

Título: Hallazgos dermatoscópicos de los efectos adversos ungueales en pacientes oncológicos. Estudio observacional de 140 pacientes.

Title: Dermatoscopic findings of adverse nail effects in cancer patients. Observational study of 140 patients.

Cristina Laso-Leizcano^{1*}, Alicia Gavillero^{2*}, Lourdes Navarro-Campoamor^{3*}, Tomas García-Lozano⁴, Eduardo Nagore^{2,5}.

*Estos autores contribuyeron por igual al trabajo.

¹Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, c/Quevedo 2; 46001; Valencia, Spain.

Mail: lasoleizcano92@gmail.com

²Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir c/Quevedo 2; 46007; Valencia, Spain

Mail: alicia.gavillero@ucv.es

³Consulta Privada. Paseo de la Castellana 179, 28046; Madrid, Spain

Mail: lournacam@gmail.com

⁴Department of Microbiology, Instituto Valenciano de Oncología, c/Profesor Beltrán Báguena, 8; 46009; Valencia, Spain

⁵Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, c/Profesor Beltrán Báguena, 8; 46009; Valencia, Spain

Mail: enagore@fivo.org

Autor de correspondencia:

Eduardo Nagore

Servicio de Dermatología

Instituto Valenciano de Oncología

c/ Profesor Beltrán Báguena, 8

46009 València, Spain

+34961114015

enagore@fivo.org ; eduardo.nagore@ucv.es

Resumen.

Antecedentes: La quimioterapia puede provocar múltiples alteraciones dermatológicas, incluyendo cambios en las uñas que impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes. Este estudio tiene como objetivo caracterizar las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia y evaluar su diagnóstico a través de la dermatoscopia.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo y descriptivo en el que se incluyeron 140 pacientes de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO). Se evaluaron las alteraciones ungueales tanto clínicas como dermatoscópicas en las uñas de las manos y los pies, asociadas a los diferentes fármacos quimioterápicos administrados. Las variables analizadas incluyeron el tipo de alteración ungueal, el ciclo de tratamiento en el que aparecían, y los patrones dermatoscópicos observados.

Resultados: La prevalencia de alteraciones ungueales fue de 45,7%, siendo la cromoniquia la más frecuente, seguida de la onicólisis. Las lesiones afectaban tanto las manos como los pies en el 72,3% de los casos. Las cromoniquias más comunes fueron la eritroniquia (36,4%) y la leuconiquia (9,3%). Los anticuerpos monoclonales, los fijadores de la tubulina y los complejos del platino fueron los grupos de fármacos más asociados a estas alteraciones. En ocho pacientes se sospechó de onicomycosis, confirmándose en cuatro casos mediante cultivos micológicos, donde se aislaron hongos no dermatofitos.

Conclusión: Las alteraciones ungueales inducidas por la quimioterapia son comunes, afectando a casi la mitad de los pacientes. La dermatoscopia permitió identificar alteraciones en estadios tempranos, lo que puede facilitar la implementación de estrategias terapéuticas oportunas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Quimioterapia, alteración ungueal, dermatoscopia, toxicidad, paciente oncológico.

Introducción

La quimioterapia es fundamental en el tratamiento de muchos cánceres. El aumento de la prevalencia del cáncer en la población general condiciona un mayor uso de la quimioterapia y otras terapias antineoplásicas, en consecuencia, de una amplia variedad de toxicidades dermatológicas, que deben ser identificadas y tratadas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los fármacos citotóxicos inhiben la división celular. Por ello, a la vez que ejercen su actividad sobre las células tumorales, actúan sobre las células sanas con un alto índice mitótico, como las de la piel y sus anejos, por lo que pueden verse afectadas.

Es importante detectar las toxicidades derivadas de los quimioterápicos en fase temprana para emplear medidas terapéuticas que reduzcan su gravedad y duración. En algunos casos, la toxicidad cutánea precisa reducir la dosis del fármaco e incluso interrumpir su administración, lo que puede afectar al pronóstico del paciente. (1-2)

Entre las formas de afectación cutánea, se pueden observar alteraciones ungueales. Los cambios ungueales se clasifican principalmente utilizando el 'National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events' (NCI-CTCAE), en el cual se incluyen 5 cambios ungueales (paroniquia, pérdida de las uñas, surcos, cambio de color de las uñas e infección) (3). Sin embargo, esta clasificación no recoge todas las alteraciones ungueales que se observan en los pacientes sometidos a terapias contra el cáncer y que pueden influir en la calidad de vida.

