

# Síndrome de manos y pies en pacientes con cáncer de mama metastásico asociado al tratamiento con quimioterapia

González Jiménez E, Sánchez Salado C, Siruela Torrico MR, Núñez Blanca MJ, García García J, Menjón Beltrán S

Unidad Funcional Oncológica de Cáncer de Mama. Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Granada

El término eritrodisestesia palmo-plantar se utiliza en oncología para definir un cuadro patológico caracterizado por una reacción cutánea tóxica que incluye eritema y dolor en región palmo-plantar provocado por determinados agentes quimioterápicos<sup>1,2,9</sup>.

Su frecuencia de aparición se correlaciona con el tipo de fármaco y con la duración del mismo como esquema de quimioterapia<sup>24,25,26</sup>.

La eritrodisestesia, también conocida como síndrome de manos y pies, fue descrita por primera vez en 1974 por Zuehlke, quien observó la aparición y desarrollo de este cuadro en un paciente sometido a tratamiento quimioterápico por presentar un hipernefroma<sup>3</sup>. Por su parte Likich y Moore en 1984 describieron el mismo cuadro en pacientes tratados con 5-fluorouracilo en infusión continua<sup>4</sup>.

La eritrodisestesia palmo-plantar conocida también como eritema acral palmo-plantar, se relaciona con la quimioterapia citostática basada en los siguientes fármacos: doxorubicina, capecitabina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, citarabina, cisplatino<sup>14,23</sup> y con menor frecuencia ciclofosfamida, daunorubicina, etopósido, hidroxurea, melfalán, mercaptopurina, metotrexate, mitomicina, tegafur y vincristina<sup>1,3,4,5,6,10,12,13,15</sup>.

Además, han sido descritos casos de eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tratados con quimioterapia en esquema de 5-fluorouracilo en infusión continua<sup>7,11</sup>. La hipótesis mantenida actualmente en relación con la fisiopatología del cuadro pasa por considerar cómo los distintos agentes quimioterápicos se acumulan en la piel en diferentes regiones corporales, aunque eminentemente

en regiones distales. Ello se ve favorecido por la densa red capilar presente en tales localizaciones. De este modo, y como resultado de un efecto prolongado de los fármacos sobre la piel, resultará la irritación y lesión de los tejidos propios de tales localizaciones<sup>19,20,21</sup>.

El cuadro de presentación clínica del síndrome de manos y pies ante todo se caracteriza por un proceso en el que se suceden varias fases en lo referente a la sintomatología. Así, se caracteriza por un período inicial en el que predomina como síntoma la disestesia en palmas de extremidades superiores y plantas de extremidades inferiores. Tal síntoma permanece presente por un período relativamente breve (una semana aproximadamente) para luego evolucionar hacia un dolor de tipo quemante tanto en región plantar como palmar, que a su vez se acompaña de edema y eritema, éste último caracterizado por una morfología simétrica en el momento de su aparición<sup>1</sup>. Generalmente, el eritema mantiene un patrón de aparición relativamente constante; su distribución más habitual es la referida a la zona comprendida por las eminencias tenar e hipotenar y también en los dedos. Su intensidad suele ser más acusada en las palmas de las manos que en los pies. No obstante, se han descrito casos de este mismo síndrome con afectación de miembros inferiores (plantas de los pies) en su máximo grado<sup>22</sup>.

En pacientes que presentan una agudización de dicho cuadro se ha descrito la aparición de ampollas; su presentación habitualmente se da en las regiones palmar y plantar, con la consiguiente dificultad que ello implica para el paciente de cara a deambular y desarrollar su vida cotidiana<sup>16,17,18</sup>.

En la literatura ha sido descritas otras localizaciones, aunque con una incidencia de presentación menor en todas ellas. Entre éstas destacan focos localizados en el cuero cabelludo, en áreas laterales del cuello y en el pecho.

