

Reacción cutánea mano-pie (HFSR)

Texto de varios autores



Algunos sencillos consejos para tratar la Reacción cutánea mano-pie (HFSR) que produce sudent y stivarga

Sunitinib y regorafenib son drogas llamadas “multi-objetivo”, inhiben más de una diana molecular; de hecho, son inhibidores de proteína quinasas, inhibidores de factores responsables de crecimiento, inhibidores de la proliferación celular y de la angiogénesis.

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a

partir de otro existente y fisiológicamente es muy importante, porque el proceso está implicado por ejemplo en la regeneración del tejido normal y en la curación de heridas. En condiciones normales, ayuda a mantener la integridad del organismo y, cuando se desarrolla un tumor, este usa de la angiogénesis para asegurarse su crecimiento. Por lo tanto las drogas como sunitinib y regorafenib, que bloquean el proceso de angiogénesis, son sustancias que previenen el crecimiento de tumores, pero al mismo tiempo, también reducen la capacidad reparación de las células de la piel y el normal funcionamiento de los pequeños capilares que llevan la sangre a la piel. Esta falta de circulación cutánea es la causa que provoca el *síndrome mano-pie*, típico efecto secundario de sunitinib y regorafenib, que generalmente aparece dentro de los *primeros 45 días de la iniciación del tratamiento con estos fármacos*. Este síndrome se caracteriza por una formación inicial de ampollas dolorosas que tienden luego a evolucionar hacia hiperqueratosis como callos; el fenómeno afecta a las palmas de las manos y plantas de los pies.



Aunque no existen tratamientos específicos, aquí hay algunos consejos prácticos:

- Tome este medicamento por la noche para que la concentración plasmática de fármaco que se alcance durante la noche, limitando la aparición de molestias;
- Utilizar las plantillas acolchonadas en los zapatos para reducir la presión en los pies;
- Evitar los zapatos apretados;
- Masajear suavemente sus pies con cremas de cortisona o ricas en vitamina A y alto porcentaje de urea (por lo menos 10%) para ayudar mantener su piel suave, reduciendo el estado inflamatorio;
- Evitar los baños y duchas muy calientes;

- Evitar actividades como levantar pesas o tomar largos paseos, para reducir el riesgo de formación de ampollas;
- Utilice guantes y calcetines de algodón para prevenir lesiones y mantener las palmas de las manos y las plantas de los pies secos;
- Elevar los pies tanto como sea posible durante el día;

También es importante informar de estos efectos a su médico urgentemente, pues una evaluación clínica durante los primeros síntomas se asegura que éstos se detectan a tiempo, sin tener que llegar a la discontinuación de la droga. [Les recuerdo la comunicación de efectos adversos es importante](#); para que se pueda tomar las medidas adecuadas para reducir el impacto en la vida diaria.

Autora

Doctora **Anna Laurenti**, asesora de la Asociación italiana de pacientes de GIST:

<http://www.gistonline.it/>





Recopilación de artículos y experiencias sobre la reacción cutánea mano-pie (HFSR) y su tratamiento

Uno de los problemas más comunes y que más problemas nos causa a los pacientes con GIST, es el efecto secundario de TKI,s (sutent, nexavar, stivarga) conocido como síndrome mano-pie (HFS), también conocido como reacción cutánea mano-pie (HFSR).

En este artículo recopilamos todo lo que hemos publicado hasta ahora en nuestra Web (<http://www.gistespaña.es/>) y en nuestro Bolg.

1.-

Fuente: <https://liferaftgroup.org/>

Aunque las terapias dirigidas contra el cáncer generalmente se considera que tienen menos efectos secundarios que la quimioterapia tradicional, la necesidad de tomar estos medicamentos durante largos períodos de tiempo (en muchos casos de forma indefinida), presenta nuevos desafíos.

Algunas quimioterapias causan toxicidad cutánea. Uno de los más problemáticos es un efecto secundario conocido como **síndrome mano-pie (HFS)**, también conocido como **reacción cutánea mano-pie (HFSR)**. El síndrome mano-pie es raro con Glivec, pero bastante común con Sutent (segunda línea de tratamiento aprobado para GIST), Stivarga (aprobado como tercera línea de tratamiento para GIST) y con Nexavar (a veces se usa para tratar GIST como “uso compasivo” o en los ensayos clínicos). Se estima que hasta un 30% de los pacientes tratados con Nexavar (sorafenib) o Sutent (sunitinib) experimentará HFS, cuando se tienen en cuenta todos los niveles de gravedad. Con Stivarga (regorafenib), las tasas de HFS eran hasta del 67% en los ensayos clínicos cuando se tienen en cuenta todos los niveles de gravedad.

¿Por qué se produce?:

Las causas del HFS no se entienden claramente. Se han propuesto varias teorías:

- *Fuga del fármaco de los pequeños vasos sanguíneos a las extremidades.*
- *Los medicamentos que inhiben el VEGF y vías de señalización PDGFR. Algunos de los nuevos medicamentos contra el cáncer están diseñados para inhibir el crecimiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre (alimento y oxígeno) al tumor (s). Estos medicamentos también pueden causar la interrupción / daños en los pequeños vasos sanguíneos en el tejido normal, tales como los pies, posibilitando las fugas. Sutent, Nexavar, Stivarga y otros fármacos que se dirigen a estas vías pueden causar HFS, aunque algunos más que otros.*
- *Las actividades que aumentan el riesgo de rotura de estos pequeños vasos sanguíneos pueden aumentar el riesgo y la severidad de HFS.*
- *La inflamación también puede estar implicada en este proceso.*
- *También se ha sugerido que Sutent, Nexavar, y Stivarga causan directamente algún daño a tejidos de la piel.*

Gestión:

- Examinar la piel de todo el cuerpo, haciendo énfasis en palmas y plantas, antes del inicio de un TKI asociado con HFS.
- Considere un procedimiento para quitar áreas hiperqueratoicas preexistentes (engrosamientos de la piel) o callosidades que puedan predisponer al HFS.
- Aplicar cremas hidratantes a las manos y los pies todos los días a partir del día 1 del tratamiento tópico.
- Un tratamiento para adelgazar la piel puede ser utilizado (queratolíticos), tales como la urea al 20% – 40%, o ácido salicílico 6% puede estar indicado. Estos pueden hacer que la capa externa de la piel se desprenda.
- El HFS se produce al principio del tratamiento (primeras 2-4 semanas) en la mayoría de los pacientes. Evitar traumatismos y aumentar el descanso durante este período. Consulte a su médico / enfermera acerca del HFS, especialmente al principio del tratamiento conTKI.
- Monitorear los cambios en la piel, tales como la sensibilidad, el enrojecimiento o la hinchazón.
- Reducir la exposición de las manos y los pies al agua caliente, ya sea a través de baños y duchas como de lavavajillas, ya que se cree que

aumenta los síntomas. Algunos pacientes sienten alivio con agua fría.

- Mantenga sus pies limpios y secos, NO permita que sus pies se estén empapados de sudor.

-

Cosas que se deben evitar:

- La exposición al calor como saunas o sol directo.
- El uso de calzado constrictivo. Use ropa suelta.
- Fricción excesiva de la piel al aplicar lociones, masajes durante las tareas cotidianas.
- Evitar ejercicios intensos o actividades que pongan tensión excesiva en los pies y las manos, sobre todo durante el primer mes. Su médico puede tratar el HFS basado en un grado de toxicidad de la piel. Esto puede incluir una modificación de la dosis o tratamiento de apoyo.
- La consulta con un dermatólogo a veces puede ser útil.



2.-

Fuente:

<http://www.ensemblecontrelegist.com/> (asociación francesa de pacientes de GIST)

SÍNDROME DE MANOS / PIES EN ZONAS DE PRESIÓN O APOYO

Muy frecuentes (más de 1 paciente sobre 10)

Fármacos afectados

sutent, nexavar, regorafenib

¿Es necesario consultar? si, en caso de dolores

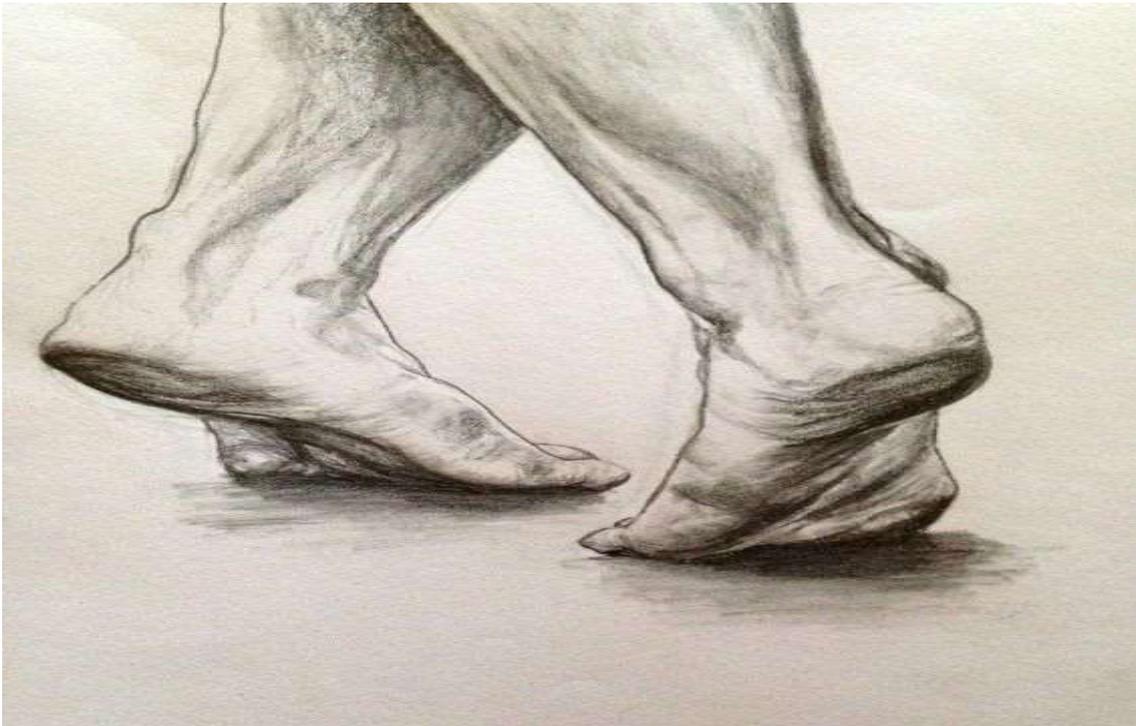
¿Qué hacer?