La literatura científica incluye predominantemente informes de casos, series de casos y, en menor medida, revisiones sistemáticas y narrativas. Esto conlleva a que la incidencia de los cambios ungueales varíe ampliamente entre los estudios ya que no está investigada sistemáticamente. Por otro lado, gran parte de los estudios se centran en un

grupo de fármacos en particular, como por ejemplo los taxanos, e incluyen muestras pequeñas. (4-7)

Además, en la mayoría de los estudios no se establece un protocolo de exploración ungueal para identificar las lesiones e incluso en algunos casos puede haber sesgos por una falta de habilidad para detectar los cambios ungueales. La dermatoscopia es una técnica no invasiva y sencilla que permite la visualización de pequeños detalles que no es posible identificar a simple vista y que ayuda a una mejor caracterización e identificación de los cambios ungueales.

Este estudio tuvo como objetivo describir los principales efectos adversos ungueales de la quimioterapia, según el fármaco empleado y el momento de la aparición en relación con el ciclo de tratamiento. Además, se describen los patrones dermatoscópicos identificados, así como la localización de las alteraciones (uñas de las manos, pies o ambos).

Método

Se diseñó un estudio **exploratorio** descriptivo, observacional y prospectivo en el que se **seleccionaron** ~~incluyeron todos los~~ pacientes que estaban recibiendo quimioterapia, mayores de 18 años durante el periodo comprendido entre mayo de 2023 y Julio de 2023.

El tipo de muestreo fue no probabilístico consecutivo de los pacientes según fueron atendidos en el Hospital de día y el Servicio de Dermatología del **XXX (se oculta la institución de acuerdo con las normas de la revista), dos días fijos a la semana.**

Debido a las características del centro, el estudio no incluye niños. Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de **XXX (ver anterior comentario)** (V1 13-03-2018).

A todos los pacientes se les realizó una exploración clínica del aparato ungueal de los pies y las manos para definir la variable dependiente principal del estudio, la presencia/ausencia de alteración ungueal. A aquellos pacientes que presentaron una lesión ungueal se les realizó un registro fotográfico consistente en imágenes clínicas en proyección dorsal, lateral y frontal de la uña, y dermatoscópicas, tanto dorsal como frontal de la lámina ungueal afectada.

Se realizó un cultivo micológico a aquellos pacientes en los que se observaban signos clínicos de sospecha de onicomycosis (onicólisis, hiperqueratosis subungueal, distrofia y/o cromoniquia), previa desinfección de la lámina ungueal con alcohol 70°. Para la obtención de la muestra se descartó el borde distal de la uña con la finalidad de obtenerla de la parte proximal más activa. Dicha muestra se recogió con cizallas y bisturí mediante un corte de la lámina y un raspado de la hiperqueratosis subungueal. La muestra se depositó en un recipiente transparente rotulado adecuadamente con los datos identificativos del paciente.

El estudio micológico incluyó la identificación de la especie fúngica y el estudio de sensibilidad. El medio de cultivo utilizado fue agar Sabourad y Mycoline. La identificación se realizó mediante microscopía óptica y Maldi-tof. El estudio micológico incluyó la visualización de los cultivos macroscópicos, la observación con microscopía óptica, la identificación fúngica y la secuenciación ITS (*Internal transcribed spacer*) que permite la identificación por amplificación por PCR de las regiones no codificantes del rADN (ADN ribosómico) nuclear ITS-1 e ITS-2.

Las variables independientes fueron: la edad (en años), el sexo (hombre, mujer), la localización del tumor (mama, ovario, cérvix, endometrio, próstata, testículos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, esófago, estómago, colon, pulmón, tráquea, cabeza y cuello,

137 linfoma no Hodking, sarcoma de partes blandas, melanoma), el tratamiento recibido a
1
138 causa de la neoplasia (categorizado según el mecanismo de acción en: antimetabolitos,
3
4
139 antibióticos, agentes alquilantes, complejos del platino, fijadores de la tubulina, inhibidores
6
140 de la topoisomerasa, terapia hormonal), número de ciclo de tratamiento.
8
9
141 Se recopiló el tipo de lesión ungueal: piqueteado, elconixis, onicorrexis, traquioniquia,
10
11
142 líneas de Beau, onicomadesis, onicólisis, onicosquicia, hiperqueratosis subungueal,
13
14
143 exudado subungueal, anoniquia, hapaloniquia, cromoniquia, onicocriptosis, granuloma
15
16
144 piógeno, distrofia, onicomicosis (presencia/ausencia). En los casos con onicomicosis se
18
19
145 recogió también el tipo clínico de onicomicosis (onicomicosis subungueal lateral dista,
20
21
146 onicomicosis distrófica total, onicomicosis blanca superficial, onicomicosis proximal y
23
24
147 onicomicosis mixta) y el agente causal de la onicomicosis (dermatofitos, levaduras y
25
26
148 mohos). Para todas las lesiones ungueales se valoraron los hallazgos dermatoscópico
27
28
149 (estrías longitudinales, hiperqueratosis subungueal, signo de la ruina, terminación distal
30
31
150 irregular, onicólisis de borde regular o irregular, borde eritematoso proximal, mancha
32
33
151 salmón, hemorragias en astilla, hemorragia subungueal, puntos rojos en el hiponiquio,
35
36
152 puntos rojos en los bordes laterales, color de la cromoniquia (multicolor, melanoniquia,
37
38
153 leuconiquia, eritroniquia, xantoniquia...etc.), disposición de la cromoniquia (longitudinal,
40
41
154 distal difuso, proximal difuso, distal lineal, difuso total), signo triangular, triangular inverso,
42
43
155 signo de la aurora boreal, micro Hutchinson, signo de Hutchinson, pseudo-Hutchinson.
44
45
156 Además, se constató el momento de su aparición (**el número de** ciclo de tratamiento) así
47
48
157 como la sintomatología asociada, tanto previa como durante el tratamiento.
49
50
51
52
53
158
54
55
159 Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 21.0. Se
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
realizaron análisis de las frecuencias de las variables y se realizaron comparaciones de

