biopsia cutánea (cilindro de 4 mm) está estrictamente indicada ante la sospecha de SSJ, NET o DRESS, o cuando las lesiones sean atípicas o refractarias.

- *Hallazgos en exantema por ICI*: Dermatitis de interfase liquenoide o vacuolar, con infiltrado linfocítico perivascular o en banda.
- *Hallazgos en exantema por EGFR*: Foliculitis supurativa aséptica con ectasia infundibular y ruptura folicular.
- *Hallazgos en SSJ/NET*: Necrosis queratinocítica de espesor total y separación dermoepidérmica.

Diagnóstico diferencial

El equipo multidisciplinario debe descartar activamente:

1. **Infecciones oportunistas**: Exantemas virales (herpes zóster diseminado, reactivación de CMV), foliculitis bacteriana o fúngica (*Pityrosporum*).
2. **Toxidermias clásicas**: Reacciones alérgicas mediadas por IgE a antibióticos concomitantes o medios de contraste.
3. **Progresión tumoral**: Metástasis cutáneas, linfangitis carcinomatosa, o síndromes paraneoplásicos (ej. pénfigo paraneoplásico).
4. **Enfermedad injerto contra huésped (EICH)**: En pacientes con antecedente de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Tratamiento

El pilar del manejo es tratar la piel sin interrumpir el tratamiento oncológico cuando sea médicamente seguro, manteniendo la homeostasis sistémica.

Opciones de primera línea

El tratamiento preventivo o reactivo precoz es vital.

- **Toxicidad por EGFR (Grados 1-2):** Se recomienda tratamiento *profiláctico* desde el día 1 con emolientes libres de alcohol, fotoprotección estricta, corticosteroides tópicos de mediana potencia (hidrocortisona al 2.5% o alclometasona) y tetraciclinas orales (doxiciclina 100 mg cada 12 horas o minociclina) por su efecto antiinflamatorio, no antimicrobiano (Chen et al., 2022).
- **Toxicidad por ICI (Grados 1-2):** Emolientes abundantes, antihistamínicos H1 no sedantes de segunda generación y corticosteroides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol o betametasona).
- **Síndrome Mano-Pie (VEGFR):** Cremas queratolíticas (urea al 20-40% o ácido salicílico al 6%) y analgesia sistémica tópica y oral.

Alternativas terapéuticas

Para eventos Grado 3 o Grado 2 refractarios:

- **Corticosteroides sistémicos:** Indicados principalmente en toxicidades por inmunoterapia (ICI). Prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, con un descenso gradual a lo largo de 4 a 6 semanas para evitar el efecto rebote.
- **Interrupción de dosis:** Si se presenta toxicidad de Grado 3, se debe suspender temporalmente el fármaco oncológico hasta que la toxicidad se resuelva a Grado 1, momento en el que puede reiniciarse a dosis reducidas según el criterio del oncólogo.

Nuevas terapias basadas en evidencia

En casos refractarios o para síntomas incontrolables, se están integrando terapias biológicas dirigidas al prurito o la inflamación específica:

- **Aprepitant:** Antagonista del receptor NK-1, ha mostrado eficacia para el prurito severo inducido por inmunoterapia y terapias dirigidas.
- **Dupilumab y Omalizumab:** Anticuerpos monoclonales utilizados *off-label* (fuera de indicación aprobada) en pacientes con exantemas maculopapulares pruriginosos severos por ICI que no responden o son intolerantes a los corticosteroides sistémicos prolongados.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes Cardiopatas e Hipertensos:** El uso de corticosteroides sistémicos a dosis altas (1-2 mg/kg/día) para toxicidades cutáneas severas puede desencadenar retención de sodio, hipervolemia, crisis hipertensiva y exacerbación de insuficiencia cardíaca. Como cardiólogo y nefrólogo, recomiendo la optimización concurrente con diuréticos de asa y ajuste estricto de la presión arterial. Se debe tener precaución al usar inhibidores de calcineurina orales (ciclosporina) en NET severa por su nefrotoxicidad y perfil hipertensivo, favoreciendo el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) con monitorización estricta del volumen, o agentes biológicos como infliximab (evaluando riesgo cardiovascular previo).
- **Pacientes Renales:** Se deben ajustar las dosis de antimicrobianos orales (como tetraciclinas o antivirales profilácticos) según el filtrado glomerular (TFG).

Complicaciones

Si la toxicidad no se gestiona adecuadamente, puede derivar en:

1. **Infecciosas:** Celulitis, sepsis cutánea (especialmente en áreas de rascado por prurito severo o foliculitis tratadas crónicamente con esteroides).
2. **Sistémicas:** Deshidratación masiva, desequilibrio hidroelectrolítico y falla renal aguda (prerrenal) asociados a eritrodermia o NET. Compromiso miocárdico directo si la reacción cutánea evoluciona hacia un síndrome DRESS.
3. **Oncológicas:** La interrupción prematura o permanente de fármacos salvavidas debido a una toxicidad cutánea mal manejada impacta de manera negativa y directa en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Pronóstico

Curiosamente, el desarrollo de ciertas toxicidades cutáneas a menudo se correlaciona con una **mejor respuesta antitumoral** y una mayor supervivencia.

- El exantema papulopustuloso por inhibidores de EGFR es un biomarcador clínico validado de eficacia terapéutica.
- El vitíligo inducido por anti-PD-1 en el melanoma maligno es un fuerte predictor de respuesta objetiva sostenida y supervivencia a largo plazo (Amitay-Laish et al., 2019).

Con un manejo multidisciplinario precoz y agresivo, más del 90% de los pacientes pueden continuar con su tratamiento oncológico y lograr una reversión completa de los síntomas cutáneos.

Puntos clave para la práctica clínica

- **Anticipación y profilaxis:** El tratamiento de la toxicidad cutánea por EGFR (cremas hidratantes,

fotoprotección y tetraciclinas orales) debe iniciarse el mismo día que el tratamiento oncológico.

- **Visión sistémica:** Las toxicidades cutáneas severas secundarias a inmunoterapia (especialmente DRESS o SSJ/NET) obligan a descartar afección visceral (enzimas hepáticas, creatinina sérica, troponinas, ecocardiograma).
- **Uso juicioso de esteroides:** Los corticosteroides sistémicos son la base del tratamiento de la toxicidad por ICI Grado 3-4, pero deben emplearse con descenso muy gradual para evitar rebrotes (y bajo cobertura multidisciplinaria en cardiópatas/nefrópatas).
- **Evitar suspensiones innecesarias:** Las toxicidades cutáneas de Grado 1 y 2 no deben motivar la interrupción de la terapia antineoplásica; requieren un manejo sintomático intensivo local.
- **Correlación pronóstica:** Educar al paciente sobre que el desarrollo de ciertas erupciones cutáneas, aunque molestas, suele ser un indicador positivo de la eficacia del tratamiento contra su cáncer.

Bibliografía

1. Amitay-Laish I, et al. 2019. Cutaneous manifestations of immune checkpoint inhibitors. *Current Opinion in Oncology*. 31: 96-102.
2. Apalla Z, et al. 2021. Dermatological adverse events of immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review. *Dermatologic Therapy*. 34: e14586.
3. Brahmer JR, et al. 2018. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 36: 1714-1768.