- **Aseo dos veces al día con pain surgras ó geles de ducha dermatológicos sin jabón.**
- **Baños tibios.**
- **Use zapatos anchos sin tacón (evite los sintéticos o de plástico).**
- **Use plantillas absorbentes a base de gel o espuma.**
- **Use medias o calcetines de algodón.**
- **Evite permanecer de pie y dar marchas largas.**
- **Evite las actividades que conlleven a una fricción o presión repetida en la piel (bricolaje, jardinería...).**
- **Aplique cremas emolientes (Dexeryl ®, Cold Cream ®...) que**

contengan urea 10% (10% Eucerin...).

• *Corticosteroides y queratolíticos (que contengan ácido salicílico y urea concentrada).*

Consulte con su medico



3.-

Fuente: <http://www.oncolink.org>

Guía para el Paciente sobre el Síndrome de la Mano y Pie

¿Cuál es el Síndrome de Mano y Pie (HFS, por sus siglas en ingles)?

El HFS es una reacción de la piel que aparece en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies como resultado de ciertos agentes de la quimioterapia. Puede también ser referido como eritema acral, eritema plantar palmar (PPE, por sus siglas en ingles), o reacción

de Burgdorf. Las drogas de la quimioterapia sabidas de causar el HFS incluyen: capecitabine (Xeloda®), fluorouracil (5-FU), doxorubicin liposómico (Doxil®), doxorubicin (Adriamycin®), cytarabine (Ara-c®), hydroxyurea (Hydrea®), sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), Stivarga® (regorafenib).

El HFS puede comenzar como una sensación de hormigueo o entumecimiento en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies, que progresa a la hinchazón, rojez, el pelar de la piel, y sensibilidad o dolor. Si no hay cambio en el tratamiento, las manos y/o los pies pueden ampollarse (y pueden entonces infectarse), llegando a ser muy doloroso e interfiriendo con las actividades diarias. Es muy importante notificar a su doctor a la primera muestra del HFS.

La mayoría de los pacientes que desarrollan el HFS lo hacen dentro de las primeras semanas de la terapia, pero también puede suceder después de estar recibiendo la medicación durante muchos meses.

¿Qué causa el HFS?

Nadie sabe de seguro, pero hay algunas teorías. La teoría más aceptada es que los pequeños vasos sanguíneos pequeños en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies se rompen debido al uso, presión, o temperatura creciente, causando una reacción inflamatoria y posiblemente dejando escapar la droga en la zona.

Muchas de las estrategias o de los tratamientos sugeridos para la prevención del HFS se basan en esta teoría.

¿Cómo puedo prevenir el HFS?

Desdichadamente, no hay nada garantizado para prevenir el HFS. La llave es darse cuenta a tiempo y ajustar la dosis de la medicación para evitar que se empeore o suceda otra vez.

Es importante entender que varios estudios han demostrado que la reducción de la dosis de la quimioterapia para tratar el HFS no reduce la eficacia del tratamiento.

Algunos consejos para ayudar a prevenir el HFS incluyen:

- Evite la ropa ajustada (calcetines, medias) o los zapatos apretados. Use los zapatos flojos, cómodos para salir y chancletas o zapatillas para estar en casa.
- Evite las actividades que froten la piel o apliquen presión en las palmas de las manos o las plantas de los pies una semana después del tratamiento (o tan a menudo como sea posible si usted está recibiendo una medicación diaria). Cualquier actividad que aplique presión en las palmas de las manos o las plantas de los pies debe ser evitada, algunos ejemplos incluye: lavarse vigorosamente, correr, saltar, trabajar en el jardín o con herramientas (es decir, pala, destornillador, martillo) o cortar los alimentos.

- Aplique una crema hidratante a sus manos y pies frecuentemente, pero suavemente para evitar frotar la piel demasiado ásperamente. Intente aplicar una cantidad abundante de crema hidratante antes de dormir y use un par de guantes o de calcetines flojos al acostarse para promover la absorción de la loción. Algunas cremas hidratantes recomendadas son Bag Balm, Udderly Smooth Cream, Eucerin y Aveeno. Evite cualquier loción o crema que contenga perfumes, alcohol o glicerina.
- Evite el agua caliente, sauna, un baño caliente o una ducha caliente. Utilice agua tibia para ducharse o bañarse.
- Evite la exposición al sol pues su piel son muy sensible al sol mientras que está recibiendo el tratamiento. ¡Recuerde, usted recibe exposición al sol solo por sentarse enfrente de una ventana soleada! Use factor de protección contra el sol de 30 o más alto o camisas de mangas largas y pantalones largos diariamente.

¿Si desarrollo el HFS, qué se puede hacer?

El primer paso más importante es notificar a su doctor rápidamente si usted nota algún hormigueo, adormecimiento, rojez, peladura de la piel, hinchazón, o dolor. Su doctor puede parar el tratamiento por un período corto para permitir que la piel se cure, pero en muchos casos, la reducción de la dosis es suficiente para permitir que la piel se cure. La reducción de la dosis o parar temporalmente la terapia es la única

cosa demostrada para curar el HFS, pero algunas otras estrategias pueden ayudarle a lidiar con el malestar o a ayudar al HFS para curarse más rápidamente.

- ***Poner las manos y/o los pies en agua fría o aplicarse paquetes de hielo puede frenar el dolor y la sensibilidad. No mantenga sus manos y pies en el frío por más de 15-20 minutos seguidos.***
- ***Continúe utilizando lociones o cremas hidratantes a menudo, pero aplíquelas suavemente.***
- ***Elevar las manos o los pies puede ayudar a disminuir la hinchazón.***
- ***Algunos doctores utilizan la vitamina B6 (50 a 150 miligramos por día) para ayudar más rápidamente a la cura. Hable con su doctor antes de tomar cualquiera vitamina.***
- ***Un calmante para el dolor, por ejemplo paracetamol, puede ayudar con el malestar. Hable con su doctor antes de tomar cualquier medicamento.***
- ***Si usted desarrolla ampollas, no las rompa pueden infectarse.***
- ***Si usted desarrolla fiebre, vea a su doctor rápidamente.***
- ***Lo más importante: ¡Notifique a su doctor tan pronto como usted note cualquier síntoma del HFS!***
No “espere a ver” si los síntomas mejoran por sí mismos.

Texto íntegro y

original: <http://www.oncolink.org/coping/article.cfm?aid=643&id=384&c=1501>



4.-

Fuente: Servicio de Farmacia Hospital La Fé. Valencia. <http://ufpelafe.blogspot.com.es/>

Síndrome mano-pie

A raíz de una serie de consultas de pacientes que han acudido a nuestra unidad preguntando sobre el manejo del síndrome mano pie, hemos creído interesante hacer una entrada en el blog sobre este tema.

El síndrome mano-pie, también denominado eritrodisestesia palmoplantar, es un efecto secundario de algunos medicamentos

oncológicos. Este síndrome se identifica por la aparición de enrojecimiento, hinchazón y dolor principalmente en las palmas de las manos o las plantas de los pies. Aunque es menos frecuente, el síndrome mano-pie a veces se produce en otras áreas de la piel, como las rodillas y los codos. Se trata de un efecto adverso molesto, que puede ser doloroso y afectar a la vida cotidiana.

Algunos medicamentos tienen mayores probabilidades de causar síndrome mano-pie. Entre estos se encuentran Capecitabina (Xeloda[®]), Sunitinib (Sutent[®]), Sorafenib (Nexavar[®]) o Pazopanib (Votrient[®])

Causas

La aparición de este síndrome se debe a que estos medicamentos pueden filtrarse a través de los capilares (pequeños vasos sanguíneos) principalmente de las manos y los pies, afectando al crecimiento de las células de la piel y pudiendo dañar los tejidos de estas zonas.

Síntomas

Este síndrome no siempre aparece al iniciar estos tratamientos y su gravedad varía de unos pacientes a otros. Generalmente su aparición es mayor durante las primeras seis semanas de tratamiento con sorafenib, sunitinib y pazopanib. No obstante, con otros medicamentos puede aparecer tras dos o tres meses de tratamiento.

En los casos leves a moderados de este síndrome pueden observarse en las palmas de las manos o las plantas de los pies la aparición de enrojecimiento (parecido a una quemadura solar), sarpullido, hinchazón, sensación de cosquilleo o ardor, aumento de sensibilidad al tacto, tirantez de la piel o adormecimiento. En casos más graves se puede manifestar como agrietamiento de la piel o descamación, ampollas, úlceras o llagas en la pie, dolor intenso, incluso, dificultad para caminar o usar las manos.

Control y prevención

Existen maneras de prevenir su aparición, controlar los síntomas y evitar que empeore. Estos consejos pueden ser útiles:

-

- Aplicar con delicadeza cremas hidratantes para el cuidado de la piel a fin de mantener las manos hidratadas. Evite frotar o masajear las manos y los pies con lociones, esto puede generar fricción.
- Limitar la exposición de las manos y los pies al agua caliente cuando lave los platos o se bañe.
- Tomar duchas o baños con agua fría. Evitar frotar la piel con la toalla.
- Refrescarse las manos y los pies con bolsas de hielo o compresas frías (toallas húmedas).