Actualmente, existen varias clasificaciones para determinar el grado de padecimiento de la eritrodismestesia o sus síntomas. Una es la propuesta por el National Cancer Institute (NCI), por medio de la cual se establecen los grados en que se padece dicho cuadro en función de la intensidad de los síntomas presentados en cada paciente; en la **tabla 1** se muestran los cuatro grados de toxicidad propuestos por el NCI. Otra clasificación es la propuesta por Lotem y cols, en la que pasan a considerar de un modo más explícito el grado en que los síntomas afectan al desarrollo diario y calidad de vida de los pacientes<sup>8</sup>; en la **tabla 2** se muestran los grados en que Lotem y cols establecen el posible padecimiento del cuadro.

**Tabla 1**

<b>Grado 1</b>	Lesiones diseminadas asintomáticas.
<b>Grado 2</b>	Lesiones diseminadas sintomáticas, sin compromiso de la función.
<b>Grado 3</b>	Erupción generalizada con compromiso de la función.
<b>Grado 4</b>	Lesiones erosivas, presencia de ampollas y/o ulceraciones.

**Tabla 2**

<b>Grado 1</b>	Eritema, edema o descamación, todos ellos asintomáticos.
<b>Grado 2</b>	Eritema doloroso, edema y descamación con actividad física normal.
<b>Grado 3</b>	Ampollas, ulceraciones, edemas, que dificultan la actividad física regular incluyendo actividades de vestirse y desvestirse.
<b>Grado 4</b>	Ampollas localizadas o diseminadas. Ulceraciones que pueden ser causa de infecciones y éstas a su vez llevar al paciente a la postración.

## OBJETIVOS

Los objetivos que nos planteamos con el desarrollo de este estudio fueron cuatro:

- Evaluar el grado de prevalencia del síndrome de manos y pies entre las pacientes con cáncer de mama metastático que reciben tratamiento quimioterápico bajo los esquemas de capecitabina, doxorubicina liposomal y docetaxel en nuestra unidad.
- Valorar el número de pacientes que la padecen con respecto al esquema quimioterápico administrado.
- Determinar la intensidad de los síntomas (en general) presentados por las pacientes durante el padecimiento de dicho síndrome.
- Verificar la relación entre la intensidad de los síntomas presentados en cada paciente y su relación con cada esquema quimioterápico.

## MUESTRA

La muestra objeto de estudio está compuesta por cuarenta pacientes de sexo femenino, diagnosticadas de cáncer de mama por nuestro servicio y en estadio IV, tratadas con poliquimioterapia en régimen metastático (capecitabina, doxorubicina liposomal y docetaxel) en nuestra unidad durante los meses de febrero de 2007 a febrero de 2008.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo, en el que se ha llevado a cabo un examen físico-clínico individualizado para cada paciente con objeto de evaluar la prevalencia de dicho síndrome asociado a cada uno de los diferentes esquemas quimioterápicos administrados.

Además, para evaluar la intensidad sintomatológica producida por dicho cuadro, hemos dividido en tres los grados de intensidad (leve, moderada y grave), de acuerdo con la clasificación propuesta por Lotem y cols en 2000.

- Leve: lesiones caracterizadas por presentar eritema y descamación (en palmas y plantas de los pies), ambos asintomáticos.
- Moderada: pacientes que hayan padecido eritema, edema y descamación, en este caso todos ellos dolorosos.
- Grave: casos en los que predominan las ampollas

y ulceraciones frente a otros síntomas en las localizaciones indicadas.

El grado IV propuesto por Lotem y cols no ha sido valorado entre nuestras pacientes dada la ausencia de casos.

Por último hemos querido valorar la intensidad de la sintomatología, pero en este caso relacionándola con la línea de tratamiento quimioterápico que ha originado la aparición de dicho síndrome. Para ello se ha tenido en consideración el hecho de que todas las pacientes hayan recibido aproximadamente un número similar de ciclos con cada fármaco (en todos los casos más de seis).