4. Chen K, et al. 2022. Dermatological toxicities of targeted anti-cancer therapies. *Clinical and Experimental Dermatology*. 47: 1243-1255.
5. Collins L, et al. 2023. Cardiorenal and mucocutaneous syndromes in oncology: A systemic paradigm. *JACC: CardioOncology*. 5: 112-125.
6. Fasano ND, et al. 2022. Dermatologic toxicities of targeted therapy and immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 128: 624-635.
7. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. 2020. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83: 1255-1268.
8. Kwong BY, et al. 2021. Cutaneous toxicities of targeted therapies: A focus on BRAF/MEK inhibitors. *Seminars in Oncology*. 48: 242-255.
9. Lacouture ME, et al. 2021. ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of dermatological toxicities related to anti-cancer agents. *Annals of Oncology*. 32: 157-170.
10. Quach HT, et al. 2021. Biologic therapy and severe cutaneous adverse reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 9: 2604-2616.
11. Reyes-Habito CM, Roh EK. 2019. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 56: 427-444.
12. Rzepecki AK, et al. 2018. Dermatologic toxicity of immune checkpoint inhibitors: A review. *International Journal of Dermatology*. 57: 1210-1218.
13. Sibaud V. 2018. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 19: 345-361.

14. Ziv M, et al. 2021. The role of the multidisciplinary team in managing adverse events of immunotherapy. *Dermatologic Therapy*. 34: e14742.

Karina Del Carmen Faicán Narváez

Resumen

El desarrollo exponencial de las terapias antineoplásicas, incluyendo la quimioterapia citotóxica tradicional, las terapias dirigidas y, más recientemente, los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), ha transformado drásticamente la supervivencia en oncología. Sin embargo, este avance ha venido acompañado de un espectro amplio y complejo de eventos adversos dermatológicos (EAD). Estos eventos no solo afectan la calidad de vida del paciente, sino que con frecuencia resultan en modificaciones de dosis o suspensiones innecesarias de tratamientos que salvan vidas. Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva y multidisciplinaria de la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo de los EAD. Se destaca la necesidad de una evaluación integral donde el dermatólogo, oncólogo, cardiólogo y nefrólogo colaboren para mitigar los riesgos sistémicos asociados, como la sobrecarga hídrica en dermatosis exfoliativas o la nefrotoxicidad por terapias de rescate. Se proveen pautas de tratamiento basadas en evidencia, desde profilaxis hasta el manejo de reacciones cutáneas adversas severas (SCARs).

Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y uno de los blancos más frecuentes de la toxicidad por fármacos antineoplásicos. Históricamente, la alopecia y el síndrome mano-pie eran los paradigmas de la toxicidad cutánea asociada a la quimioterapia tradicional. No obstante, la introducción de las terapias dirigidas (inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR],

inhibidores de BRAF/MEK) y la inmunoterapia ha generado un cambio de paradigma.

En la actualidad, las reacciones dermatológicas se presentan con fenotipos que imitan enfermedades inflamatorias primarias de la piel (como acné, psoriasis, liquen plano o pénfigo). El manejo de estas entidades exige un abordaje proactivo y multidisciplinario. Las comorbilidades del paciente juegan un rol crucial; por ejemplo, el uso prolongado de corticosteroides sistémicos para tratar toxicidades cutáneas severas mediadas por el sistema inmune puede precipitar crisis hipertensivas o descompensación de insuficiencia cardíaca (relevancia cardiológica), así como alteraciones hidroelectrolíticas y disfunción renal aguda (relevancia nefrológica).

Epidemiología

La incidencia de EAD varía sustancialmente según la clase de fármaco antineoplásico, la dosis y la susceptibilidad individual del paciente.

- **Terapias Dirigidas (Inhibidores de EGFR):** El exantema papulopustuloso (acneiforme) ocurre en el 70% al 90% de los pacientes tratados con cetuximab, panitumumab o erlotinib, manifestándose usualmente en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento.
- **Inhibidores de BRAF y MEK:** Se asocian con hiperqueratosis, verrugas, y un riesgo incrementado (hasta en un 30% con monoterapia de BRAF) de desarrollar neoplasias cutáneas secundarias, como el carcinoma espinocelular.
- **Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICI):** Las toxicidades cutáneas son los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs) más frecuentes, afectando al 30-50% de los pacientes. El exantema maculopapular y el prurito son las presentaciones más comunes, seguidas por reacciones liquenoides, vitiligo (particularmente en

- pacientes con melanoma) y enfermedades ampollosas (Geisler et al., 2020).
- **Quimioterapia Tradicional:** El eritema acral (síndrome mano-pie) incide en un 40-50% de los pacientes que reciben capecitabina o doxorubicina liposomal pegilada.

Fisiopatología

La fisiopatología de los EAD es heterogénea y refleja los mecanismos de acción de las terapias primarias:

1. **Toxicidad Directa (Quimioterapia):** Los agentes citotóxicos afectan a las células basales de la epidermis y a los folículos pilosos que tienen una alta tasa de recambio mitótico. El síndrome mano-pie se produce por la acumulación del fármaco en las glándulas ecrinas de las palmas y plantas, induciendo apoptosis de los queratinocitos, estrés oxidativo local y microangiopatía.
2. **Inhibición de Vías de Señalización (Terapias dirigidas):** El EGFR es vital para el desarrollo y la homeostasis normal de la epidermis y los folículos pilosos. Su inhibición detiene el ciclo celular en la fase G1, promueve la apoptosis, reduce la secreción de citocinas quimiotácticas y altera el microbioma cutáneo, desencadenando una respuesta inflamatoria estéril que atrae neutrófilos, lo que clínicamente se traduce en el rash acneiforme.
3. **Hiperactivación Inmunitaria (ICI):** El bloqueo de receptores inhibidores como CTLA-4, PD-1 o PD-L1 elimina la tolerancia inmunológica. Esto provoca una expansión clonal de linfocitos T autorreactivos que no solo atacan a las células tumorales, sino también a antígenos compartidos en tejidos sanos. Por ejemplo, en el vitiligo inducido por ICI, los linfocitos T CD8+ atacan a antígenos de diferenciación melanocítica

(como MART-1) presentes tanto en el melanoma como en los melanocitos sanos de la epidermis.

Factores de Riesgo

La identificación temprana de factores de riesgo permite la implementación de estrategias profilácticas:

- **Intrínsecos del paciente:** Edad avanzada (mayor fragilidad capilar y disfunción de la barrera epidérmica), fototipo cutáneo claro (mayor riesgo de fotosensibilidad), antecedentes personales de dermatosis inflamatorias (psoriasis, eccema), alteraciones de la función renal (que disminuyen el aclaramiento de ciertos quimioterápicos, requiriendo ajuste de dosis nefro-oncológico), y polifarmacia (aumentando el riesgo de toxicodermias).
- **Relacionados con el tratamiento:** Terapias combinadas (ej. ipilimumab + nivolumab incrementan la tasa de EAD severos en un 20-30% respecto a la monoterapia), dosis acumulada y duración de la terapia.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones varían ampliamente según la diana terapéutica. En la práctica clínica, es imperativo clasificar la severidad utilizando los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE, versión 5.0).

Clase de Fármaco	Fenotipo Clínico Principal	Topografía Frecuente	Síntomas Acompañantes

Inhibidores EGFR	Erupción papulopustulosa (rash acneiforme), xerosis, paroniquia, tricomegalia.	Cara, cuero cabelludo, pecho, parte superior de la espalda (áreas seborreicas).	Prurito intenso, dolor en pliegues ungueales, sobreinfección bacteriana.
Anti-PD-1 / PD-L1	Exantema maculopapular, erupción liquenoide, prurito severo sine materia, vitiligo.	Tronco, extremidades superiores e inferiores.	Prurito refractario, afectación de mucosas (raro pero posible).
Anti-CTLA-4	Exantema maculopapular reticular, reacciones granulomatosas.	Difuso, tronco y extremidades.	Prurito, fiebre de bajo grado.