los parámetros evaluados según el sexo, la edad de los pacientes, la alteración ungueal identificada y el tratamiento quimioterápico recibido.

Resultados:

Se incluyeron 140 pacientes, con una edad mediana de 63 años (34-89), de los cuales 47 (33,6%) eran hombres y 93 (66,4%) mujeres. Los pacientes tenían 17 tipos de neoplasias malignas para las que estaban recibiendo quimioterapia, de las cuales el carcinoma de mama fue el más frecuente (45 pacientes; 32,1%), seguido del cáncer de pulmón (21 pacientes; 15%) y el cáncer de vejiga y colon (13 pacientes; 9,3%, cada uno). (Tabla 1).

Se identificaron alteraciones ungueales en 64 pacientes (45,7%), en la mayoría de los casos (46 pacientes; 72,3%) afectando tanto a las manos como a los pies (Figura 1). Las lesiones predominaron en las mujeres (50 pacientes; 78,1%) frente a los hombres (14 pacientes; 21,8%). **Los pacientes fueron seguidos durante un tiempo mediano de 65 días (rango intercuartílico: 45-75 días).**

Hubo 14 tipos diferentes de alteraciones ungueales. La más frecuente fue la cromoniquia (62,9%) seguida de la onicólisis (25%) (Figura 2). Entre las cromoniquias, las más frecuentes fueron la eritroniquia (36,4%), la leuconiquia (9,3%, aparente en un 7,9% y verdadera en un 1,4%) y la púrpura (7,9%).

Los grupos farmacológicos más relacionados con las alteraciones ungueales fueron los anticuerpos monoclonales, seguidos de los fijadores de la tubulina, los complejos del platino y los antimetabolitos.

Las cromoniquias se relacionaron en mayor medida con los anticuerpos monoclonales, mientras que la onicólisis estuvo más asociada con los fijadores de la tubulina y, en menor medida con los anticuerpos monoclonales (Tabla 2).

En las tablas 3-5 se detalla la presentación clínica, y su relación con la quimioterapia empleada, de cada una de las principales alteraciones ungueales observadas. En Se sospechó una onicomycosis en 8 pacientes de los cuales se aislaron hongos no dermatofitos en 4 casos. En la tabla 6 se plasma la sospecha clínica de onicomycosis, el patrón dermatoscópico identificado, el resultado del cultivo y del estudio histológico del clipping de la uña.

Discusión:

En este trabajo se han descrito las características dermatoscópicas de las alteraciones ungueales de los pacientes que reciben tratamiento oncológico.

La prevalencia de alteraciones ungueales observada es similar a la descrita en otros estudios. Así, Pavey et al, observaron cambios en las uñas en un 62,2% de los 53 pacientes examinados (8), mientras que Praveen Kumar et al, describen una prevalencia de un 33,3% en 50 pacientes (9).

El hallazgo más frecuente ha sido la cromoniquia, principalmente la eritroniquia. El tipo de alteración fue diferente según el mecanismo de acción del quimioterápico utilizado.

Además, se identificó una infección por hongos en 4 pacientes.

En cuanto al cambio de coloración, la mayoría de los estudios hacen referencia a la melanoniquia, identificándose en alrededor de un 80% de los pacientes (8-11), dato que contrasta con el 6,4% encontrado en el presente estudio. En esta serie de casos, a diferencia de las previas, se observó que la lesión más frecuente fue la eritroniquia. Cabe destacar que, a diferencia de otros estudios, este trabajo se centró en los hallazgos dermatoscópicos, lo que puede explicar en parte que se haya identificado cambios