- Evitar la exposición a fuentes de calor, incluidas saunas, quedarse al sol o sentarse frente a una ventana por donde entra el sol.
- Evitar actividades que generan fuerza o fricción innecesarias en las manos o los pies durante las primeras seis semanas de tratamiento, como correr, hacer ejercicios aeróbicos y practicar deportes con raqueta.
- Evitar el contacto con sustancias químicas abrasivas utilizadas en jabones para la ropa o productos de limpieza para el hogar.
- Evitar usar herramientas o utensilios domésticos que requieran ejercer presión con la mano contra una superficie dura, como herramientas de jardín, cuchillos y destornilladores.
- Elevar las manos y los pies cuando permanezca sentado o acostado.
- Usar calzado y ropa holgados y bien ventilados.

Tratamiento

Una vez que han aparecido las manifestaciones de este síndrome puede ser de ayuda la aplicación de cremas de corticoides como clobetasol o fluocinonida. Además cremas humectantes o exfoliantes con urea, ácido salicílico o anestésicos tópicos como lidocaína 2% también pueden aliviar los síntomas. En el caso de presentar dolor intenso y que no se alivia con estos tratamientos, pueden emplearse analgésicos orales como ibuprofeno, naproxeno o paracetamol.

En el caso de que aparezca algún síntoma, se debe consultar al médico para que valore prescribir estos u otros tratamientos. Además en casos más graves el médico puede suspender temporalmente el medicamento que lo produce o bien reducir la dosis de los mismos hasta que se alivien los síntomas.



5.-

Documento elaborado por la doctora **Lori Williams, MSN, PhD.** Profesora Asistente, Síntoma Investigación CAO. Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center deHouston, Texas.

Efectos en la piel de manos y pies

Numerosos estudios documentan que los efectos en la piel de manos y pies son algunos de los motivos más frecuentes de alteraciones de las dosis.

Este efecto adverso se ha informado en el 13,5 y el 25% de los pacientes con GIST en tratamiento con sunitinib. Sin embargo, es extremadamente raro en los pacientes que recibieron imatinib.

Los síntomas se producen con el tratamiento repetido con sunitinib y dentro de las 2 a 4 semanas de cuando se empieza a administrar el fármaco.

A diferencia de la reacción clásica de la piel de manos y pies (Figuras **2 y 3**) asociadas con la quimioterapia, ***la eritrodisestesia palmar-plantar (EPP)*** inducida por los TKI está más localizada y es hiperqueratótica.

Esta reacción puede estar relacionada con la aparición de pequeños traumas repetidos en las manos y los pies debido a la actividad de los inhibidores VEGFR y PDGFR de sunitinib.



Figura 2. Síndrome mano-pie en la mano, palmar, como resultado del tratamiento con TKI. También llamado eritrodisestesia palmar-plantar o eritema acral.



Figura 3. Síndrome de manos y pies en las plantas de los pies, como resultado del tratamiento con TKI. También llamado eritrodisestesia palmar-plantar o eritema acral.

Gestión.

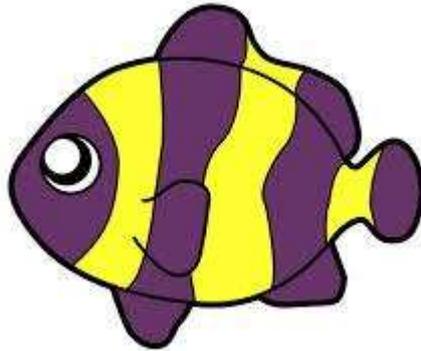
Como es el caso otros efectos secundarios, la piedra angular del tratamiento del síndrome mano-pie sigue siendo la educación del paciente, la identificación temprana de los síntomas, y la gestión proactiva para evitar la progresión grave y debilitante. En la educación del paciente, las enfermeras desempeñan un papel vital, aconsejar a los pacientes sobre la duración prevista y la naturaleza de los síntomas o síndrome asociados.

Una suspensión de 2 semanas del fármaco tiende a facilitar una rápida mejora de los síntomas de la reacción cutánea mano-pie. El paciente también puede beneficiarse de una pronta remisión a un podólogo, incluso antes de iniciar el tratamiento con sunitinib.

Sin embargo, la gestión de la reacción cutánea mano-pie es empírica, y la interrupción de la terapia es el enfoque aceptado. Estos principios se aplican:

- ***Cuando una reacción cutánea mano-pie es dolorosa e interfiere con las actividades diarias, la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis pueden ser necesarios hasta que los síntomas disminuyen al grado 1.***
- ***Los analgésicos pueden ser apropiados para mejorar el dolor. Las temperaturas extremas deben ser evitadas; los pacientes***

deben ser advertidos sobre el uso de plantillas de absorción de la presión y zapatos cómodos.



Erupción de la piel

Afecta a un tercio de los pacientes con GIST que reciben imatinib y al 15% de los que reciben sunitinib, erupciones en la piel también se encuentra entre los efectos adversos más frecuentes.

Existe una relación lineal entre la incidencia de este efecto secundario y la dosis crecientes de imatinib; el 46,6% de los pacientes tratados con 800 mg / día desarrollan erupción.

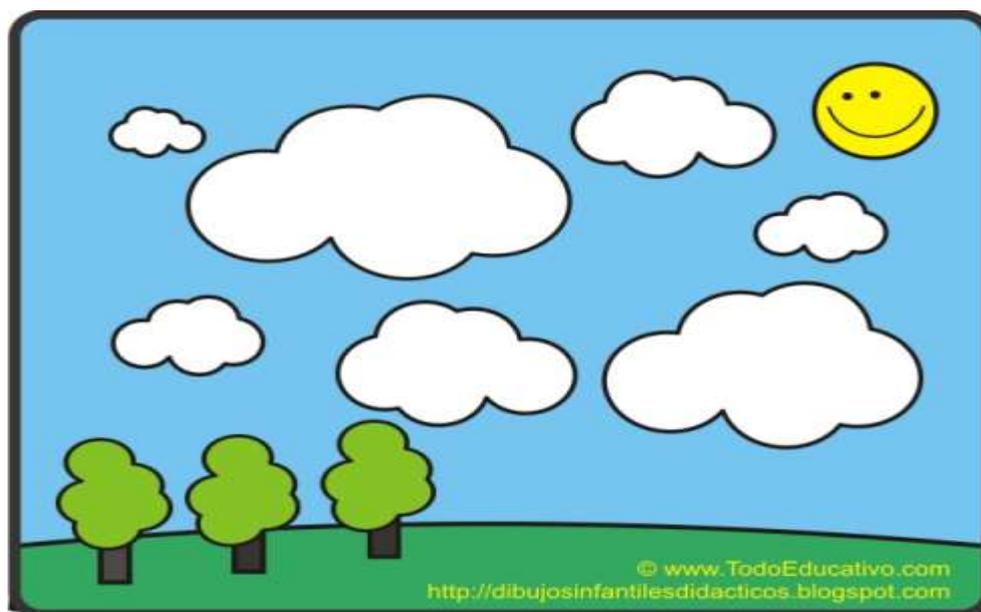
Los pacientes tratados con imatinib comúnmente presentan lesiones eritematosas y maculopapulares, que aparecen durante las primeras semanas de tratamiento; los antebrazos son un sitio frecuente de la erupción.

Se estima que el 16% de los pacientes que recibieron sunitinib puede desarrollar piel seca. Sunitinib causa pápulas foliculares inflamatorias en la cara y / o el tronco.

Gestión.

Las opciones son las siguientes: lociones tópicas para la piel áspera y antihistamínicos; lociones tópicas, o esteroides tópicos para los pacientes con reacciones leves a moderadas de la piel con imatinib.

Las interrupciones en el tratamiento o reducciones de dosis para los casos más graves son apropiadas, así como la iniciación de tratamiento con esteroides sistémicos (prednisona 1 mg / kg, la erupción mejora a 20 mg / día), momento en el que el imatinib puede ser reintroducido



6.-

REACCIÓN CUTÁNEA MANO-PIÉ (HFSR) de Regorafenib (Stivarga)

Datos de los ensayos clínicos publicados en este blog:

<https://colectivogist.wordpress.com/regorafenib-para-gist-el-acceso-temprano-al-nuevo-farmaco/>

Stivarga provocó un aumento de la incidencia de la reacción cutánea mano-pie (HFSR) (también conocido como eritrodisestesia palmo-plantar [EPP]) y erupción cutánea severa, requiriendo frecuentemente modificación de la dosis. La incidencia global fue de 45% y 67% con Stivarga vs 7% y 12% con el placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastático y GIST, respectivamente. La incidencia de grado 3 HFSR (17% vs 0% en el cáncer colorrectal metastático y el 22% frente al 0% en GIST), rash Grado 3 (6% frente a <1% en el cáncer colorrectal metastático y un 7% frente al 0% en GIST), las reacciones adversas graves de eritema multiforme (0,2% frente a 0% en el cáncer colorrectal metastático), y el síndrome de Stevens-Johnson (0,2% frente a 0% en el cáncer colorrectal metastático) fue mayor en los pacientes tratados con Stivarga. Necrólisis epidérmica tóxica se produjo en 0,17% de los 1.200 pacientes tratados con Stivarga en todos los ensayos clínicos. Suspender Stivarga, reducir la dosis, o interrumpir de forma

permanente en función de la gravedad y la persistencia de la toxicidad dermatológica.