Inhibidores BRAF	Hiperqueratosis palmoplantar, queratoacantomas, carcinomas espinocelulares.	Palmas, plantas, áreas fotoexpuestas.	Dolor a la deambulación, lesiones exofíticas de rápido crecimiento.
Capecitabina	Eritema acral (Síndrome mano-pie).	Palmas y plantas.	Disestesia, parestesia, eritema simétrico, descamación, ulceración.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El pilar del diagnóstico es la anamnesis detallada y la exploración física completa, incluyendo mucosas, cabello y uñas. Se debe establecer la cronología exacta entre el inicio del fármaco y la aparición de las lesiones. La severidad se clasifica generalizadamente de la siguiente forma:

- **Grado 1:** Afectación de < 10% del área de superficie corporal (ASC), sin síntomas significativos.
- **Grado 2:** Afectación del 10 - 30% del ASC, con síntomas que limitan las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).
- **Grado 3:** Afectación de > 30% del ASC, con síntomas severos que limitan las actividades de autocuidado.

- **Grado 4:** Consecuencias que amenazan la vida (ej. necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), requiriendo ingreso a la unidad de quemados o cuidados intensivos.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia ha emergido como una herramienta no invasiva invaluable en oncodermatología.

- **Lesiones pigmentadas:** Diferenciación entre nevos atípicos que se activan por terapia inhibidora de BRAF frente a un melanoma primario nuevo.
- **Anomalías ungueales:** Evaluación de la paroniquia inducida por EGFR y las hemorragias en astilla inducidas por inhibidores de tirosina quinasa angiogénicos.
- **Toxicidades inflamatorias:** Permite diferenciar un patrón vascular de exantema maculopapular (vasos puntiformes regulares) de uno liquenoide (estrías de Wickham).

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia cutánea (idealmente un *punch* de 4 mm) no es necesaria para EAD leves y típicos (ej. rash acneiforme por EGFR). Sin embargo, está estrictamente indicada cuando:

- Se sospecha una Reacción Adversa Cutánea Severa (SCAR), como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), o Síndrome DRESS (Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos).
- Las lesiones son atípicas o refractarias al tratamiento de primera línea.
- Existe necesidad de descartar metástasis cutáneas del tumor primario o infecciones oportunistas severas.
- **Hallazgos típicos:** En toxicidad por ICI, a menudo se observa dermatitis de interfaz vacuolar o liquenoide con infiltrado linfocitario perivascular o en banda.

Diagnóstico Diferencial

La evaluación debe excluir:

- **Infecciones:** Especialmente infecciones virales (reactivación de Herpes Zoster, VHS), bacterianas (foliculitis estafilocócica verdadera frente a foliculitis estéril por EGFR), y micóticas (candidiasis mucocutánea), dada la inmunosupresión intrínseca o iatrogénica del paciente.
- **Metástasis cutáneas:** En particular en cáncer de mama, pulmón y melanoma.
- **Síndromes paraneoplásicos dermatológicos:** Acanthosis nigricans maligna, eritema gyratum repens, dermatomiositis paraneoplásica.
- **Radiodermatitis:** Reacción de recuerdo por radiación (Radiation recall dermatitis) desencadenada por la administración de quimioterapia tras radioterapia previa.

Tratamiento

El manejo de los EAD debe balancear la atenuación de los síntomas con la necesidad vital de mantener la dosis óptima del antineoplásico. El manejo multidisciplinario es fundamental; los cardiólogos y nefrólogos deben ser consultados cuando las terapias dermatológicas (ej. esteroides sistémicos a altas dosis) amenacen la homeostasis cardiovascular o renal.

Opciones de Primera Línea y Profilaxis

La profilaxis pre-tratamiento ha demostrado superioridad frente al manejo reactivo.

- **Inhibidores EGFR:** Se recomienda iniciar simultáneamente con la terapia dirigida una crema emoliente de barrera gruesa, protector solar de amplio espectro (SPF > 50), hidrocortisona tópica al 1% o 2.5%, y doxiciclina o minociclina oral (100 mg/

- día). Este régimen profiláctico reduce la incidencia de rash grado 2 o superior en más de un 50%.
- **Quimioterapia (Síndrome Mano-Pie):** Uso profiláctico de cremas con urea al 10-20% y ácido salicílico. Evitar fricción y agua caliente. En casos de grado 2, se emplean corticosteroides tópicos de muy alta potencia (ej. clobetasol 0.05%) y analgésicos sistémicos.

Alternativas Terapéuticas y Manejo de Reacciones por ICI

El tratamiento de los EAD inducidos por inmunoterapia sigue un algoritmo escalonado:

- **Grado 1:** Continuar terapia con ICI. Emplear emolientes, antihistamínicos orales de segunda generación y corticosteroides tópicos de moderada potencia.
- **Grado 2:** Continuar ICI (o pausar si el paciente está muy sintomático). Aumentar a corticosteroides tópicos de alta potencia. Considerar corticosteroides orales (Prednisona 0.5 a 1 mg/kg/día) si no hay mejoría en 1-2 semanas.
- **Grado 3:** Suspender temporalmente el ICI. Iniciar corticosteroides sistémicos (Prednisona 1 - 2 mg/kg/día o equivalente intravenoso). Derivar a dermatología urgente.
- **Grado 4 (o sospecha de SSJ/NET/DRESS):** Suspensión definitiva del ICI. Ingreso hospitalario inmediato. Metilprednisolona intravenosa (1 a 2 mg/kg/día), o inmunoglobulina intravenosa (IVIG) dependiendo del protocolo institucional. Monitorización intensiva de fluidos y función renal.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

En pacientes con toxicidades cutáneas refractarias a esteroides, o en aquellos donde el uso prolongado de esteroides representa un riesgo metabólico y

cardiovascular inaceptable, las terapias biológicas dirigidas están ganando terreno (Evidencia off-label creciente):

- **Omalizumab:** Anticuerpo anti-IgE, ha demostrado eficacia notable en prurito intratable crónico y urticaria inducida por ICI.
- **Dupilumab:** Inhibidor de IL-4 e IL-13, utilizado exitosamente en erupciones eccematosas y maculopapulares refractarias secundarias a terapia anti-PD-1.
- **Apremilast:** Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), útil en psoriasis exacerbada por inhibidores de puntos de control.

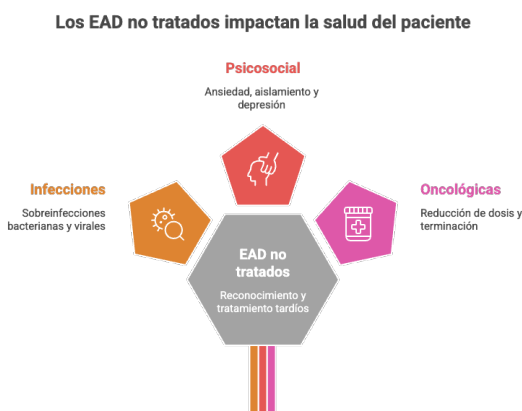
Manejo en Poblaciones Especiales (Enfoque Multidisciplinario)

- **Pacientes con Enfermedad Cardiovascular:** El uso de altas dosis de corticosteroides sistémicos para tratar EAD severos (Grados 3 y 4) precipita retención de sodio y agua, hipertensión arterial e hiperglucemia. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica, el cardiólogo debe ajustar la terapia diurética y antihipertensiva. Se prefieren agentes ahorradores de esteroides tempranamente.
- **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC):** En casos de SSJ/NET u otras dermatitis exfoliativas severas, hay una inmensa pérdida insensible de líquidos, llevando a lesión renal aguda (LRA) prerrenal. Adicionalmente, el tratamiento de las sobreinfecciones bacterianas (ej. paroniquia o celulitis por EGFR) a menudo requiere antibióticos nefrotóxicos (ej. vancomicina). El nefrólogo debe guiar la fluidoterapia y el ajuste de dosis farmacológicas para prevenir el deterioro de la tasa de filtración glomerular.