209 diferentes a otros estudios, posiblemente por haber identificado eritemas en estadios más
1
210 iniciales que pueden pasar desapercibidos al ojo clínico. Así, mientras Trivedi et al
2
3
4
211 identificó la eritroniquia en el 5,3% de los pacientes, en la serie descrita el porcentaje fue
5
6
212 del 36,4%. Estos autores relacionaron la eritroniquia con el cisplatino. En contraste, en los
7
8
9
213 pacientes de este estudio, la eritroniquia se observó principalmente con los anticuerpos
10
11
214 monoclonales, seguido de los fijadores de la tubulina, los antimetabolitos y los complejos
12
13
215 del platino. Se identificó en la mayoría de los casos tras el primer y segundo ciclo de
14
15
216 tratamiento identificándose diferentes patrones (tabla 3) que dio lugar a una evolución
16
17
217 posterior con los siguientes ciclos hacia la adquisición de unos tonos más violáceos o
18
19
218 púrpura y azulados (imagen 8 y 9), un aumento del tamaño de la lesión y, en algunos
20
21
219 casos, la aparición de una onicólisis, posiblemente secundaria a la inflamación del lecho.
22
23
24
25
26
27

28 Por otro lado, se identificó la leuconiquia, un hallazgo descrito por Praveen Kumar et al en
29
30
31 el 3,2% de los pacientes, principalmente en pacientes tratados con oxaliplatino (9). Trivedi
32
33 et al observaron leuconiquia verdadera en el 2,1% de los pacientes con diferentes
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Los hallazgos observados coinciden con los obtenidos por Praveen et al. que describió la
presencia de una pigmentación difusa en el 16% de los pacientes tratados con taxanos
(9). Estos cambios aparecieron en la mayoría de los casos tras el segundo ciclo de
tratamiento. Los cambios de coloración en este estudio se relacionaron más

232 frecuentemente con los anticuerpos monoclonales, seguidos de los fijadores de la tubulina
1
233 y los complejos del platino.
2
3
4
5
234 Falkson y Schulz en su estudio sobre pacientes tratados con 5 FU observaron una
6
235 melanoniquia en 14 de 64 pacientes (21,8%) (13). En el estudio realizado por Pratt y
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Además, un aumento de hormona adrenocorticotrópica y estimulante de los melanocitos también aumenta la producción de pigmento (15-19).

Además de las cromoniquias, se observaron otras alteraciones como la onicólisis. La mayoría de los estudios coinciden en que los quimioterápicos que con mayor frecuencia producen onicólisis son los taxanos (docetaxel y paclitaxel), debido a un efecto tóxico directo. Sin embargo, también se puede observar onicólisis de leve a moderada con otros agentes quimioterápicos como la capecitabina, etopósido, citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina, cetuximab, erlotinib, lapatinib, ~~lapatinib~~, afatinib, dacomitinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, everolimus, temsirolimus, ibrutinib y vandetanib (21-27).

El mecanismo fisiopatológico de la onicólisis en estos pacientes no está claramente establecido. Podría ser el resultado de un daño citotóxico directo en las células epiteliales del lecho ungueal con epidermólisis y la pérdida secundaria de adhesión de la placa al lecho. También se postula sobre el efecto de la actividad antiangiogénica en el caso de los taxanos. De manera similar, algunos autores han propuesto un mecanismo fototóxico para la fotoonicólisis, pero no se ha confirmado todavía (21, 26, 28, 29). De acuerdo con

256 los datos obtenidos en este trabajo, el eritema del lecho podría ser una forma
1
257 presentación precoz de una futura onicólisis, como se constató en 22 de 46 pacientes con
2
3
4
258 eritema. Además, la forma de onicólisis más frecuente en la población general es la distal.
5
6
259 Sin embargo, en los pacientes tratados con quimioterapia, la inflamación que se produce
7
8
9
260 en el lecho podría generar zonas de despegamiento de la lámina del lecho con una
10
11
261 morfología diferente a la que tiene la población general que no está en tratamiento
12
13
262 oncológico. En este estudio se identificó la presencia de onicólisis en 33 pacientes que
14
15
16
263 corresponden al 25% de todas las alteraciones ungueales aisladas. El grupo de fármacos
17
18
264 más frecuentemente relacionado fue el de los fijadores de la tubulina (paclitaxel y
19
20
21
265 docetaxel), dato que coincide con la bibliografía mencionada anteriormente, seguidos de
22
23
266 los anticuerpos monoclonales, los antimetabolitos y los complejos del platino.
24
25
26

267 Por último, se sospechó una posible onicomycosis en 8 pacientes. En 7 de ellos, de
28
29
30
268 onicomycosis subungueal lateral distal por la presentación clínica y los hallazgos
31
32
33
269 dermatoscópicos identificados y en 1 caso, la sospecha fue de onicomycosis endonix. Tras
34
35
36
270 el resultado del cultivo micológico se confirmó onicomycosis en 4 pacientes (confirmadas
37
38
39
271 con un segundo cultivo), identificándose en todos los casos hongos no dermatofitos. Es
40
41
42
272 posible que la flora aislada sea contaminante, aunque no se descarta que la creación de
43
44
45
273 un espacio entre la lámina y el lecho permita el desarrollo de gérmenes patógenos que
46
47
48
274 puedan contribuir al desarrollo de onicomycosis. Parece razonable sugerir medidas del
49
50
51
275 cuidado de las uñas a los pacientes al inicio del tratamiento oncológico, para controlar la
52
53
54
276 aparición de onicólisis y prevenir la aparición secundaria de onicomycosis.
55
56
57