El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS, versión 14.0 para Windows.

## RESULTADOS

Si consideramos el número total de pacientes que bajo estos tres esquemas de tratamiento han presentado eritrodisestesia palmar y plantar en mayor o menor intensidad, encontramos que 75% de las pacientes la han padecido. En cambio, sólo 25% de las pacientes quedó libre de sufrirla. En el **gráfico 1** se representan estos resultados.

**Gráfico 1. PORCENTAJE PACIENTES QUE PADECEN EPP FRENTE A PACIENTES QUE NO PADECEN EPP**



Por otra parte, teniendo en cuenta el esquema particular de quimioterapia empleado en su tratamiento:

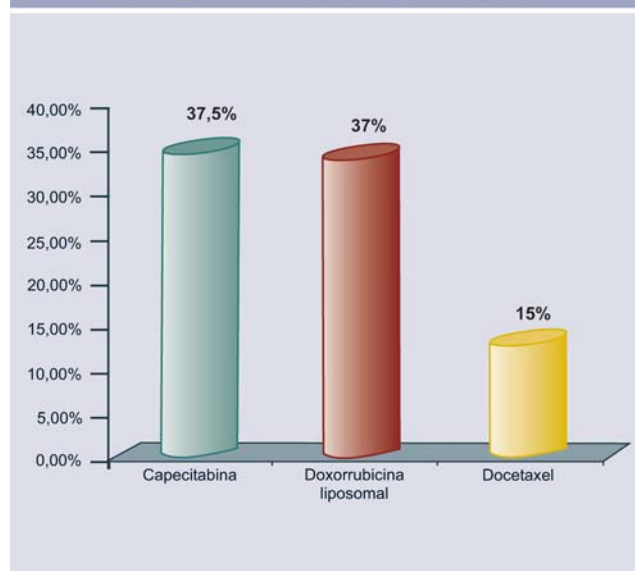
- Respecto a la capecitabina (por más de seis ciclos administrados) han padecido este síndrome 37,5% de las pacientes.

- En el caso de pacientes tratadas bajo esquemas de doxorubicina liposomal (igualmente por más de seis ciclos) vemos que 37% de las pacientes han desarrollado dicha complicación en modo variable.

- En pacientes tratadas bajo esquemas de docetaxel (por más de seis ciclos) verificamos una prevalencia significativamente menor de este cuadro: tan sólo 15% de las pacientes.

En el **gráfico 2** se muestran representados los tres esquemas de quimioterapia empleados con sus respectivas cifras porcentuales en cuanto a pacientes que padecen eritrodisestesia.

**Gráfico 2. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA FRENTE A PORCENTAJE DE PACIENTES QUE HAN PRESENTADO EPP TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL MISMO**



Respecto a la intensidad de los síntomas presentados, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Intensidad leve: encontramos que 22,5% de las pacientes padecieron dicho síndrome con una sintomatología no superior a la leve; la descamación fue el síntoma más prevalente entre ellas.

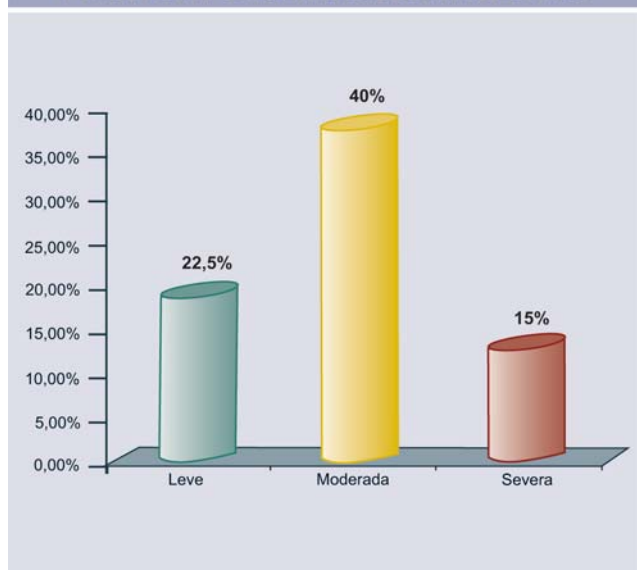
- Intensidad moderada: encontramos que 40% de nuestras pacientes se encontraban en este rango; el examen físico-clínico individualizado para cada paciente puso de manifiesto cómo el eritema, edema

y la descamación eran los síntomas más frecuentes entre ellas.