Complicaciones

Si los EAD no son reconocidos y tratados oportunamente, pueden surgir complicaciones devastadoras:

1. **Infecciosas:** La alteración de la barrera cutánea (especialmente en el rash por EGFR y las ampollas por penfigoide inducido por ICI) predispone a sobreinfecciones por *Staphylococcus aureus*, estreptococos, y virus del herpes simple (eccema herpético). Esto puede derivar en bacteriemia, sepsis, y falla multiorgánica.
2. **Psicosociales:** El impacto cosmético profundo, especialmente en la cara (rash acneiforme, alopecia), genera ansiedad, aislamiento social y depresión, requiriendo en ocasiones apoyo psico-oncológico.
3. **Oncológicas:** La complicación más grave es la reducción de dosis o terminación prematura y permanente de una terapia antineoplásica eficaz debido a un EAD mal gestionado, lo cual incide directamente en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión del paciente.



Pronóstico

En la gran mayoría de los casos, los eventos adversos dermatológicos son reversibles tras la suspensión de la terapia o la instauración de un tratamiento dermatológico adecuado, y no dejan secuelas mayores más allá de posibles discromías postinflamatorias.

De manera fascinante, en múltiples estudios prospectivos, el desarrollo de ciertos EAD se ha correlacionado fuertemente con una **mayor eficacia antitumoral y una supervivencia global prolongada**. Ejemplos clásicos incluyen:

- El desarrollo de rash acneiforme grado 2 o superior en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con inhibidores de EGFR (cetuximab) (Fabbrocini et al., 2021).
- La aparición de vitiligo en pacientes con melanoma metastásico tratados con pembrolizumab o nivolumab, lo que indica una vigorosa activación inmunológica contra los antígenos melanocíticos.
- El exantema maculopapular en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con inmunoterapia.

Por lo tanto, la presencia de un EAD a menudo debe ser comunicada al paciente no solo como una complicación, sino como un biomarcador clínico sustituto de que el fármaco está logrando su objetivo inmunológico o biológico.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Abordaje Preventivo:** El tratamiento profiláctico (emolientes, protección solar, antibióticos orales profilácticos en inhibidores de EGFR) reduce drásticamente la morbilidad y debe iniciarse simultáneamente con el tratamiento oncológico.

- **Clasificación Rigurosa:** Utilizar sistemáticamente la escala CTCAE para estadificar las lesiones. Esto dicta el algoritmo de manejo y las decisiones de continuación/suspensión de la terapia antineoplásica.
- **Diagnóstico de Exclusión:** Ante cualquier erupción repentina, descartar siempre causas infecciosas, metástasis y exacerbación de enfermedades cutáneas subyacentes antes de asumir que es exclusivamente tóxico-medicamentosa.
- **Biopsia Temprana:** Indicar biopsia por punch ante la sospecha de EAD severos (SCAR, penfigoide ampolloso) o ante presentaciones atípicas y refractarias.
- **Sinergia Interdisciplinaria:** Los grados severos que requieren altas dosis de inmunosupresores sistémicos y generan alteraciones hidroelectrolíticas exigen un control metabólico y hemodinámico estricto; la integración del oncólogo, dermatólogo, nefrólogo y cardiólogo es imperativa para evitar secuelas iatrogénicas sistémicas.
- **Perspectiva del Paciente:** Considerar el fuerte impacto psicológico de la toxicidad visible. Optimizar la educación del paciente explicando que, en muchos casos, el EAD correlaciona con un pronóstico oncológico favorable.

Bibliografía

1. Boussemart L, Routier E, Boutros C, et al. 2019. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Induced by Targeted Therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 37(12): 1060-1069.
2. Coleman E, et al. 2020. Autoimmune Dermatoses Caused by Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Investigative Dermatology*. 140(4): 742-751.
3. Fabbrocini G, et al. 2021. Dermatologic Adverse Events to Targeted Therapies: A Comprehensive

- Review. American Journal of Clinical Dermatology. 22(3): 335-354.
4. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. 2020. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Dermatologic Adverse Events. Journal of the American Academy of Dermatology. 83(5): 1255-1268.
5. Hasan Ali O, Berner F, Biedermann L, et al. 2020. Severe Immune-Related Adverse Events are Associated with Better Efficacy in Patients with Advanced Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. British Journal of Dermatology. 183(6): 1084-1092.
6. Kwong A, Wong R, Lacouture ME. 2022. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome. Current Oncology Reports. 24(2): 115-124.
7. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. 2021. Prevention and Management of Dermatological Toxicities Related to Anticancer Agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 32(2): 157-170.
8. Marchetti MA, Pulitzer M, Jain V, et al. 2022. Dermoscopy of Cutaneous Adverse Events of Systemic Anti-Cancer Therapies. Dermatology. 238(1): 12-25.
9. Phillips TO, et al. 2019. Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Dermatologic Toxicities. Current Treatment Options in Oncology. 20(8): 68.
10. Rancour EA, et al. 2019. Cardiovascular and Renal Complications of Immunosuppressive Therapy for Severe Dermatologic Toxicity in Oncology Patients. Journal of Onco-Nephrology. 3(1): 22-31.
11. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. 2018. Nail Toxicities Induced by Systemic Anticancer Treatments. Lancet Oncology. 16(4): e181-e189.

12. Sibaud V. 2018. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 19(3): 345-361.
13. Thompson LL, et al. 2021. Biologics in the Management of Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Dermatologic Toxicities. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 85(3): 744-746.
14. Voudouri D, et al. 2020. Efficacy and Safety of Apremilast in Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 33(6): e14392.
15. Yin NC, Lacouture ME. 2020. The Emerging Field of Oncodermatology. *Journal of Investigative Dermatology*. 140(12): 2337-2342.

Yulissa Gabriela Prado Vilela

Resumen

El desarrollo exponencial de terapias oncológicas, incluyendo agentes citotóxicos tradicionales, terapias dirigidas (inhibidores de quinasas) y la inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunitario o ICI), ha transformado el pronóstico del cáncer. Sin embargo, este avance viene acompañado de un espectro complejo de eventos adversos cutáneos (EAC). Este capítulo revisa de manera exhaustiva la epidemiología, fisiopatología y presentación clínica de las toxicidades dermatológicas más prevalentes. Se detalla el abordaje diagnóstico-clínico, dermatoscópico e histopatológico— y se establece un algoritmo terapéutico multidisciplinario. Se hace especial énfasis en la interrelación cardio-renal-cutánea, destacando cómo el manejo sistémico de las toxicidades cutáneas severas (ej., corticosteroides a altas dosis o inmunosupresores como la ciclosporina) exige una estricta vigilancia nefrológica y cardiovascular. El objetivo es proporcionar al clínico herramientas basadas en evidencia para optimizar la calidad de vida del paciente sin comprometer la eficacia del tratamiento antineoplásico.