Gestión de los efectos adversos

La experiencia clínica ha demostrado que ciertos efectos secundarios asociados con regorafenib, sobre todo el síndrome de mano-pié (**HFSR**), erupciones en la piel, y la hipertensión, también están asociados con otros TKIs. 18. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el desarrollo de estas toxicidades no están bien comprendidos. 18 ha sido sugirió que HFSR puede ser un efecto indirecto de la inhibición combinada de VEGFR y PDGFR. 19 La inhibición de estos receptores podría potencialmente interferir con los mecanismos de reparación vasculares, que resulta en el **HFSR** en las zonas de alta presión que están expuestos a trauma subclínica. 19 En cuanto a la hipertensión inducida, se ha propuesto que el aumento de la presión arterial puede ser el resultado de anomalías en la función endotelial debido a la alteración de la angiogénesis. 18 Si bien es necesario un conocimiento más profundo de los mecanismos moleculares que subyacen a estas toxicidades inducidas por TKIs; **recomendaciones sobre cómo gestionar de forma proactiva los eventos adversos durante el curso del**

tratamiento puede ayudar a optimizar el cumplimiento del tratamiento y la adherencia a la terapia.

SÍNDROME DE MANO-PIÉ (HFSR)

El 47% de los pacientes tratados con regorafenib experimentan **HFSR**. El HFSR puede desarrollarse poco después de que un paciente comienza el tratamiento, por lo general dentro de las primeras 2-4 semanas de iniciar el tratamiento. 19 , 20. El **HFSR** se manifiesta generalmente en las superficies de la piel donde hay presión o fricción, y se caracteriza por lesiones hiperqueratósicas localizadas asimétricas rodeadas de zonas eritematosas. Las zonas afectadas se vuelven lesiones escamosas dolorosas que pueden formar ampollas y espesuras, lo que interfiere significativamente con las actividades cotidianas del paciente.

La gestión de **HFSR** debe comenzar con las medidas profilácticas que se describen a continuación. 16

La gestión proactiva de los efectos secundarios debe implementarse antes de desarrollar lesiones en la piel; este enfoque puede reducir la gravedad y acortar la duración de la enfermedad. 16 Antes del tratamiento, los pacientes deben eliminar las callosidades en las manos y los pies. Se recomienda una piedra pómez para callos o una remoción “rough spot” y, cuando esté indicado, una pedicura y / o manicura pueden ser útiles. Para ayudar a prevenir la formación de

callo durante el tratamiento, los pacientes deben evitar los puntos de presión y elementos que rozan, pellizcan, o crean fricción. Los puntos de presión y las áreas sensibles deben protegerse con guantes de algodón / calcetines. Los pacientes deben llevar zapatos bien acolchados, zapatos que le queden bien. Los pies se deben sumergir en agua tibia y sales de Epsom y se deben usar plantilla o plantillas que ayudan a proteger las áreas sensibles de los pies.

Las manos deben estar protegidas con guantes acolchados cuando participan en actividades que puedan irritar o dañar la piel. **Cremas no basadas en urea deben aplicarse para suavizar la piel de las manos y los pies, mientras que las cremas que contienen queratolíticos, urea o ácido salicílico al 6% puede utilizarse con moderación en (hiperqueratósicas) las zonas afectadas.**

Cremas a base de ácido alfa hidroxilado (5% -8%) se pueden aplicar generosamente dos veces al día para exfoliar suavemente la piel callosa. 16

El uso profiláctico de crema a base de urea no es correcto, el uso tópico profiláctico de crema a base de urea se ha demostrado que ayuda a prevenir y / o retrasar la incidencia de HFSR asociado con sorafenib.

Medidas adicionales para reducir al mínimo el riesgo de **HFSR** incluyen evitar el agua caliente al lavar, ducharse y bañarse, y evitar la ropa que frota o irrita la piel.

Si bien estas medidas prácticas se pueden usar para administrar los síntomas de los efectos secundarios de grado 1, la gestión eficaz de los síntomas de grado 2 y grado 3 puede requerir modificaciones de la dosis o interrupciones.

El 32% de los pacientes tratados con Regorafenib tiene síntomas de HFSR durante el ciclo 1, pero sólo el 5% en el ciclo 8 (todos HFSR grado 1).

La incidencia de HFSR sobre ciclos posteriores sugiere que la gestión proactiva de los efectos secundarios puede ser eficaz en reducir la frecuencia y gravedad de esta condición.

Modificación de la dosis retrasarla para HFSR en cualquier momento

Piel Grado de Toxicidad	Aparición	Sugerencia de modificación de la dosis
1: El entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, tumefacción indolora, eritema o molestias en las manos o los pies que no altera las actividades normales del paciente	Cualquier	Mantener el nivel de dosis y considerar la terapia tópica para el alivio sintomático
	Primera	Mantener el nivel de dosis y considerar la terapia tópica para el alivio sintomático, si no mejora en 7 días, ver más abajo
	Segunda (ninguna mejora a los 7 días)	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad se resuelve a grado 0-1; al reanudar la administración del fármaco del estudio, disminuir la dosis en un nivel de dosis (a nivel de la dosis – 1) *
2: eritema doloroso y tumefacción de las manos o los pies y / o incomodidad que afecta a las actividades normales del paciente	Tercera	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad se resuelve a grado 0-1; al reanudar la administración del fármaco del estudio, disminuir la dosis de una dosis adicional (a nivel de la dosis – 2) *†

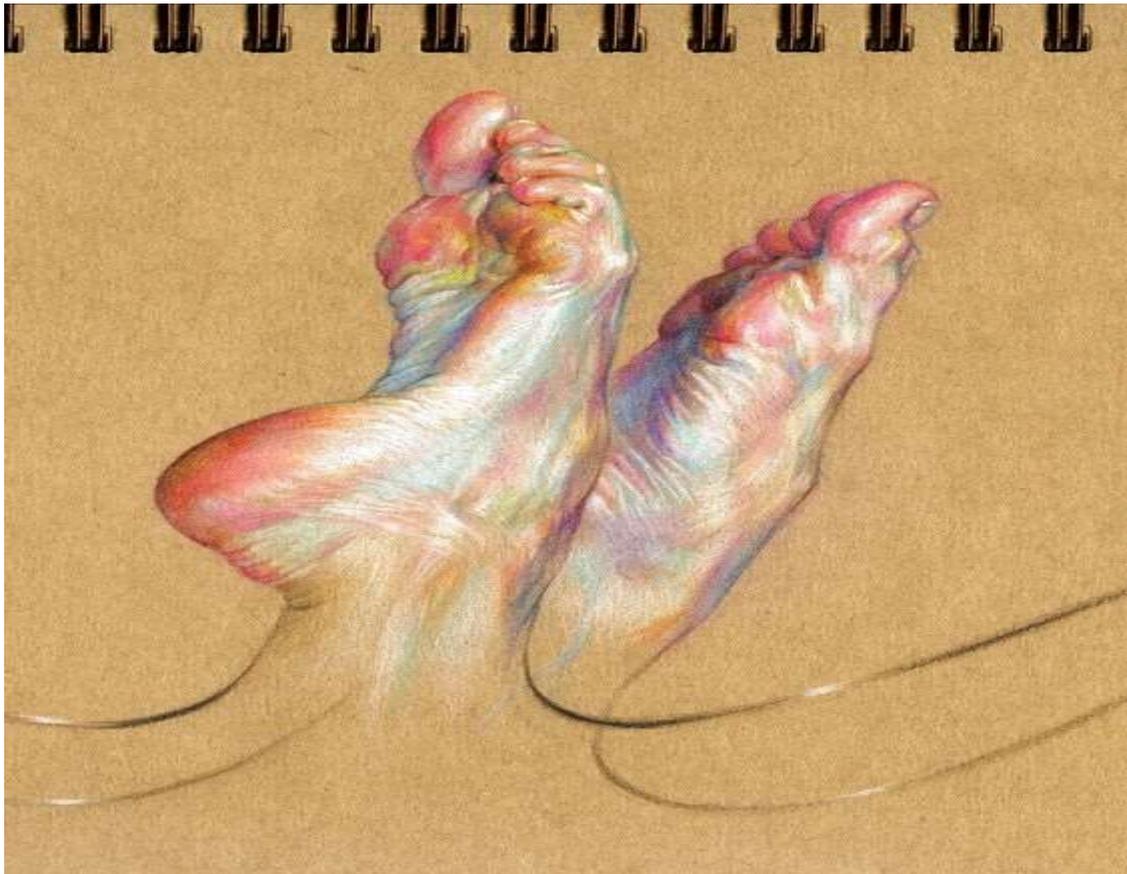
		Interrumpir el tratamiento de forma permanente
	Cuarta	
		Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad se resuelve a grado 0-1; al reanudar la administración del fármaco del estudio, disminuir la dosis en un nivel de dosis (a nivel de la dosis – 1) *
	Primera	
3: descamación húmeda, ulceración, dolor ampollas o severa de las manos o los pies o las graves molestias que provoca el paciente sea incapaz de trabajar o realizar actividades de la vida diaria	Segunda	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad se resuelve a grado 0-1; al reanudar la administración del fármaco del estudio, disminuir la dosis de una dosis adicional (a nivel de la dosis – 2) *†
	Tercera	Suspenda la administración del fármaco permanentemente

NOTA. Para los pacientes que requieren una reducción de la dosis de grado 2 o 3 por sarpullido o HFSR, la dosis del fármaco del estudio podría ser aumentada a la dosis inicial después de un ciclo completo de tratamiento fue administrado con la dosis reducida sin la aparición de sarpullido o HFSR > grado 1.

Abreviatura: HFSR, reacción en manos, pies y piel.

* Si no hay recuperación después de un retraso de 4 semanas, la administración del fármaco del estudio se interrumpió de forma permanente

.† Las reducciones de dosis por debajo del nivel de dosis – 3 no se les permitía, si se requería dosis por debajo del nivel 3, la administración del fármaco del estudio se suspendió.