- Intensidad grave: sólo 15% de pacientes presentaron una sintomatología en la que predominasen las ampollas y ulceraciones.

En el **gráfico 3** se muestran los grados de sintomatología (en general) presentada por las pacientes en términos de porcentajes.

**Gráfico 3. INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS (LEVE, MODERADA O GRAVE) FRENTE A PORCENTAJE DE PACIENTES**

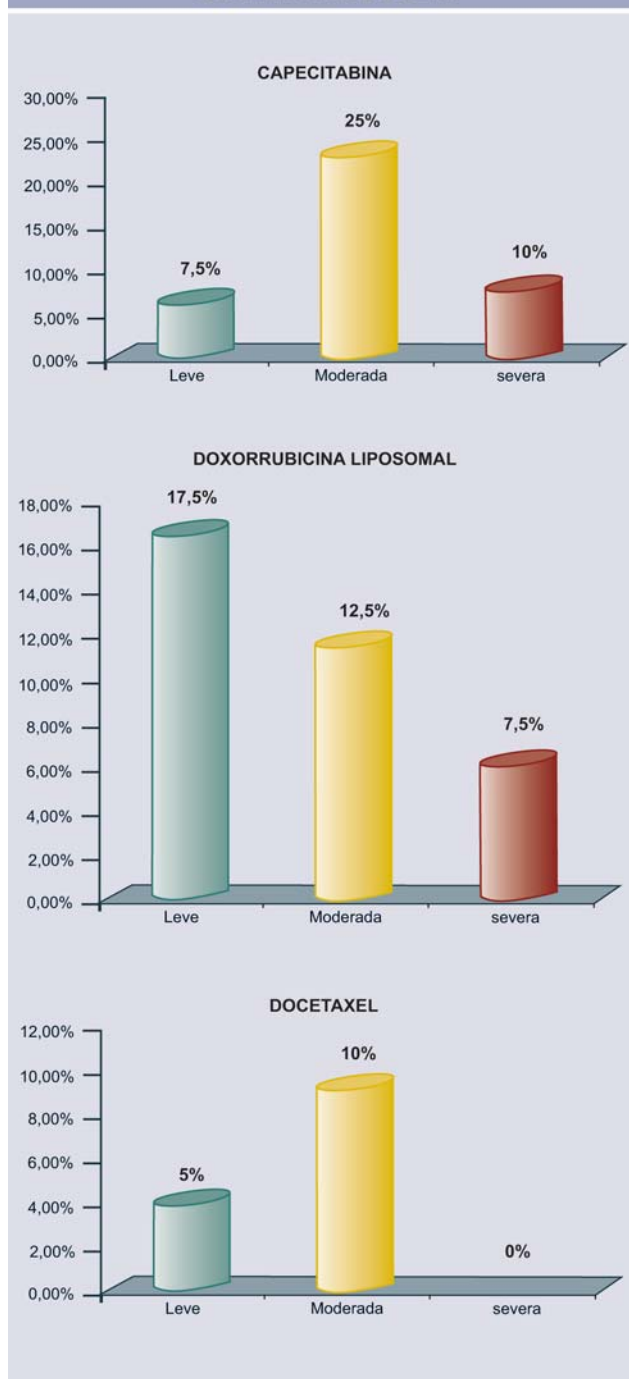


Por último, y valorando la intensidad en cuanto a sintomatología en relación con la línea de tratamiento que la origina, hemos obtenido los siguientes resultados:

- Capecitabina: un 7,5% de las pacientes presentaron una sintomatología leve; el grueso de las pacientes (25%) padecieron síntomas en grado de moderado y 10% de los casos presentó una sintomatología grave.