Introducción

La piel es el órgano más frecuentemente afectado por las terapias antineoplásicas. Los eventos adversos cutáneos (EAC) han pasado de ser complicaciones menores a convertirse en determinantes críticos para la adherencia terapéutica y la calidad de vida. La llegada de los

inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores multiquinasa (TKI) y, más recientemente, los inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1), ha generado una nueva taxonomía de toxicidades. La oncodermatología moderna exige un enfoque multidisciplinario. El manejo de un exantema severo ya no es competencia exclusiva del dermatólogo; requiere la intervención del oncólogo para decidir la continuidad del fármaco, del nefrólogo para ajustar dosis de inmunosupresores sistémicos en contexto de disfunción renal, y del cardiólogo para monitorizar las alteraciones hemodinámicas derivadas de las terapias de rescate.

Epidemiología

La incidencia de los EAC varía drásticamente según la clase farmacológica:

- **Inhibidores del EGFR (ej. cetuximab, erlotinib):** El exantema papulopustular (acneiforme) afecta a más del 80% de los pacientes, presentándose típicamente en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento.
- **Inhibidores Multiquinasa (ej. sorafenib, sunitinib, capecitabina):** El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) o la reacción cutánea mano-pie (HFSR) afecta entre el 30% y el 60% de los pacientes, exhibiendo un patrón dosis-dependiente.
- **Inmunoterapia (ICI):** Las toxicidades cutáneas son los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs) más frecuentes y tempranos. Se observan en el 30-50% de los pacientes, siendo el exantema maculopapular y el prurito severo las manifestaciones predominantes. El uso combinado (ej. ipilimumab + nivolumab) incrementa la incidencia de EAC severos al 15-20%.

Fisiopatología

La patogenia de los EAC es heterogénea y mecanismo-específica:

1. **Terapias Dirigidas (Anti-EGFR):** El EGFR se expresa constitutivamente en la capa basal de la epidermis y en el folículo piloso. Su inhibición farmacológica altera la proliferación, diferenciación y migración de los queratinocitos. Esto induce una secreción aberrante de quimiocinas (CCL2, CXCL8) que reclutan leucocitos, provocando foliculitis estéril, apoptosis de queratinocitos y disfunción de la barrera cutánea.
2. **Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICI):** La fisiopatología radica en la sobreactivación de linfocitos T. Se postula la existencia de reactividad cruzada: linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos tumorales que atacan antígenos homólogos presentes en la piel normal (ej. melanocitos en el caso del vitiligo asociado al tratamiento del melanoma). Además, se produce un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-17, IFN-gamma, TNF-alfa).
3. **Quimioterapia Citotóxica:** El mecanismo principal es la toxicidad celular directa sobre células con alta tasa de recambio mitótico (queratinocitos basales y células de la matriz pilosa), explicando la alopecia anágena y la mucositis.

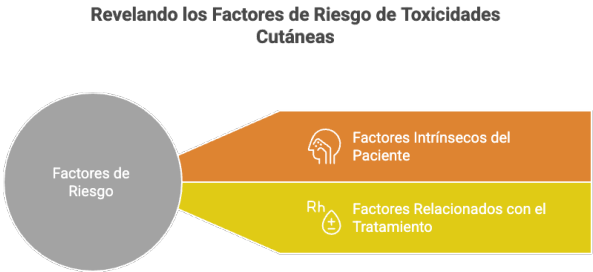
Factores de Riesgo

La estratificación del riesgo permite estrategias profilácticas. Los factores identificados incluyen:

- **Intrínsecos del paciente:** Antecedentes personales de dermatosis (psoriasis, eccema atópico, lupus) predisponen a brotes por ICI. La edad avanzada (mayor fragilidad epidérmica) y el fototipo de piel (la radiación UV exacerba el exantema por EGFR). Desde la perspectiva renal, la enfermedad renal crónica

(ERC) previa retrasa el aclaramiento de ciertos quimioterápicos, aumentando la toxicidad cutánea.

- **Relacionados con el tratamiento:** Terapia combinada (doble bloqueo inmunológico), dosis acumulada (en síndrome mano-pie por capecitabina) y la concomitancia con radioterapia (fenómeno de *radiodermatitis de recuerdo*).



Manifestaciones Clínicas

Las presentaciones son polimorfas. A continuación, se detalla la clínica más frecuente:

Clase Farmacológica	Presentación Clínica Principal	Características Clínicas

Inhibidores EGFR	Exantema papulopustular (acneiforme)	Pápulas y pústulas eritematosas pruriginosas o dolorosas en áreas seboreicas (cara, cuero cabelludo, tórax superior). Ausencia de comedones.
Inhibidores VEGF/TKI	Reacción cutánea mano-pie (HFSR)	Eritema bien delimitado, hiperqueratosis, callosidades y ampollas dolorosas en zonas de presión y fricción (talones, metatarso).
Quimioterapia (Capecitabina)	Síndrome de eritrodisestesia	Eritema difuso, edema y descamación en palmas y plantas, con disestesia y dolor quemante. Menos hiperqueratósico que HFSR.

Inmunoterapia (ICI)	Exantema maculopapular / Prurito	Máculas y pápulas eritematosas confluentes, con prurito desproporcionado a las lesiones. Afectación del tronco y extremidades.
Múltiples agentes	Alteraciones ungueales / Alopecia	Paroniquia (anti-EGFR), onicolisis (taxanos), alopecia difusa o cicatricial.

Nota: También existen reacciones severas y potencialmente mortales (SCARs) como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), raras pero documentadas con ICI.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es primordialmente clínico. La gravedad debe estadificarse utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 5.0.

- **Grado 1:** Afectación <10% de la superficie corporal (SC), asintomático.
- **Grado 2:** 10-30% de la SC con síntomas que limitan actividades instrumentales.
- **Grado 3:** >30% de la SC con síntomas severos que limitan el autocuidado.
- **Grado 4:** Consecuencias amenazantes para la vida (ej. SSJ/NET, eritrodermia severa).

Dermatoscópico

La dermatoscopia mejora la precisión diagnóstica diferencial:

- En HFSR por TKI: Vasos puntiformes con un fondo amarillento-queratósico y áreas de hemorragia focal por fricción.
- En toxicidad folicular por EGFR: Vasos arborizantes dilatados alrededor del ostium folicular con costras serohemáticas.

Histopatológico

La biopsia cutánea se reserva para grados severos (Grado 3-4), presentaciones atípicas o sospecha de toxicidad ampollosa.

- *Exantema por ICI*: Típicamente muestra un infiltrado linfocítico perivascular superficial, dermatitis de interfase vacuolar y queratinocitos necróticos/apoptóticos.
- *Exantema por EGFR*: Folliculitis supurativa, espongiosis folicular e infiltrado neutrofílico denso.

Diagnóstico Diferencial

La exclusión de otras etiologías es fundamental, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

Sospecha Clínica (EAC)	Diagnóstico Diferencial Principal	Pistas para la diferenciación
------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Exantema Acneiforme	Acné vulgar, Rosácea, Infección bacteriana (S. aureus).	Falta de comedones en EAC; cultivo positivo en infección.
Exantema Maculopapular	Toxicodermia por otros fármacos (ej. antibióticos), Exantemas virales.	Cronología del inicio del fármaco, eosinofilia en DRESS.
Eritrodisestesia (Mano-Pie)	Tinea pedis, Psoriasis palmoplantar, Eccema dishidrótico.	Relación directa con dosis/ciclos oncológicos, ausencia de hifas.
Lesiones Ampollosas	Penfigoide paraneoplásico, Herpes Zoster.	Inmunofluorescen cia directa, prueba de Tzanck/PCR viral.