277 En conclusión, casi de la mitad de los pacientes tratados con quimioterapia tienen
58
59
60
278 alteraciones ungueales, de naturaleza diversa, pero con un predominio de la eritroniquia y
61
62
63
279 la onicólisis, habitualmente afectando tanto a las manos como a los pies. El empleo
64
65

280 creciente de nuevos citostáticos hace necesario el conocimiento de todas las alteraciones
1
281 ungueales, que permita reconocerlas y realizar un tratamiento adecuado que alivie las
2
3
4
282 molestias locales. La dermatoscopia ayuda a identificar las lesiones en un estadio más
5
6
283 temprano y, consecuentemente, instaurar un tratamiento precoz, **lo que puede ser de**
7
8
9
284 **especial interés en el establecimiento de medidas de prevención de infecciones**
10
11
285 **para las onicólisis.** El asesoramiento mejorará el cumplimiento del paciente y puede
12
13
14
286 permitir alcanzar la duración ideal de la administración de quimioterapia, optimizando las
15
16
287 tasas de respuesta evitando interrupciones en el tratamiento.
17
18
19
20
288
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Bibliografía:

1. Sanmartín O, Beato C, Suh-Oh HJ, Aragón I, España A, Majem M, et al. Manejo clínico de los eventos adversos cutáneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:448-459.
2. Piraccini BM, Iorizzo M., Starace M., Tosti A. Drug-induced nail diseases. *Dermatol Clin* 2006; 24: 387-91
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
4. Minisini AM, Tosti A., Sobrero AF et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 2003; 14: 333-7.
5. Pavithran K., Doval DC Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol* 2002; 146: 709-10.
6. Abou Mourad Y., Matta_Muallem M., Shamseddine A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J* 2003 ; 9: 15.
7. Wasner G., Hilpert F., Baron R., Pfisterer J. Nail changes secondary to docetaxel. *Lancet* 2001; 357: 910.
8. Pavey RA, Kambil SM, Bhat RM. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:434.
9. Praveen Kumar S, Shyam Prasad AL, Sumanthy TK, Reddy RV. Nail changes in patients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Res Dermatol* 2017;3:49-54.
10. De Berker DAR, Baran R. Disorders of nails. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rooks Textbook of Dermatology*. 9th ed. Wiley-Blackwell; 2010. p. 65.9-30
11. Trivedi M, Mehta RD, Kumar HS, Ghiya BC, Soni P, Meena MK, et al. Nail changes caused by chemotherapy among cancer patients: A cross-sectional study of Northwest Rajasthan. *Indian Dermatol Online J* 2020;11:953-8

12. Chang C, Beutler BD, Cohen PR. Polydactylous transverse erythronychia: Report of a patient with multiple horizontal red bands affecting the fingernails. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:255-62
13. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 1962;74:229-36.
14. Pratt CB, Shanks EC. Hyperpigmentation of nails from doxorubicin. *JAMA* 1974;228:460.
15. Dasanu CA, Alexandrescu DT, Wiernik PH. Recognizing nail and skin changes associated with chemotherapy. *Resident and Staff Physician* 2006. p. 52.
16. Dasanu CA, Vaillant JG, Alexandrescu DT. Distinct patterns of chromonychia, Beau's lines and melanoderma seen with vincristine, adriamycin, dexamethasone for multiple myeloma. *Dermatol Online J* 2006;12:10.
17. Gupta A, Parakh A, Dubey AP. Chemotherapy induced nail changes. *Indian J Dermatol* 2008;53:204-5.
18. Issaivanan M, Khairkar PH. Doxorubicin induced melanonychia. *Indian Pediatr* 2003;40:1094-5.
19. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:143-55.
20. Chapman S, Cohen PR. Transverse leukonychia in patients receiving cancer chemotherapy. *South Med J* 1997;90:395-8.
21. Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandes M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatology*. 2016;26(5):427-43
22. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4424-9.

23. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, et al. Taxane-induced nail changes: Incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*. 2003;14(2):333–7.
24. Gilbar P, Hain A, Peereboom Veta-Marie VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15(3):143–55.
25. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. *Cancer*. 2000;88(10):2367–71.
26. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(4):787–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.019>
27. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanooy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(4):e181–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71133-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71133-7)
28. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* [Internet]. 2013;31(5):618–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.013>
29. Fotoonycholysis: Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. *Cancer*. 2000;88(10):2367–71.