**LO QUE NOS CUENTAN LOS PACIENTES DE GIST en
el blog**

1/02/2014

Estimados amigos de colectivogist:

Estoy en 37,5 mg al día de sutent desde finales de noviembre.

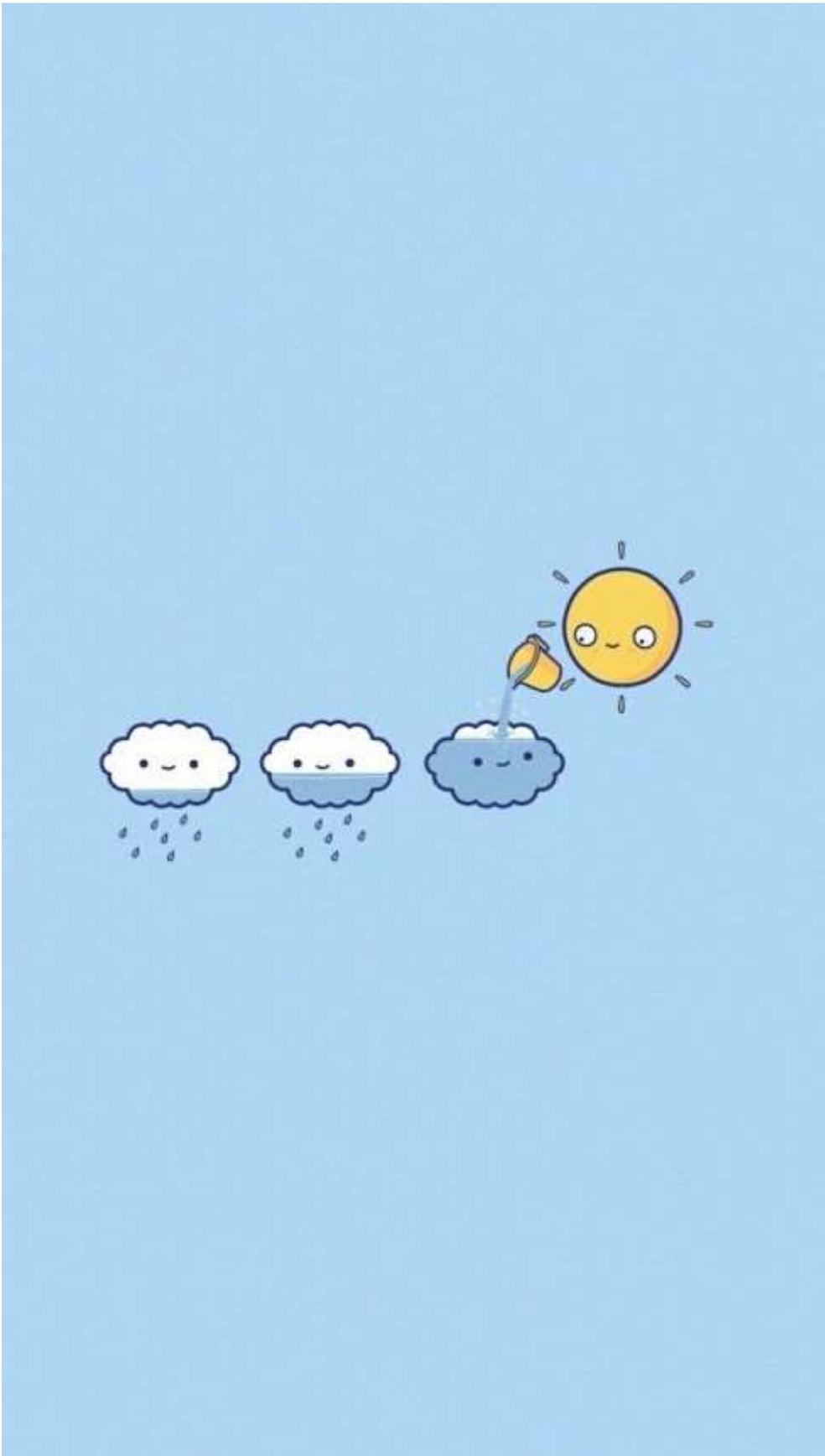
Tengo 52 años. El calor no les va muy bien a mis pies estando en sutent, el frío les va mucho mejor.

Mi oncólogo me ha recomendado una crema de urea al 10%, mientras que mi dermatólogo tenía una opinión diferente, me recomendó una crema sin urea primero (Neutrogena noruega fórmula crema para los pies), y para los puntos doloridos, pomada de betametasona + gentamicina. Estoy siguiendo la receta dermatólogo y me está resultando muy bien.. Utilizo playeros de malla muy ventilados, calcetines delgados y lo más importante, plantillas de gel. Estas plantillas son más eficaces para mí que el tipo de calcetines.

Los otros efectos secundarios son la pérdida del gusto por los alimentos salados, y leves diarreas de vez en cuando. Lo mantengo bajo control con loperamida, y, a veces simeticona. Espero que esta información os puede ayudar. Buena suerte.

Juan Fonseca

Oviedo



Hola Juan,

Yo estoy con sutent 50mg/día (3 semanas y 2 de descanso) desde mayo. Con el síndrome de manos y pies lo pasé mal con el calor, y eso que en Galicia tenemos veranos suaves!. También me recomendaron Neutrógena y me va bien, aunque cuando tenía mucho dolor, en los últimos días, sólo me aliviaba meter los pies en agua bien fría con sal. Además me hice con una planta de Aloe Vera que tengo en la terraza. La corto y restriego el jugo directamente, económico y natural! A veces uso apósitos para ampollas y con todo eso voy tirando.

Últimamente lo me más molesta es el mal sabor de boca que tengo constantemente.

Luego están las nauseas, pero eso ya se lo achaco a mis 2 cirugías de estómago... aun así, han mejorado mucho con respecto a Glivec.

Y contra el cansancio lo mejor es tomarse las cosas con calma.

Mucha suerte y mucho ánimo!!

Carolina.

Carolina Castiñeiras Brandón



el 6/04/ 2014

Estimados amigos:

A ver si me animo y empiezo a escribir que tengo para rato, he salido a dar una vueltita en bici y ha sido eso una muy pequeña vueltita,

cuando hace ni casi un mes andaba todos los días sobre 8 a 10 km a pie ya sé que no es mucho pero lo hacía todo los días además de las cosas en casa, la huerta, cortar hierba en fin prácticamente lo que hacía antes (todo el día sin parar) pero con la **6ª y 7ª caja de Sutent** me están dejando que no puedo hacer casi nada.

Creo que tengo todos los efectos secundarios de Sutent más o menos normales (según mi oncólogo)

Los pies, no puedo andar me doy **Nivea de la caja azul** como 4 veces al día, uso playeras especiales de gel, plantillas de gel y otras veces taconeras de silicona pero es igual, tengo los talones con muchas durezas pero lo malo es que se caen ellas solas no se me hacen heridas pero hasta que no estas duras no puedo poner los pies ni en la cama.

Las manos, la punta de los dedos de la mano se me ha empezado a pelar, pero bueno, crema a todas las horas.

Un frio extremo en casa a 22º y yo con 4 jerseys.

Llevo un mes con **gingivitis** al principio lo empezamos a tratar con antibiotico **Amoxilina 1000** que lo tomaba y me sentaba de pena, luego el dentista me mandó **Fangil** (otro antibiotico) y **Clorhexidina** de Lacer, pues no me hace nada además me ha salido el **hongo de la Candina** que tengo toda la boca hinchada, toda la garganta, incluida traquea hasta el estomago, ahora estoy

tomando 3 cajas de **Fluconazol 100 mg** que parece que por lo menos la garganta y traquea me ha mejorado algo.

He adelgazado 8 Kg y eso que nunca he estado gorda, bueno también es verdad que al dejar de tomar Glivec perdí mucho liquido que tenia retenido. Estoy tomando **vitamina b12-b6-b1** la verdad es que me fuerzo en comer pero con la boca así de mal es imposible, esperemos que mejoré.

También tengo **Decloban 500 para los pies** pero nada, **Aloclair Plus para la boca** y **Bucalsone plus también para la boca** es un spray para calmar el dolor.

También tomo **Fortasec** ya que mis diarreas son constantes pero más o menos la controlo .

Y eso creo que es casi todo, bueno una inestabilidad tremenda en las piernas que he llegado a pensar otra vez en el Ictus que tuve hace unos meses, pero me han asegurado que es otra consecuencia del dichoso Sutent. Por supuesto el cansancio que hay veces que no me deja levantarme de la cama aunque si que me levanto como sea.

Pues eso creo que son mis efectos secundarios pero según el oncólogo los análisis están bien y no tengo problemas ni con el corazón, tiroires, hipertensión etc pues nada, si sigo tan fastidiada me ha propuesto bajar la dosis pero a él le da mucho miedo y a mi más.

Mañana os mandaré alguna foto para el álbum de supervivientes, la foto de arriba es un gran recuerdo de grandes amigos, siento lo de Rafael y me alegra mucho lo de Ana.

Me gustaría saber como lleva **Carolina Castiñeiras** sus efectos secundarios con sutent,

Un abrazo

Maribel Honrado

Plencia-Bilbao

Gist exogástrico desde el año 2001

7 operaciones

glivec 400mg 5,5 años

glivec 800 mg 2,5 años

sutent 37,5 en continuo desde el 2013



Carolina

Hola a tod@s, en especial en esta ocasión a Maribel que es mi “tocalla” en Sutent.