Tratamiento

El enfoque terapéutico debe ser proactivo, agresivo desde etapas tempranas y rigurosamente multidisciplinario.
Opciones de primera línea

1. **Medidas Generales:** Evitar jabones irritantes, uso de sustitutos de jabón (syndets). Aplicación abundante de emolientes con ceramidas y urea (5-10% en cuerpo, hasta 40% en hiperqueratosis plantar). Fotoprotección estricta (SPF >50).
2. Tratamiento Tópico:
 - *Exantema maculopapular* (Grado 1-2): Corticosteroides tópicos de potencia media a alta (ej. furoato de mometasona, propionato de clobetasol) combinados con antihistamínicos orales (fexofenadina, cetirizina).
 - *Exantema por EGFR*: Antibióticos tópicos (clindamicina 1%, eritromicina) o peróxido de benzoilo con precaución por irritación.
3. Tratamiento Sistémico Temprano:
 - En toxicidad por EGFR Grado 2+, iniciar tetraciclinas orales (doxiciclina 100 mg c/12h o minociclina) por su efecto antiinflamatorio, no antimicrobiano.

Alternativas terapéuticas sistémicas e interacciones

Para toxicidades Grado 3-4 (particularmente por ICI):

- **Corticosteroides sistémicos:** Prednisona (0.5 - 1 mg/kg/día) o metilprednisolona intravenosa en casos severos.
- Intervención Multidisciplinaria (Cardiología y Nefrología):
- *Cardiología:* Las dosis altas de corticosteroides sistémicos inducen retención de sodio y agua. En pacientes oncológicos con disfunción ventricular preexistente (por antraciclinas o trastuzumab), esto puede precipitar insuficiencia cardíaca aguda y crisis hipertensivas. Se requiere monitorización de BNP, ajuste de diuréticos (furosemida) y vigilancia electrocardiográfica.
- *Nefrología:* Para EAC refractarios a esteroides o en procesos ampollosos, se pueden utilizar

inmunosupresores ahorradores de esteroides (ej. micofenolato mofetilo o ciclosporina). La ciclosporina, si bien es excelente para rescatar un SSJ incipiente, causa vasoconstricción de la arteriola aferente renal. Es imperativa la vigilancia diaria de la creatinina sérica y el ajuste posológico guiado por el nefrólogo, especialmente en pacientes con nefrotoxicidad concomitante por cisplatino o inmunoterapia.

Nuevas terapias basadas en evidencia

En la última media década, el manejo de toxicidades dermatológicas refractarias por inmunoterapia ha incorporado terapias biológicas:

- **Dupilumab (anti-IL-4/IL-13):** Altamente efectivo para prurito severo refractario y eccema inducido por ICI.
- **Omalizumab (anti-IgE):** Para urticaria severa asociada a terapias diana.
- **Infliximab (anti-TNF):** Rescate en fascitis, paniculitis o SSJ atípico por inmunoterapia, aunque con estricta vigilancia por riesgo infeccioso.

Manejo en poblaciones especiales

- **Ancianos:** Presentan mayor fragilidad cutánea. Los corticosteroides tópicos muy potentes pueden causar atrofia dérmica rápida. Privilegiar inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus 0.1% ungüento).
- **Insuficiencia Renal Crónica (ERC):** Adaptación de dosis de antihistamínicos de primera generación (riesgo de encefalopatía urémica por acumulación). Evitar tetraciclinas en enfermedad renal severa, optando por macrólidos orales con ajuste hepatorenal.

Complicaciones

1. **Sobreinfección bacteriana/viral:** La disrupción de la barrera cutánea en el exantema o el HFSR, sumada a

- la inmunosupresión sistémica o tópica, predispone a sepsis por estafilococo áureo o reactivación herpética extensa.
2. **Complicaciones Psicosociales:** La afectación de áreas visibles (cara, alopecia cicatricial) induce depresión clínica severa y ansiedad.
 3. **Interrupción del Tratamiento Oncológico:** La complicación más grave desde el punto de vista de la supervivencia. Los EAC mal manejados son una causa principal de reducción de dosis o cese de terapias potencialmente curativas o estabilizadoras.

Pronóstico

El pronóstico de las toxicidades cutáneas es generalmente excelente si se identifican e intervienen a tiempo. La mayoría de las lesiones revierten al finalizar el tratamiento o con terapia dermatológica concomitante, sin dejar secuelas cicatriciales (a excepción de ciertas paroniquias severas o alopecias). Paradójicamente, el desarrollo de ciertas toxicidades (como el exantema acneiforme por anti-EGFR o el vitiligo por ICI en melanoma) actúa como un biomarcador subrogado de eficacia terapéutica, correlacionándose con una mejor respuesta antitumoral y mayor supervivencia global.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Prevención desde el Día 1:** El uso profiláctico de emolientes, fotoprotección y corticoides tópicos leves retrasa y minimiza la severidad del exantema.
- **Diagnóstico temprano:** La distinción entre un exantema acneiforme (EGFR) y un exantema maculopapular (ICI) dicta el uso de antibióticos antiinflamatorios versus corticosteroides.
- **Regla de oro oncológica:** La meta principal de la oncodermatología es tratar agresivamente la piel para

- no suspender** el tratamiento oncológico subyacente, salvo en toxicidades Grado 4 o amenaza vital.
- **Vigilancia Cardio-Renal:** El uso de corticoides sistémicos a dosis altas o inhibidores de la calcineurina para tratar la piel exige control de presión arterial, estatus de volumen y creatinina sérica.
 - **Rol de Biológicos:** Los agentes como dupilumab y omalizumab representan el nuevo estándar de rescate para toxicidades alérgicas o pruriginosas severas por inmunoterapia.

Bibliografía

1. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. 2022. Cutaneous toxicities of targeted therapies: A clinical and dermatoscopic approach. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(6): 840-851.
2. Coleman E, Fabbro S, Wang F, et al. 2020. Management of dermatologic toxicities from targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Current Oncology Reports*. 22(8): 81.
3. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. 2021. Management of Hand-Foot Skin Reaction and Hand-Foot Syndrome. *American Journal of Clinical Dermatology*. 22(3): 355-367.
4. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, et al. 2021. Acneiform rash induced by EGFR inhibitors: Review of the literature and new insights. *American Journal of Clinical Dermatology*. 22(1): 83-93.
5. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. 2020. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83(5): 1255-1268.
6. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. 2021. Prevention and management of dermatological

- toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 32(2): 157-170.
7. Miteva M, Tosti A. 2022. Alopecia associated with systemic therapies in cancer. *Dermatologic Clinics*. 40(2): 185-195.
 8. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, et al. 2019. Treatment outcomes of solid tumor patients with immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(4): 1018-1020.
 9. Quach HT, Robbins CJ, Tarhini AA, et al. 2021. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: A comprehensive review. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 19(5): 663-678.
 10. Ransohoff ND, Wu W, Leventhal J. 2023. Dupilumab for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced pruritus and eczema. *JAAD Case Reports*. 31: 71-74.
 11. Reyes-Habito CM, Roh EK. 2020. Cutaneous reactions to targeted therapy. *Clinics in Dermatology*. 38(1): 66-73.
 12. Sibaud V. 2018. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 19(3): 345-361.

Nefropatía Asociada a Trastornos Autoinmunes en el Contexto Oncológico

Andres Enrique Pluas Alvario

Resumen

El advenimiento de la inmunoterapia, particularmente los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), ha revolucionado el tratamiento oncológico. Sin embargo, la sobreactivación del sistema inmunológico genera un nuevo espectro de toxicidades conocidas como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs). Este capítulo aborda la nefropatía asociada a trastornos autoinmunes inducida por terapias oncológicas, una complicación multidisciplinaria que exige la interacción entre oncólogos, nefrólogos, cardiólogos y dermatólogos. Se detalla la nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) como la manifestación predominante, junto con glomerulopatías de novo o reactivadas. Se analiza la epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos de la pérdida de tolerancia periférica, y las manifestaciones clínicas interconectadas (incluyendo el solapamiento cardiorrenal y las dermatosis autoinmunes concomitantes). Además, se proporcionan algoritmos de diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico, así como estrategias de tratamiento escalonado basadas en la evidencia más reciente.