357 Pies de figura

1
358
3
4

359 Figura 1. Gráfico de la proporción de casos según la localización de las uñas afectadas.

6
360
8
9

361 Figura 2. Ejemplos de alteraciones ungueales encontradas en la muestra estudiada.

10
362
11
12

363 Imagen 1. Eritroniquia con distribución globular. Imagen 2. Eritroniquia, línea de Beau y pigmentación difusa. Imagen 3. Eritroniquia con distribución globular. Imagen 4. Evolución del

15
364
16
17

365 eritema globular en un paciente tras dos meses de tratamiento quimioterápico. Se aprecia aumento del área púrpura y onicólisis. Imagen 5. Lúnula roja. Imagen 6. Eritema

18
366
19
20
21

367 perilunular. Imagen 7. Dilataciones capilares en el lecho ungueal. Imagen 8. Eritema con distribución lineal longitudinal (eritroniquia longitudinal). Imagen 9. **Eritema difuso proximal del lecho.** imagen 10. **Eritema difuso distal del lecho.**

24
368
25
26
27

28
29
30
31

32
33
34
35

36
37
38
39

40
41
42
43

44
45
46
47

48
49
50
51

52
53
54
55

56
57
58
59

60
61
62
63

64
65

Tabla 1. Frecuencia de la localización del tumor.

Carcinoma	Frecuencia	Porcentaje
Mama	45	32,1
Colon	2	1,4
Ovario	7	5,0
Vejiga	13	9,3
Melanoma	3	2,1
Renal	2	1,4
Colon	13	9,3
Gástrico	4	2,9
Páncreas	9	6,4
Endometrio	1	0,7
Cérvix	4	2,9
Cabeza y cuello	6	4,3
Pulmón	21	15,0
Linfoma no Hodking	3	2,1
Sarcoma de partes blandas	2	1,4
Esófago	1	0,7
Próstata	4	2,9
Total	140	100

Tabla 2. Frecuencia de los cambios ungueales más frecuentes causados por quimioterapia.

Alteración ungueal	N de pacientes	Porcentaje	Grupo farmacológico relacionado
<i>Eritroniquia</i>	46	36,4%	Anticuerpos monoclonales (n=17) Fijadores de la tubulina (n= 15) Antimetabolitos (n=13) Complejos del Platino (n=12) Antibióticos (n=4) Inhibidores de la topoisomerasa (n= 4) Alquilantes (n=2)
<i>Otras cromoniquias (leuconiquia, melanoniquia y púrpura)</i>	35	23,6% Leuconiquia 9,3% Púrpura 7,9% Melanoniquia 6,4% Xantoniquia 2,9%	Anticuerpos monoclonales (n=13) Fijadores de la tubulina (n= 12) Complejos del Platino (n=9) Antimetabolitos (n=7) Inhibidores de la topoisomerasa (n= 4) Corticoides (n=2) Antibióticos (n=1) Inmunoterapia (n=1)
<i>Onicólisis</i>	33	25%	Fijadores de la tubulina (n= 14) Anticuerpos monoclonales (n=11) Antimetabolitos (n=8) Complejos del Platino (n=7) Antibióticos (n=3) Alquilantes (n=2) Inhibidores de la topoisomerasa (n= 1) Corticoides (n=1)

Tabla 3. Número de pacientes que desarrollaron eritroniquia con los diferentes protocolos de quimioterapia.

Protocolo quimioterapia	Inicio lesiones	Número de pacientes (n = 46)	Porcentaje	Tipo de eritroniquia (patrón dermatoscópico)
<i>Paclitaxel (n=7)</i> <i>Bevacizumab (n=3)</i> <i>Carboplatino+Paclitaxel (n=3)</i> <i>Irinotecan (n=2)</i> <i>Capecitabina. (n=2)</i> <i>Rituximab + Vincristina (n=2)</i> <i>Nivolumab (n=2)</i> <i>Trastuzumab + Paclitaxel (n=2)</i> <i>Cemiplimab (n=1)</i> <i>Oxaliplatino (n=2)</i> <i>Gemcitabina (n=1)</i> <i>Pembrolizumab (n=1)</i> <i>Pemetrexed (n=1)</i> <i>Enfortumab (n=1)</i> <i>Atezolizumab (n=1)</i> <i>Cisplatino (n=1)</i> <i>Folinato Calcico + 5FU (n=1)</i>	Ciclo 1 y/o 3 Ciclos 1 y 6 Ciclo 1 y 2 Ciclo 3 Ciclo 2 Ciclo 3 Ciclo 2 y 10 Ciclo 1 y 2 Ciclo 3 Ciclo 2 Ciclo 1 y 4 Ciclo 3 Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 5 Ciclo 2 Ciclo 2	35	76%	Eritema difuso (imagen 7)
<i>Paclitaxel. (n=2)</i>	Ciclo 2	2	4,3%	Eritema perilunular o lunular (imagen 3 y 4)
<i>Doxorrubicina (n=1)</i> <i>Cisplatino (n=1)</i>	Ciclo 2 Ciclo 2	2	4,3%	Dilataciones capilares (imagen 5)
<i>Trastuzumab (n=1)</i> <i>Paclitaxel (n=2)</i> <i>Folinato Calcico + 5FU (n=1)</i> <i>Carboplatino (n=1)</i>	Ciclo 2 Ciclo 1 Ciclo 2 Ciclo 1	5	10,8%	Eritema lineal (imagen 6)
<i>Cetuximab (n=1)</i> <i>Docetaxel (n=1)</i>	Ciclo 4 Ciclo 2	2	4,3%	Eritema globular (Imagen 1 y 2)