Pues la verdad es que es un momento ideal para mí para hacer valoraciones de cómo me va con el tratamiento ya que, esta semana cumpla 5 años desde que aquel primer GIST me hizo BOOM! en el estómago y entró en mi vida como un elefante en una cacharrería. Casi dos años en los que no recibí tratamiento alguno y luego un segundo GIST en mayo de 2011 con su correspondiente operación. Después de tomar Glivec 400 durante año y medio la cosa no fue bien y me pasaron a Glivec 800...y ahí sí que lo vi todo muuuuy negro: 3 meses en los que apenas comía, náuseas constantes, y episodios de vómitos por los que incluso llegué a estar hospitalizada en varias ocasiones y sondada. No podía moverme sin echarlo todo, apenas podía salir de casa... llegué a pesar 45 kg (12 menos de los míos habituales). Francamente, pensé que no lo contaba. Pero después de todo aquello llegó Sutent, así que ahora que llevo una vida casi normal llevo los efectos secundarios con mucha alegría!!

En primer lugar deciros, o recordaros a los que ya habéis leído alguna vez mis comentarios, que a mí me están dando Sutent de 50mg desde el primer momento pero en vez de 4 semanas y dos de descanso tomo 3 semanas y descanso igual dos. El ciclo estándar de

4 semanas me lo dieron al principio pero cuando la oncóloga me vio las manos me dijo que era una toxicidad demasiado alta para mi y que íbamos a probar con una semana menos. Decir que yo al principio no estaba muy de acuerdo, porque después de 2 trimestres con la enfermedad avanzando estaba dispuesta a cualquier cosa pero desde entonces los resultados están genial (lo que viene a ser sin cambios, vaya, estancado) y además sin anemia.

Los efectos secundarios si es cierto que cada vez se van notando más, en especial el cansancio. La última semana de tratamiento (10 últimos días mas bien) y los 4 o 5 primeros de descanso estoy molida.

El síndrome en manos igual que el cansancio y los pies sólo mal en los meses de verano, cuando aprieta el calor, otra gran ventaja de vivir en el norte!!! Aunque Maribel esa también la tendrá! Estoy con tratamiento para la tiroides que sí que me salió alteradilla en los análisis pero no me da ningún efecto secundario que yo note. El corazón de momento genial. Luego lo típico de calambres, náuseas y diarrea que siempre son al final del tratamiento y se van controlando. Yo siempre digo que tengo la ventaja de que sé cuándo voy a estar “enferma” y así hago planes contando con ello.

La verdad Maribel, es que me ha sorprendido que camines tanto. Yo no soy capaz de caminar ni la mitad en los días que mejor estoy

aunque se lo achaco a que cuando estuve malita perdí mucha masa muscular que no he tenido ocasión de recuperar.

Bueno, y creo que nada más que contar de momento.

Abrazos para tod@s y a seguir bien.

Carolina.

P.D.: si me notáis muy animada y optimista es porque estoy en la segunda semana de descanso y cuando me encuentro bien es cuando de más me vengo arriba y desbordo optimismo



Hola Maribel y Carolina

Yo también estoy en sutent 37,5 mg de forma continua.

¿Cómo se maneja todo los efectos secundarios tales como infección pies, dolor en las articulaciones, etc? En la actualidad, yo simplemente bajo mi dosis a 25 mg cuando me siento demasiado dolor. Cuando me siento mejor, vuelvo a 37,5 mg de dosis vuelva.

Y como os comente en el post anterior, sigo las mismas pautas.

Un abrazo

Juan Fonseca

Oviedo

Lo que os comenté en el post anterior:

Estoy en 37,5 mg al día de sutent desde finales de noviembre.

Tengo 52 años. El calor no les va muy bien a mis pies estando en sutent, el frío les va mucho mejor.

Mi oncólogo me ha recomendado una crema de urea al 10%, mientras que mi dermatólogo tenía una opinión diferente, me recomendó una crema sin urea primero (Neutrogena noruega fórmula crema para los pies), y para los puntos doloridos, pomada de betametasona + gentamicina. Estoy siguiendo la receta dermatólogo y me está resultando muy bien... Utilizo playeros de malla muy ventilada, calcetines delgados y lo más importante, plantillas de gel. Estas plantillas son más eficaces para mí que el tipo de calcetines.

Los otros efectos secundarios son la pérdida del gusto por los alimentos salados, y leves diarreas de vez en cuando. Lo mantengo bajo control con loperamida, y, a veces simeticona.

Espero que esta información os puede ayudar. Buena suerte.

Juan Fonseca

Oviedo



PUBLICADO EL 24/ 12/2013

Buenas tardes, actualmente me encuentro bastante bien los efectos secundarios se han relajado mucho, no sé si será por que el cuerpo se acostumbre al medicamento o será por el cambio de tiempo, en verano estaba fatal dolores por todo el cuerpo, diarreas impresionantes, cansancio extremo, síndrome mano-pie, nauseas, tensión arterial alta. Ahora las diarreas han disminuido muchísimo, un poco a partir de la mitad del ciclo, menos dolores, menos cansancio etc. tomo medicación para la tensión arterial pero solo durante los días del ciclo. Puedo decir que se sobrelleva bastante bien. Hasta ahora ni el tumor ni las metástasis habían reducido pero tampoco habían aumentado que era el propósito según el oncólogo.

*Para paliar los efectos secundarios, lo único que he estado contrarrestando han sido las diarreas, tomando **fortasec** hasta un máximo de 8 capsulas al día. Para el síndrome mano-pie, **crema de manos regeneradora de mercadona**, para la tensión arterial **Enalapril**, todo lo demás sobrellevarlo pensando que es el precio que tenemos que pagar para intentar de superar esta maldita enfermedad. Pero ante todo ser positivos y pensar que podíamos estar peor, vivir el hoy sin pensar en mañana.*

Ricardo

paciente de gist,

extremadura,

1 AÑO en tratamiento con **REGORAFENIB-Stivarga:- **ESTABLE****

A fecha de hoy (21 DE ENERO DE 2015) Ricardo sigue estable en **REGORAFENIB-Stivarga**



Reacción cutánea mano-pie (HFSR) asociado a regorafenib, sunitinib y otros: consejos prácticos sobre el diagnóstico, la prevención y la gestión



Reacción cutánea mano-pie asociado a regorafenib,sunitinib y otros: consejos prácticos sobre el diagnóstico, la prevención y la gestión

ESTE ARTÍCULO SE CENTRA EN la reacción cutánea mano-pie (HFSR) PRODUCIDA POR EL FÁRMACO REGORAFENIB, PERO SUS RECOMENDACIONES SON DE IGUAL AYUDA PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON SUNITINIB.

Expertos autores internacionales, dermatólogos y oncólogos con experiencia en el manejo de las toxicidades de la piel relacionados con el tratamiento de regorafenib, sunitinib y otros que participan en los ensayos clínicos de estos fármacos habitualmente utilizados por los pacientes de GIST, han escrito este artículo para la ayuda de médicos y pacientes en la superación y alivio de estos efectos secundarios.

Autores

1. **F. Ciardiello** 2 ,
2. **ME Lacouture** 3 ,
3. **S. Seguert** 4 y
4. **E. Van Cutsem** 4

+Afiliaciones de los autores



RESUMEN DEL ARTÍCULO

Antecedentes regorafenib es una pequeña molécula inhibidora multicinasa disponible por vía oral con las autorizaciones de comercialización internacionales para su uso en el cáncer colorrectal y tumores del estroma gastrointestinal. En los ensayos clínicos, regorafenib mostró un perfil de efectos adversos consistentes y predecibles, con la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** entre las toxicidades más clínicamente significativas. Este artículo resume las características clínicas de **HFSR** relacionados regorafenib, sunitinib y otros, **y proporciona consejos prácticos sobre la gestión**

HFSR para permitir a los profesionales de la salud a reconocer, prever y gestionar eficazmente los síntomas, permitiendo con ello que los pacientes permanezcan en la terapia activa durante el mayor tiempo posible.

Este artículo se basa en una búsqueda sistemática en la literatura de la base de datos PubMed (utilizando sinónimos de HFSR, regorafenib, y las toxicidades de la piel asociados con terapias dirigidas o quimioterapia citotóxica). Sin embargo, ya que esta búsqueda identificó muy pocos artículos, los autores también utilizan su experiencia clínica como oncólogos y dermatólogos que tratan a pacientes con **HFSR** relacionados con el tratamiento de regorafenib, sunitinib y otros.

Los resultados relacionados con regorafenib y la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** es similar a la observada con otros inhibidores de la multikinasa (por ejemplo sorafenib, **sunitinib**, cabozantinib, axitinib, y pazopanib).

No se han realizado ensayos controlados de tratamiento sintomático de la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** relacionados regorafenib, sunitinib y otros. Por lo tanto, las recomendaciones sobre la prevención y la gestión de la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** relacionados regorafenib o sunitinib, se basan en la opinión de los expertos de los autores (dermatólogos y oncólogos con

experiencia en el manejo de las toxicidades de la piel relacionados con el tratamiento que participan en los ensayos clínicos de regorafenib, sunitinib, etc.)

Conclusiones. Tal como se recomienda en este artículo, modificaciones del tratamiento y medidas de apoyo para prevenir, reducir y administrar la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** puede permitir que los pacientes continúen su tratamiento con regorafenib o sunitinib a la dosis óptima para derivar beneficios del tratamiento.



ESTE ARTÍCULO SE CENTRA EN la reacción cutánea mano-pie (HFSR) PRODUCIDA POR EL FÁRMACO REGORAFENIB, PERO SUS RECOMENDACIONES SON DE IGUAL AYUDA PARA LOS PACIENTES TRATADOS CON SUNITINIB.

Fisiopatológica relacionada con regorafenib y la reacción cutánea mano-pie (HFSR)

Los síntomas que afectan a las manos y los pies después de la iniciación de los diferentes tratamientos anticancerosos sistémicos han sido descritos bajo una variedad de nombres, incluyendo la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)**, **síndrome mano-pie**, **eritrodisestesia palmo-plantar**, **eritema acral**, **eritema tóxico de la quimioterapia**, y **la reacción de Burgdorf**.