Introducción

La intersección entre la oncología y las enfermedades autoinmunes ha cobrado una relevancia clínica sin precedentes. El uso de inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4 ha mejorado dramáticamente la supervivencia en melanomas, carcinomas renales, pulmonares y uroteliales. No obstante, al suprimir los mecanismos de tolerancia

inmunológica que previenen la autoinmunidad, estas terapias inducen inflamación en órganos sanos.

La nefropatía autoinmune secundaria a antineoplásicos, a menudo denominada lesión renal aguda asociada a inmunoterapia (ICI-AKI, por sus siglas en inglés), representa un desafío diagnóstico y terapéutico crítico. A diferencia de la nefrotoxicidad clásica por quimioterapéuticos (ej. cisplatino), la nefropatía autoinmune no es dosis-dependiente y su presentación clínica suele ser insidiosa. El manejo exitoso de esta entidad requiere un enfoque sistémico: el oncólogo para la modulación de la terapia, el nefrólogo para el diagnóstico histopatológico y preservación de la función renal, el dermatólogo para el reconocimiento de pródromos cutáneos autoinmunes (presentes en un alto porcentaje de casos), y el cardiólogo para el manejo del síndrome cardiorrenal en casos de miocarditis autoinmune solapada.

Epidemiología

La incidencia reportada de la nefropatía autoinmune inducida por ICIs varía entre el 2% y el 5% en monoterapia, y asciende hasta un 7-10% en terapias combinadas (ej. ipilimumab + nivolumab).

El tiempo medio de aparición desde el inicio de la terapia es de aproximadamente 14 a 16 semanas, aunque se han documentado casos tan tempranos como a las 2 semanas o tan tardíos como meses después de la interrupción del tratamiento. Las glomerulopatías autoinmunes inducidas por ICIs (como la enfermedad de cambios mínimos o la nefropatía membranosa) son menos frecuentes, representando menos del 10% de las biopsias renales en estos pacientes.

Fisiopatología

El riñón es susceptible al daño inmunomediado debido a su alta vascularización y carga antigénica. La fisiopatología de la nefropatía asociada a trastornos autoinmunes oncológicos incluye:

1. **Pérdida de la tolerancia periférica:** El bloqueo de CTLA-4 o PD-1/PD-L1 provoca una expansión clonal de linfocitos T autorreactivos que escapan a la apoptosis.
2. **Mimetismo molecular y antígenos compartidos:** Ciertos antígenos tumorales pueden compartir epítomos con células tubulares renales o podocitos.
3. **Pérdida de la tolerancia inducida por fármacos concurrentes:** Fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los AINEs, que actúan como haptenos, pueden permanecer clínicamente silentes hasta que el sistema inmunitario es "desfrenado" por el ICI, desencadenando una NTIA masiva.
4. **Activación del complemento y autoanticuerpos:** En las glomerulopatías, se observa una desregulación de los linfocitos B inducida por la hiperactividad de los linfocitos T cooperadores (Th), generando autoanticuerpos contra antígenos podocitarios.

Factores de riesgo

La identificación temprana de pacientes en riesgo es imperativa:

- **Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos:** IBP, AINEs y antibióticos betalactámicos aumentan el riesgo de NTIA autoinmune.
- **Enfermedad renal crónica (ERC) previa:** Pacientes con una tasa de filtración glomerular basal disminuida presentan un mayor riesgo de deterioro irreversible.
- **Terapia combinada:** El uso simultáneo de anti-CTLA-4 y anti-PD-1.

- **Presencia de otros irAEs extrarenales:** Hasta el 45% de los pacientes con ICI-AKI presentan eventos adversos simultáneos o previos, predominantemente toxicidad dermatológica (rash maculopapular, liquenoide) o endocrinológica.

Manifestaciones clínicas

La nefropatía autoinmune suele ser silente en sus estadios iniciales.

Manifestaciones Renales:

- Elevación progresiva y asintomática de la creatinina sérica.
- Piuria estéril, hematuria microscópica y proteinuria subnefrótica (hallazgos clásicos de la NTIA).
- Síndrome nefrótico florido (edema, hipoalbuminemia, proteinuria masiva) si existe una podocitopatía subyacente.

Manifestaciones Extrarenales y Solapamiento Sistémico:

- **Dermatológicas:** Prurito intenso, exantema maculopapular, o erupciones liquenoides. Estas suelen preceder al daño renal y actúan como "banderas rojas" clínicas.
- **Cardiovasculares:** Síndrome cardiorrenal agudo derivado de una miocarditis autoinmune concurrente. La tríada de elevación de troponinas, arritmias y falla renal aguda tiene una mortalidad superior al 40%.

Manifestaciones clínicas de la nefropatía autoinmune



Diagnóstico

El diagnóstico requiere una triangulación clínica y paraclínica rigurosa.

Diagnóstico Clínico

Se basa en los criterios KDIGO para lesión renal aguda y la relación temporal con la administración de la inmunoterapia. Se debe evaluar la función renal antes de cada ciclo de tratamiento.

Tabla 1. Gradación de la Toxicidad Renal por Inmunoterapia (Criterios CTCAE v5.0)

Grado	Descripción Clínica

Grado 1	Incremento de la creatinina sérica (CrS) de 0.3 mg/dL o 1.5 a 2.0 veces el valor basal.
Grado 2	Incremento de la CrS de 2.0 a 3.0 veces el valor basal.
Grado 3	Incremento de la CrS >3.0 veces el valor basal o CrS >4.0 mg/dL. Necesidad de hospitalización.
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales. Requerimiento de diálisis o terapia de reemplazo renal.

Diagnóstico Dermatoscópico (Evaluación de manifestaciones cutáneas asociadas)

Dado que hasta el 40% de los pacientes con ICI-AKI presentan toxicidad cutánea concomitante, la evaluación dermatológica es una herramienta diagnóstica de apoyo para confirmar el estado de autoinmunidad sistémica.

- **Patrón de Dermatitis Liquenoide:** La dermatoscopia de las lesiones papulares revela de forma característica puntos grises/azulados (melanófagos en la dermis papilar por daño en la capa basal) y escamas blanquecinas estrelladas, confirmando la reacción inmune citotóxica mediada por células T.

- **Patrón Psoriasiforme:** Identificación de vasos puntiformes distribuidos uniformemente sobre un fondo eritematoso. Confirmar estas dermatosis autoinmunes refuerza la sospecha de que la lesión renal subyacente también es de naturaleza inmunomediada (irAE sistémico) antes de obtener la biopsia renal.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia renal está indicada en pacientes con ICI-AKI Grado 2 que no responden rápidamente a la suspensión del fármaco, en Grados 3 y 4, o si hay sospecha de glomerulopatía (proteinuria severa).

- **Microscopía Óptica:** El hallazgo cardinal es la **Nefritis Tubulointersticial Aguda (NTIA)**. Se caracteriza por un infiltrado intersticial denso compuesto por linfocitos T (predominantemente CD4+ y CD8+), macrófagos y, en ocasiones, eosinófilos. La tubulitis es prominente. En un 10% de los casos se observan granulomas no caseificantes.
- **Inmunofluorescencia y Microscopía Electrónica:** Generalmente negativas en NTIA, pero vitales para diagnosticar etiologías glomerulares menos comunes inducidas por ICIs (Enfermedad de Cambios Mínimos, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, y Vasculitis asociada a ANCA).