- Doxorrubicina liposomal: verificamos la existencia de sintomatología en grado leve en 17,5% de los casos estudiados, 12,5% en los que predominó una

**Gráfico 4. INTENSIDAD SINTOMATOLÓGICA PRESENTADA (LEVE, MODERADA O GRAVE) FRENTE A AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE LA PRODUCEN**



sintomatología moderada y 7,5% con síntomas graves de eritrodisestesia.

- Docetaxel: destaca la prevalencia de síntomas moderados en 10% de casos, frente a 5% de pacientes con síntomas leves y 0% de pacientes con intensidad grave.

En el **gráfico 4** se muestra la correlación entre cada uno de los tres esquemas de tratamiento y los grados de intensidad sintomatológica (leve, moderada o grave) que originan durante el padecimiento del cuadro.

## COMENTARIO

Los resultados obtenidos en el estudio muestran claramente la aparición de este síndrome bajo la administración de determinados fármacos quimioterápicos, como la capecitabina, doxorubicina liposomal y docetaxel, si bien los resultados ponen de manifiesto cómo el porcentaje de pacientes que sufren dicho síndrome, consecuencia de las respectivas terapias con cada uno de los tres fármacos analizados, resulta dispar. Ello se muestra en los resultados obtenidos (75% han padecido dicho síndrome frente a 25% de pacientes que no), cifras realmente significativas si tenemos en cuenta el tamaño ( $n = 40$ ) de la muestra.

Resulta evidente cómo, de entre los tres tipos de fármacos que actúan como fuente y origen potencial de dicho síndrome, la capecitabina y la doxorubicina liposomal son los dos esquemas de tratamiento bajo los cuáles el síndrome de manos y pies hace su aparición en un mayor número de casos. Respecto a los pacientes que reciben tratamiento en régimen de docetaxel, encontramos que la incidencia de eritrodisestesia es significativamente menor en comparación con los dos esquemas de tratamiento anteriores.

Por su sintomatología hemos de considerar la existencia de un importante número de casos (40%) con un grado de intensidad moderada en su padecimiento. Ello nos hace replantearnos la importancia del reconocimiento temprano de los primeros indicios o síntomas

de este síndrome para de este modo proceder al reajuste de las dosis de cada uno de los posibles agentes quimioterápicos implicados en el tratamiento.

## CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y en relación con nuestra muestra de estudio, podemos concluir las siguientes cuestiones:

- Tanto la capecitabina como la doxorubicina liposomal ocasionan tasas de prevalencia similares en cuanto a la aparición de este síndrome. Sólo en el caso de la capecitabina encontramos una tasa ligeramente superior (37,5%) frente a la originada por la doxorubicina liposomal (37%).

- El papel del docetaxel como agente inductor de dicho cuadro queda relegado a un segundo plano si consideramos los resultados obtenidos en el estudio (15% de casos).

- La capecitabina es el agente citostático con el que los síntomas del síndrome de manos y pies se ven con frecuencia potenciados, en comparación con los otros dos agentes quimioterápicos estudiados (doxorubicina liposomal y docetaxel).

- Resulta llamativo que, a pesar de la especificidad y de lo selectivo de los nuevos tratamientos, son muchas las incógnitas que quedan por dilucidar en cuanto a efectos adversos. Sólo el reconocimiento temprano de este cuadro será el mejor aliado para evitar el padecimiento que su aparición acarrea a nuestras pacientes y el entorpecimiento que puede originar en cuanto a la temporalización y administración del tratamiento quimioterápico.