Las características de **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** observados con **regorafenib** son similares a los producidos por **sunitinib** y otros.

En la reacción cutánea mano-pie (HFSR) después de una fase prodrómica de la disestesia (descrita como una **sensación de hormigueo** a los pocos días de iniciar el tratamiento), **los pacientes desarrollan zonas dolorosas, bien delimitadas**, eritema asimétrica bilateral y **grandes ampollas** muy cambiantes en hiperqueratosis, callos y zonas similares.

El dolor puede ser desproporcionado en relación con el aspecto clínico de las lesiones. Generalmente, **los síntomas se producen en puntos que están sometidos a presión**, tales como **las palmas de las manos, las plantas de los pies** (especialmente la zona de

los talones y la cabeza del metatarsiano), **los codos y los sitios de amputación**, mientras que es poco probable que se produzcan en la parte dorsal; también pueden desarrollarse en otras áreas de fricción, como las **puntas de los dedos** (por ejemplo, con el uso frecuente de los dispositivos móviles), **a los lados de los pies**, y los **espacios entre los dedos de manos y pies**.

El tiempo transcurrido hasta el evento se analizó en ensayos de fase III de **regorafenib** y confirmaron la experiencia clínica que, como con sorafenib y **sunitinib**, la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** tiende a ocurrir poco después del inicio del tratamiento (la mediana del tiempo hasta la primera aparición suele ser entre los **15 y 20 días** de iniciado el tratamiento).

Con una intervención apropiada, incluyendo reducciones de dosis especificadas previamente descritos en esta revisión, los pacientes en los ensayos clínicos de regorafenib fueron en gran medida capaces de continuar el tratamiento. En la práctica clínica, sin embargo, con una gama más amplia de pacientes que son elegibles para participar en ensayos clínicos, la tasa de interrupción permanente del tratamiento debido a la **reacción cutánea mano-pie**

(HFSR) son a menudo más altos, haciendo hincapié en la necesidad de un reconocimiento óptimo, la prevención y el manejo de este síndrome clínicamente significativo.

impacto de la reacción cutánea mano-pie (HFSR)

Mientras que **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** no se considera que sea un evento que amenaza la vida (aunque el riesgo potencial de la superinfección de la piel dañada no debe ser ignorado), la localización de las lesiones pueden tener un impacto sustancial en los pacientes pues **les impide caminar o llevar a cabo las tareas diarias.**

Las toxicidades cutáneas en general y, en particular la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** han demostrado que disminuye la calidad de vida y ponen en peligro el funcionamiento social de los pacientes que reciben estas terapias dirigidas, como sorafenib y sunitinib. En algunos casos, sobre todo si el paciente no informa de los síntomas lo suficientemente temprano o no hay un plan de manejo adecuado y efectivo en su hospital, existe el riesgo de que **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** puede ser tan severa que el paciente no

puede continuar con la terapia contra el cáncer. Por el contrario, **se ha demostrado que la intervención apropiada y eficaz para gestionar las toxicidades cutáneas pueden mejorar la calidad de vida.**



Prevención y manejo de reacción cutánea mano-pie (HFSR)

Los objetivos del tratamiento de la **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** son reducir el riesgo de desarrollar **HFSR** y para aliviar los síntomas de **HFSR**, para permitir a los pacientes mantener su calidad de vida y continuar recibiendo terapia eficaz contra el cáncer. Aunque ningún estudio ha sido llevado a cabo para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de estar en riesgo de sufrir **reacción cutánea mano-pie (HFSR)** relacionados con regorafenib.

*Antes de iniciar el tratamiento con regorafenib o sunitinib, es importante establecer una línea base con la que comparar los síntomas incipientes. **Los pacientes deben someterse a un examen de todo el cuerpo por un profesional de la salud con experiencia adecuada**, si es factible mediante una evaluación formal de la calidad de vida. **El examen clínico debe prestar especial atención a las manos y los pies para identificar los factores predisponentes, como hiperqueratosis, eczemas, o enfermedad fúngica. Cualquier factor de riesgo identificado debe ser tratado, a ser posible antes de iniciar la terapia regorafenib o sunitinib, por ejemplo, con manicura o pedicura para eliminar la piel hiperqueratósicas o derivación a un podólogo o dermatólogo** (sobre todo para aquellos con comorbilidades, como la diabetes).*

Para los pacientes con evidencia de carga de peso anormal, soporte mecánico, la corrección debe ser considerada.

Los pacientes deben ser advertidos de usar cremas hidratantes libres de alcohol y evitar que el agua caliente (por ejemplo para lavar platos o baños calientes y duchas), ya que el calor puede exacerbar los síntomas.

Los pacientes también deben evitar el calzado constrictivo y reducir la fricción en la piel cuando se aplica la loción, durante

masajes, o en el proceso de las tareas cotidianas, tales como escribir a máquina.

Ejercicio o actividades que ejerzan tensión indebida en las manos y los pies (tales como levantar objetos pesados o largos paseos) se deben evitar, sobre todo durante el primer mes, para reducir el riesgo de formación de ampollas.

Los pacientes deben utilizar plantillas acolchadas en sus zapatos durante todo el tratamiento para reducir la presión en los pies, y se les debe aconsejar el uso de guantes gruesos de algodón y calcetines para evitar lesiones y mantener las palmas y plantas secas.

Una vez que comienzan el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia para detectar signos de reacción cutánea mano-pie (HFSR) incipiente, por ejemplo, durante la primera semana de tratamiento y luego cada 1-2 semanas durante los dos primeros ciclos y cada 4-6 semanas a partir de entonces.

Si se presentan síntomas, el paciente debe ser administrado por un equipo multidisciplinario, como el oncólogo, dermatólogo, podólogo, médico de atención primaria, y la enfermera. Es importante tratar de identificar la causa de los síntomas, descartando otras causas, tales como eritema multiforme, las infecciones por hongos, otros tipos de

reacciones a fármacos, o de persistir neuropatía sensorial después de la quimioterapia citotóxica.

El enfoque de gestión depende de la gravedad de los síntomas. Las opciones incluyen la protección física de la zona afectada y las intervenciones sintomáticas (Tabla 3), así como la consideración de modificaciones del tratamiento (Tabla 4).

Tabla 3.

Recomendaciones y medidas de apoyo para prevenir o controlar la reacción cutánea mano-pie

PROPÓSITO	INTERVENCIÓN	SINCRONIZACIÓN
	<p>Compruebe el estado de las manos y los pies</p> <p>Se sugiere una manicura / pedicura para eliminar la piel hyperqueratotic</p> <p>Se recomienda el uso de piedra pómez y eliminación de callos 'bache'</p>	<p>Antes de iniciar el tratamiento con regorafenib</p>
	<p>Evitar puntos de presión</p> <p>se deben evitar elementos que froten, pellizquen, o creen fricción</p>	<p>Durante el tratamiento</p>
Control de los callos		
Las cremas hidratantes	<p>cremas o ungüentos sin urea</p>	<p>Aplicar generosamente cuando sea necesario, especialmente después de lavarse las manos</p>

PROPÓSITO	INTERVENCIÓN	SINCRONIZACIÓN
cremas queratolíticas	10% a base de urea -40% 5% -10% de ácido salicílico	Utilice con moderación y sólo en las áreas afectadas (hiperqueratósicas)
Control de dolor	analgésicos tópicos, por ejemplo lidocaína al 2% -4%	Según sea necesario
Gestión síntomas de grado 2-3 síntomas	Los corticosteroides tópicos, por ejemplo, de clobetasol 0,05% Evita esteroides sistémicos	Dos veces al día
Amortiguación / protección de áreas sensibles	Use calcetines / guantes para cubrir las áreas humedecidas Llevar calzado bien acolchado Use cojines o insertos de plantilla (por ejemplo, silicio, gel) Sumerge el pié en agua tibia con sales de Epsom	

Tabla 4.

Modificaciones de la dosis de regorafenib para gestionar la reacción cutánea mano-pie como se indica en los protocolos de ensayos clínicos de fase III

REACCIÓN SEGUN EL GRADO	MANO-PIE OCURRENCIA	DOSIS DE ^A	SUGERIDA DE MODIFICACIÓN
Grado 1: entumecimiento, disestesia, hormigueo, dolor, eritema,	1: entumecimiento, parestesia, hinchazón sin molestias en	De vez en cuando	Mantener el nivel de dosis e instituir medidas de soporte inmediatas para el alivio sintomático

REACCIÓN SEGUN EL GRADO	MANO-PIE OCURRENCIA	DOSIS DE ^A	SUGERIDA DE MODIFICACIÓN
las manos o los pies que no interrumpa las actividades normales del paciente			Considere la posibilidad de disminuir la dosis en una sola dosis e instituir medidas de soporte inmediatas. Si no hay mejoría, interrumpir la terapia por un mínimo de 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva al grado 0-1 ^b
	aparición por primera vez		
	No hay mejoría dentro de los 7 días o segunda aparición		Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad de grado 0-1. Al reanudar el tratamiento, tratar al menor nivel de dosis ^b
Grado 2: eritema doloroso e hinchazón de las manos o los pies y / o malestar que afecta a las actividades normales del paciente	Aparición por tercera vez		Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad de grado 0-1. Al reanudar el tratamiento, disminuir un nivel la dosis ^{b, c}
	Aparición por cuarta vez		interrumpir el tratamiento
	aparición por primera vez		Instituir medidas de soporte inmediatas. Interrumpir la terapia por un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad sea de grado 0-1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis un nivel ^b
Grado 3: descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas, o dolor severo de las manos o los pies, o molestia grave que hace que el paciente sea incapaz de trabajar o realizar actividades de la vida diaria	Aparición por segunda vez		Instituir medidas de soporte inmediatas. Interrumpir la terapia por un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad sea de grado 0-1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis un nivel ^{b, c}

REACCIÓN SEGUN EL GRADO	MANO-PIE OCURRENCIA	DOSIS DE ^A	SUGERIDA DE MODIFICACIÓN
----------------------------	------------------------	--------------------------	--------------------------

Aparición por tercera vez Interrumpir el tratamiento de forma permanente

- ^a Nivel de dosis 0 (dosis estándar) = 160 mg por vía oral una vez al día (4 x 40 mg comprimidos de regorafenib); nivel de dosis -1 = 120 mg por vía oral una vez al día (3 comprimidos x 40 mg); -2 nivel de dosis = 80 mg por vía oral una vez al día (2 x 40 mg comprimidos). Un enfoque más conservador modificación de la dosis, si está indicado médicamente, es aceptable.
- ^b Si vuelve a toxicidad grado 0-1 después de la reducción de la dosis, se permite la dosis nueva escalada a discreción del investigador.
- ^c Los pacientes que requieren más de dos reducciones de la dosis (es decir, <80 mg) debe suspenderse el tratamiento del protocolo.