Diagnóstico diferencial

La exclusión de otras causas de falla renal es mandatoria en pacientes oncológicos complejos.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de la Nefropatía en Pacientes Oncológicos

Entidad	Características Clínicas / Paraclínicas	Diferencia con Nefropatía Autoinmune
Necrosis Tubular Aguda (NTA) por Quimioterapia	Hipotensión, sepsis, uso reciente de contrastes o platinos. Sedimento con cilindros granulosos "muddy brown".	La NTA presenta toxicidad tubular directa sin infiltrado inflamatorio linfocítico severo.
Nefropatía Obstructiva	Dolor en flanco, masa pélvica/retroperitoneal. Hidronefrosis en ecografía.	Causa mecánica reversible; no responde a corticosteroides.
Síndrome Lisis Tumoral	Hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia aguda tras inicio de quimioterapia.	Alteraciones metabólicas marcadas ausentes en la NTIA pura autoinmune.

Nefritis Intersticial Alérgica Clásica	Erupción febril, eosinofilia tras inicio reciente de un fármaco alérgico clásico.	Periodo de latencia más corto. La autoinmune por ICI puede darse meses después.
--	---	---

Tratamiento

El manejo de la nefropatía asociada a trastornos autoinmunes oncológicos requiere un balance delicado entre mitigar la autoinmunidad y no comprometer la respuesta antitumoral.

Opciones de primera línea

El pilar del tratamiento es la suspensión temporal o definitiva de la inmunoterapia y el inicio rápido de corticosteroides.

- **Grado 1:** Suspender el ICI temporalmente. Monitorizar creatinina 1-2 veces por semana. Hidratación adecuada y suspensión de nefrotóxicos.
- **Grado 2:** Suspender el ICI. Iniciar prednisona oral a dosis de 0.5 - 1 mg/kg/día.
- **Grado 3 y 4:** Suspensión definitiva del ICI. Iniciar metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día) o pulsos de 500-1000 mg/día durante 3 días en casos severos, seguido de prednisona oral con un descenso gradual (tapering) a lo largo de 4 a 6 semanas.

Alternativas terapéuticas (Casos Refractarios)

Si no hay mejoría en la función renal tras 1-2 semanas de dosis altas de esteroides, se considera el uso de inmunosupresores de segunda línea:

- **Infliximab:** Anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa. (Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, relevante para el cardiólogo).
- **Micofenolato Mofetilo (MMF):** Dosis de 1 a 2 g/día, muy utilizado por los nefrólogos por su perfil seguro en tejido renal.

Nuevas terapias basadas en evidencia

En la búsqueda de tratamientos que preserven la respuesta inmune contra el cáncer y controlen el irAE:

- **Vedolizumab y Tocilizumab (Anti-IL-6):** Han mostrado éxito en reportes recientes para tratar irAEs sistémicos refractarios sin empeorar el pronóstico oncológico basal.
- **Belatacept:** Modulador de la coestimulación de células T. Se ha utilizado experimentalmente en nefritis autoinmune severa por ICI donde los esteroides han fallado.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes con Trasplante Renal:** El uso de ICIs en receptores de trasplante renal induce rechazo agudo mediado por células T en más del 40% de los casos. El manejo requiere ajuste agresivo de la inmunosupresión basal (ej. aumento de inhibidores de calcineurina) y esteroides sistémicos, asumiendo un alto riesgo de pérdida del injerto.
- **Pacientes con Cardiotoxicidad Concurrente:** El uso conjunto de Infliximab puede estar contraindicado si hay falla cardíaca asociada a la miocarditis autoinmune. En estos casos, la globulina antitimocítica (ATG) o el alemtuzumab pueden ser alternativas de salvataje bajo estricta monitorización en cuidados intensivos.

Complicaciones

- **Progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC):** Aproximadamente un 15-20% de los pacientes no recuperan su función renal basal y desarrollan fibrosis intersticial crónica.
- **Necesidad de Diálisis:** Requerida en el 5-9% de los casos severos (Grado 4).
- **Infecciones Oportunistas:** Consecuencia directa del uso prolongado de altas dosis de corticosteroides y MMF, siendo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y reactivaciones virales las de mayor morbimortalidad.

Pronóstico

El pronóstico general de la nefropatía asociada a trastornos autoinmunes inducidos por ICIs es favorable si se diagnostica e interviene de manera precoz. Cerca del 80% de los pacientes presentan recuperación completa o parcial de la función renal tras la administración de corticosteroides. Curiosamente, el desarrollo de un evento adverso inmunomediado, incluida la nefritis, se ha correlacionado en múltiples estudios con una respuesta oncológica superior y una mayor supervivencia global al tumor, lo que refleja una activación inmunológica robusta. Sin embargo, el reinicio (re-challenge) de la inmunoterapia tras un episodio renal de Grado 3 o 4 acarrea un riesgo de recurrencia cercano al 25%, requiriendo una toma de decisiones multidisciplinaria compartida con el paciente.

Puntos clave para la práctica clínica

- **Sospecha temprana:** Toda elevación asintomática de la creatinina en un paciente con inmunoterapia debe considerarse una nefropatía autoinmune hasta demostrar lo contrario.
- **Exclusión de otras causas:** Es vital suspender nefrotóxicos concurrentes (AINEs, IBP) y descartar

causas hemodinámicas o mecánicas antes de iniciar inmunosupresión severa.

- **Biopsia renal temprana:** Debe realizarse sin demoras en toxicidades Grado 2 refractarias o superiores, ya que dicta el pronóstico y el tipo de daño (intersticial vs. glomerular).
- **Evaluación multidisciplinaria:** La aparición de manifestaciones dermatológicas autoinmunes (identificables clínica y dermatoscópicamente) suele ser un heraldo de toxicidad sistémica. El monitoreo de enzimas cardíacas es obligatorio para descartar el letal síndrome cardiorrenal.
- **Manejo conservador en la re-exposición:** El reinicio de la inmunoterapia oncológica debe evaluarse caso por caso, prefiriendo cambiar la clase de ICI si el beneficio supera los riesgos oncológicos.

Bibliografía

1. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. 2021. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 39: 1073-1097.
2. Campden RI, Narendran A, Verma N. 2023. Targeted therapeutics in the management of immune-related adverse events: a review of IL-6 and TNF-alpha inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 11: e006248.
3. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, O'Hara VK, et al. 2020. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International*. 97: 422-431.
4. Esianor B, Diao NE, Perazella MA. 2022. Immune Checkpoint Inhibitor Use in Kidney Transplant Recipients: A Complex Balance of Oncology and

- Nephrology. American Journal of Kidney Diseases. 80: 388-399.
5. Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. 2021. Acute Kidney Injury in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 9: e003467.
 6. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. 2022. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 33: 1217-1238.
 7. Herrmann SM, Perazella MA. 2022. Onco-nephrology: Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitors. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 17: 295-305.
 8. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. 2019. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 7: 2.
 9. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. 2021. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. The Lancet. 391: 933.
 10. Perazella MA, Shirali AC. 2022. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. Journal of the American Society of Nephrology. 33: 651-667.
 11. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. 2019. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 14: 1692-1700.
 12. Su Y, Wang P, Zhang M, et al. 2023. Cutaneous adverse events and their correlation with systemic toxicities in immune checkpoint inhibitor therapy. Journal of Dermatological Science. 110: 89-95.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-29-3**

Velseris Quito, Ecuador

Marzo 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.