Tabla 4. Frecuencia de la presentación de otras cromoniquias con los diferentes protocolos de quimioterapia.

Protocolo quimioterapia	Inicio lesiones	Pacientes con cambios de la coloración (n=35)	Porcentaje	Tipo de cambio de coloración
<i>Aflibercept + Irinotecan (n =1)</i> <i>Bevacizumab (n =2)</i> <i>Paclitaxel + Dexametasona (n=2)</i> <i>Trastuzumab + Paclitaxel (n =2)</i> <i>Doxorrubicina (n =1)</i> <i>Nivolumab (n=1)</i>	Ciclo 2 Ciclo 1 y 6 Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 3	9	69,2%	Melanoniquia
<i>Paclitaxel (n= 1)</i> <i>Cabacitaxel (n=1)</i> <i>Cetuximab + Irinotecan (n=2)</i> <i>Oxaliplatino + 5 FU (n=1)</i> <i>Cisplatino (n=2)</i> <i>Carboplatino + Gemcitabina (n=1)</i> <i>Irinotecan + 5 FU (n=2)</i> <i>Pembrolizumab (n=1)</i>	Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 3 Ciclo 4 Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 3 Ciclo 3 y 5	11	84,6%	Leuconiquia aparente
<i>Enfortumab (n=1)</i> <i>Nivolumab (n=1)</i> <i>Carboplatino + paclitaxel (n=1)</i>	Ciclo 5 Ciclo 10 Ciclo 2	3	23%	Leuconiquia verdadera
<i>Paclitaxel (n=2)</i> <i>Doxorrubicina (n=1)</i> <i>Cemiplimab (n=1)</i> <i>Trastuzumab (n=4)</i> <i>Rituximab + Vincristina (n=1)</i> <i>Cetuximab (n=3)</i>	Ciclo 1 y 2 Ciclo 2 Ciclo 3 Ciclo 2 Ciclo 3 Ciclo 4	12	92,3%	Pigmentación difusa (púrpura)

Tabla 5. Número de pacientes que desarrollaron onicólisis con los diferentes protocolos de quimioterapia.

Protocolo quimioterapia	Inicio lesiones	Pacientes con onicólisis (n =33)	Porcentaje	Tipo de onicólisis (patrón dermatoscópico)
<i>Cisplatino (n=3)</i> <i>Carboplatino (n=3)</i> <i>Gembitabina (n=1)</i> <i>Capecitabina (n=1)</i> <i>Bebavizumab (n=1)</i> <i>Paclitaxel (n=11)</i> <i>Polatuzumab + Rituxumab (n=1)</i> <i>Trastuzumab(n=4)</i>	Ciclo 2 Ciclo 2 Ciclo 6 Ciclo 1 Ciclo 6 Ciclo 1 y 3 Ciclo 6 Ciclo 2 y 7	25	75,7%	Onicólisis borde regular
<i>Paclitaxel (n=2)</i> <i>Cemiplimab (n=1)</i> <i>Cetuxmab (n=1)</i> <i>Doxorrubicina + Ciclofosfamida (n=2)</i> <i>Docetaxel (n=1)</i> <i>Oxailplatino(n=1)</i>	Ciclo 1 Ciclo 3 Ciclo 4 Ciclo 1 y 2 Ciclo 2 Ciclo 6 Ciclo 1	8	24,3%	Onicólisis borde irregular

Tabla 6. Características de los pacientes con sospecha de onicomycosis (n=8).