FIGURA 1



Figura 1.

Palmar-plantar síndrome de eritrodisestesia, los grados 1-3, de acuerdo con los Criterios de Terminología Nacional Cancer Institute:

Grado 1: entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, hinchazón sin dolor, eritema, o molestias en las manos o los pies que no altera las actividades normales del paciente.

Grado 2: eritema doloroso e hinchazón de las manos o los pies y / o malestar que afecta a las actividades instrumentales de la paciente de la vida diaria.

Grado 3: descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas, o dolor severo de las manos o los pies, o molestia grave que hace que el paciente sea incapaz de trabajar o realizar actividades de cuidado de la vida diaria.



RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN EL GRADO DE MANIFESTACIÓN

Grado 1 HFSR se caracteriza por cambios en la piel mínimos o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema, o hiperqueratosis) sin dolor. Los profesionales sanitarios deben reforzar la educación del paciente sobre los síntomas de la prevención y medidas de apoyo tales como el control de las zonas de hiperqueratosis y utilización de cremas hidratantes. Los pacientes deben ser advertidos de evitar el agua caliente y utilizar cremas emolientes con frecuencia para mantener la humedad y evitar la pérdida de la integridad cutánea. Si la enfermedad está presente en un sitio inesperado, se deben identificar las zonas, tales como los cordones de los zapatos frotando en el tobillo, etc,. Los **Queratolíticos**, tales como urea al 10% -40% o ácido salicílico al 5% -10%, puede estar indicados para lesiones hiperqueratósicas, mientras que los analgésicos tópicos (por ejemplo, gel de lidocaína) pueden ayudar a aliviar el dolor.

Lesiones que rezumen pueden ser tratadas con baños que contienen un antiséptico, como permanganato de potasio, gluconato de clorhexidina, o lejía diluida.

Los pacientes deben ser advertidos de usar guantes de algodón y calcetines, incluso durante la noche, para evitar una lesión mayor, ayudar a retener la humedad, y para aumentar la penetración de los medicamentos de uso tópico. La dosis de regorafenib no necesita ser modificada en este nivel de toxicidad (ver Tabla 4). Se recomienda 2 semanas de seguimiento en la clínica, **se debe prestar especial atención a las palmas de las manos y plantas de los pies**. Los pacientes con síntomas de la piel que persisten a pesar de las recomendaciones anteriores deben ser remitidos a un dermatólogo.

Grado 2 HFSR se manifiesta con cambios dolorosos en la piel (por ejemplo, descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) y limita las actividades instrumentales de la vida diaria. El objetivo de la gestión es el control de hiperqueratosis, de las áreas callosas, hidratar la piel y aliviar las molestias.

El tratamiento debe ser como para el grado 1 de toxicidad (incluyendo cremas que contienen urea o ácido salicílico para áreas hiperqueratósicas y analgésicos tópicos para el dolor), **con la adición de clobetasol 0,05% pomada o espuma dos veces al día para las áreas eritematosas**. Los pacientes deben ser evaluados por el riesgo de sangrado y la función renal antes de tomar analgésicos sistémicos (por ejemplo, antiinflamatorios no

esteroides, opioides, o agonistas de GABA como la gabapentina o pregabalina) .

Si es necesario, la dosis de tratamiento puede reducirse en un nivel durante un mínimo de 7 días (máximo 28 días), hasta que el HFSR alcanza el grado 1 ó 0, momento en el cual los pacientes pueden reanudar el tratamiento a la dosis inicial completa. Si los síntomas se repiten a la reexposición a regorafenib, la interrupción del tratamiento durante al menos otros 7 días se puede considerar, con el fármaco reintroducido a una dosis reducida a partir de entonces (véase la Tabla 4 para las recomendaciones completas sobre las modificaciones del tratamiento regorafenib).

Grado 3 HFSR es el grado más severo, que involucra cambios dolorosos en la piel (por ejemplo, descamación, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) limitando las actividades de cuidado de la vida diaria.

El objetivo de la gestión es reducir los síntomas y prevenir un mayor impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes deben tener un tratamiento sintomático, como se indica para los grados 1 y 2, con el tratamiento regorafenib interrumpido por un mínimo de 7 días (máximo 28 días) hasta que el HFSR alcanza el grado 1 ó 0; regorafenib entonces debe reanudarse con una dosis inferior a la dosis previa (ver Tabla 4).

Si la toxicidad no se repite, puede que sea posible volver a escalar de nuevo a la dosis diaria de partida completa. Sin embargo, si HFSR se repite en la re-exposición a regorafenib, puede necesitar ser interrumpido de nuevo por al menos otros 7 días y reintroducido en una dosis más reducida (mínimo 80 mg / día) o interrumpida de forma permanente si las medidas de apoyo y modificaciones de tratamiento hacen el tratamiento no controla los síntomas (ver Tabla 4).

Las medidas de apoyo adicionales incluyen los corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos. Tras el control de un episodio agudo de eritema (con o sin ampollas), los pacientes pueden desarrollar hiperqueratosis. En estos casos, las cremas tópicas queratolíticos se pueden utilizar, que contengan 10% – 40% de urea -40% y 5%-10 % de ácido salicílico . Además, los agentes antiproliferativos tales como tazaroteno al 0,1% pueden ser de beneficio.



Educación del paciente

Como regorafenib es un agente oral, los pacientes suelen tomar cada dosis en su casa, en lugar de bajo la supervisión directa de un profesional de la salud. Por tanto, es fundamental que los pacientes sean educados sobre el riesgo de **HFSR** y puedan identificar los síntomas a tiempo, para que puedan tomar las medidas adecuadas para reducir el impacto en su vida diaria. Las enfermeras deben jugar un papel clave en asegurar que los pacientes comprenden la información que se les da.

Los pacientes deben estar seguros de que **HFSR** no es una razón para discontinuar regorafenib si se gestiona temprano y proactivamente. El equipo de salud debe tener cuidado para explicar la razón de las modificaciones del tratamiento (es decir, que hay una necesidad de encontrar un equilibrio entre la tolerabilidad y la dosis más efectiva).

Se debe fomentar la comunicación frecuente entre los pacientes y los profesionales de la salud durante la primera semana de tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (por ejemplo cada 1-2 semanas durante los dos primeros ciclos) se asegura de que los síntomas se detectan en la etapa más temprana posible.

Conclusiones

El inhibidor regorafenib multikinasa ha demostrado su eficacia en cuanto a la prolongación de la supervivencia global y libre de progresión y está indicado para su uso en pacientes con cáncer colorrectal avanzado o GIST.

Pruebas de los ensayos clínicos y la experiencia del mundo real indica que hay un alto riesgo de que los pacientes experimentarán **HFSR**. Sin embargo, este evento adverso

potencialmente problemático no tiene por qué evitar que los pacientes que reciben tratamiento eficaz contra el cáncer con regorafenib, siempre y cuando los profesionales sanitarios y los pacientes comprendan el riesgo, tomen las medidas preventivas adecuadas, reconozcan los primeros síntomas, y tomen las medidas de apoyo necesarias.

Las recomendaciones se basan en la experiencia empírica probada y en las opiniones de expertos de los autores, en la ausencia de ensayos clínicos aleatorios de tratamientos sintomáticos específicos.

Texto completo y original:

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2015/07/04/annonc.mdv244.full>



Evolución de las estrategias para la gestión de la reacción cutánea mano-pie (HFSR) asociada con la quinasa multidiaria Sorafenib y sunitinib.Documento de expertos, Dr. Lacouture y otros:

Pincha:

<http://www.xn--qistespaas6a.es/Docs/EFECTOS%20SECUNDARIOS%20DE%20SUTENT%20SOBRE%20LA%20PIEL-documento%20de%20especialistas.pdf>

texto integro y original :

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2008/09/08/theoncologist.2008-0131.full.pdf+html>



ENTREVISTA con el Dr. Lacouture.

El Dr. Lacouture. es un dermatólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad Northwestern, y que trata a los pacientes como director del Programa de “cuidado de cáncer de la piel y colabora con distintas asociaciones de pacientes de Gist de EEUU.

pincha:

<http://www.xn--gistespaas6a.es/Docs/EFEKTOS%20SECUNDARIOS%20GLIVEC%20y%20SUTENT%20sobre%20la%20piel-%20entrevista%20a%20un%20especialista.pdf>

Texto íntegro y original:

<http://www.gistsupport.org/ask-the-professional/skin-related-side-effects-of-sunitinib.php>

Informa



“punto de encuentro y de información de los pacientes de gist”