- Por último, esperamos que los resultados obtenidos en este trabajo contribuyan a una mejor y mayor comprensión de este síndrome tóxico por parte de los profesionales clínicos dedicados a la práctica oncológica. Sólo en esta línea estaremos en condiciones de adquirir el profundo conocimiento que requiere un adecuado abordaje de síndromes o toxicidades tan complejos como el que nos ocupa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Susser W, Whitaker Woth D, Grant Kels J. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-89.
2. Mrozek Orłowski ME, Frye DK, Sanborn HM. Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent. *Oncology Nursing Forum* 1999; 26:753-62.
3. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy – induced palmar plantar erythrodysesthesia (“Hand – Foot”) síndrome. *Am J Clin Dermatol* 2000; 4:225-34.
4. Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J, Kuzel T, Eramo L, Von Roem J. Hand – Foot syndrome associated with liposome – encapsulated doxorubicin therapy. *Cancer* 1995;75:2169-73.
5. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: Antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:987-93.
6. Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C et al. Hand – Foot síndrome induced by highdose, short term, continuous 5 – fluorouracil infusion. *Eur J Cancer* 1997; 33:967-9.
7. Gebbia V, Manceri G, Testa A et al. Treatment of refractory metastatic breast cancer with 5 – fluorouracil and levofofolinic acid as 48 – hours continuous venous infusion. *Anticancer Res* 1999;19:2289-92.
8. Lotem M, Hubert A, Lyass O, Goldenhersh M, Ingber A, Peretz T, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycolcoated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol* 2000;136:1475-80.
9. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy – associated palmar – plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:798-800.
10. Dickson NR, Nicholson BP, Hande K, et al. Paclitaxel, UFT, and calcium folinate in metastatic breast cancer. *Oncology* 1999;13:69-70.
11. Comandone A, Bretti S, Lagrotta G, et al. Hand – Foot syndrome induced by high dose, short term, continuous 5 – fluorouracil treatment. *Anticancer Res* 1993; 13:1781-83.
12. Hoff PM, Valero V, Ibrahim NK, et al. Hand – Foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. *Cancer* 1998;82:965-9.
13. Baer MR, King LE, Wolff SN. Palmar – plantar erythrodysesthesia and cytarabine. *Ann Intern Med* 1985; 102:556.
14. Yucel I, Guzin G. Topical henna for Capecitabine induced hand – foot síndrome. *Invest New Drugs* 2008;26:189-92.
15. Vail DM, Chun R, Thamm DH et al. Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: A randomized, doubleblind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1567-71.
16. Wagstaff A, Ibbotson T, Goa K. Capecitabine in the Management of Advanced Breast Cancer”. *American Journal of Cancer* 2003;2:137-40.
17. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:131-41.
18. Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel -capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast* 2006;15:414-24.
19. Amantea M, Newman MS, Sullivan TM, Forrest A, Working PK. Relationship of dose intensity to the induction of palmar-plantar erythrodysesthesia by pegylated liposomal doxorubicin in dogs. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:17-26.
20. Cady FM, Kneuper-Hall R, Metcalf JS. Histologic patterns of polyethylene glycol-liposomal doxorubicin-related cutaneous eruptions. *Am J Dermatopathol* 2006; 28:168-72.
21. Molpus KL, Anderson LB, Craig CL, Puleo JG. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:513-6.
22. Palaia I, Angioli R, Bellati F, Basile S, Rabitti C, Panici PB. Distal phalange necrosis: a severe manifestation of palmar plantar erythrodysesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1-2.
23. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. *J Dermatol* 2004; 31:403-6.
24. Sorscher SM. Penile involvement with hand-foot syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:209-10.
25. Tsuruta D, Mochida K, Hamada T, Ishii M, Wakasa K, Hashimoto S, et al. Chemotherapy induced acral erythema: report of a case and immunohistochemical findings. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:386-8.
26. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Current Opinion in Oncology* 2002;14:212-6.