Protocolo quimioterapia	Sospecha clínica onicomycosis	Patrón dermatoscópico	Resultado cultivo	Resultado biopsia
<i>Nivolumab</i>	OSLD	Onicólisis de borde irregular Xantoniquia Eritema del lecho	Negativo	Negativo
<i>Paclitaxel</i>	OSLD	Onicólisis de borde irregular Xantoniquia	Negativo	Positivo
<i>Gemcitabina</i>	OSLD	Onicólisis de borde regular Hiperqueratosis subungueal	Negativo	Negativo
<i>Docetaxel</i>	OSLD	Onicólisis de borde irregular Eritema del lecho	Fusarium spp	Negativo
<i>Oxaliplatino + Bevacizumab</i>	OSLD	Onicólisis de borde irregular	Aspergillus Terreus	Negativo
<i>Cisplatino+ Pemetrexed</i>	Endonix	Xantoniquia	Aspergillus Versicolor	Negativo
<i>Trastuzumab + Paclitaxel</i>	OSLD	Onicólisis de borde regular y eritematoso Signo de la ruina	Negativo	Positivo
<i>Rituximab + Vincristina</i>	OSLD	Onicólisis de borde irregular Signo de la ruina	Fusarium spp	Negativo
<i>OSLD: Onicomycosis subungueal lateral distal</i>				

Figura 1

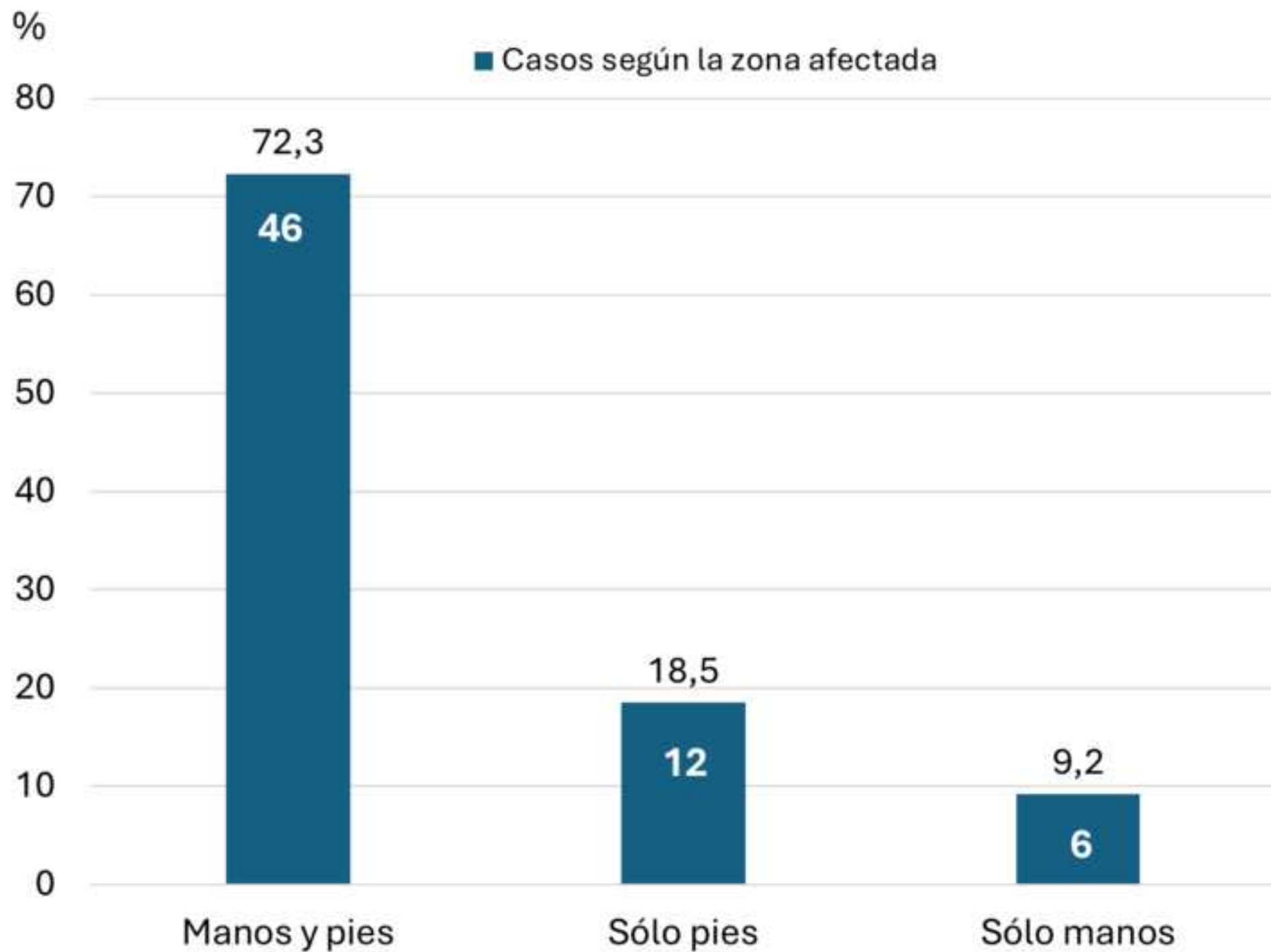


Figura 2

