

Revisión de Temas

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

Verónica Molina Vélez

RESUMEN

Los diferentes agentes de la quimioterapia son utilizados para el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas, la leucemia, los tumores sólidos y algunas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente.

Las complicaciones mucocutáneas se ven comúnmente en asociación con la administración de estos medicamentos. Aunque estas complicaciones rara vez amenazan la vida, sí pueden causar trastornos emocionales en los pacientes, como la presencia de alopecia, la hiperpigmentación o la morbilidad ocasionada por la estomatitis. Ocasionalmente pueden producir toxicidad sistémica. El propósito de esta revisión es discutir estas reacciones mucocutáneas, que son relativamente específicas para varios agentes quimioterapéuticos. Además, se describen al final los efectos secundarios de la radioterapia.

Palabras clave: quimioterapia, radioterapia, reacciones mucocutáneas.

INTRODUCCIÓN

Si bien es cierto que las reacciones a la quimioterapia no amenazan la vida, sí pueden causar una gran morbilidad y un trastorno psicológico significativo, por lo cual merecen atención especial.

Es importante, además, diferenciarlas de las infecciones resultantes por la inmunosupresión, de los síndromes paraneoplásicos, de la enfermedad injerto vs huésped, de la deficiencia nutricional, de las malignidades cutáneas y de las metástasis. La quimioterapia ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento de diferentes neoplasias como las leucemias, los linfomas, las enfer-

medades mediadas inmunológicamente como el lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar y la artritis reumatoidea, entre otras.¹ Existen 5 grupos de agentes utilizados en la quimioterapia:

Agentes alquilantes: son medicamentos que actúan en las fases no específicas del ciclo celular, haciendo más susceptibles a las células proliferativas. Rompen la doble cadena del DNA en la división celular, y hacen parte de varias combinaciones para el tratamiento de linfomas, leucemias crónicas y ciertos tumores sólidos. En este grupo se encuentran: la ciclofosfamida, el clorambucil, la mecloretamina, el melfalán, el busulfán, la dacarbazina y la carmustina.

Antimetabolitos: inhiben la biosíntesis de los ácidos nucleicos y se usan básicamente como antineoplásicos. A este grupo pertenecen el metotrexato, el 5-fluorouracilo, la citarabina y el edatrexato.

Antibióticos: son productos naturales de varias cadenas del estreptomices. Se unen al DNA inhibiendo su síntesis, y también la del RNA. Son la bleomicina, la actinomicina D, la doxorubicina y el mitomicin C.

Alcaloides derivados de la vinca: derivados de plantas, interrumpen la división celular en la metafase, interfiriendo con la función de los microtúbulos. Son la vincristina, la vinblastina y el vinorelbina.

Verónica Molina Vélez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Clínica Universitaria Bolivariana, teléfax: 4415900, calle 78B #72-A-109, Medellín, Colombia.

E-mail: ramiroalvarez@tutopia.com

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

Enzimas: interfieren con diferentes fases del ciclo celular; son derivados de la E.coli, entre ellos está la L-asparaginasa.

Otros medicamentos son: la procarbazona, la hidroxíurea, el cisplatino, el etopósido, entre otros.²

A continuación se describen las diferentes reacciones mucocutáneas para estos agentes, algunas específicas de ellos. Se agrupan de acuerdo con su patogénesis o patrón morfológico; por último, se mencionan las complicaciones cutáneas a la radioterapia.

REACCIONES CITOTÓXICAS

Los medicamentos antineoplásicos tienen su mayor efecto tóxico en las células que se dividen rápidamente, como sucede en las de la superficie mucocutánea, y así son el principal blanco para estos agentes. Ellos no seleccionan lo anormal de lo normal. Las estructuras más susceptibles son el pelo, las uñas y las mucosas.

Clínicamente se manifiestan como una estomatitis, y ocurren en el 40% de los pacientes³. Las drogas que más la producen son: la bleomicina, la doxorubicina, el 5-fluorouracilo y el metotrexato (Figura 1). Generalmente se

presenta a los 4 días de iniciarse el medicamento, depende de la dosis y de la frecuencia de administración, aunque también hay reacciones idiosincrásicas. Los síntomas iniciales son dolor y sensación de quemadura; se observa eritema, edema, vesículas y ocasionalmente úlceras y ampollas hemorrágicas. Es importante saber que estas manifestaciones se pueden repetir si se da de nuevo el medicamento, y pueden ser tan severas que obliguen a su suspensión. La estomatitis se puede infectar con facilidad por bacterias gram (-) y, por la inmunosupresión, no tener signos claros de inflamación; por esto se deben ordenar cultivos de esputo y sangre que ayuden en el diagnóstico. Los principales factores de riesgo para la estomatitis son la mala higiene oral, las alteraciones preexistentes de la mucosa oral y los pacientes <20 años, por tener el índice mitótico celular aumentado. En el tratamiento se recomienda: una higiene oral adecuada, enjuagues con solución salina, bicarbonato de sodio o peróxido de hidrógeno. Como medidas preventivas se ha utilizado la clorhexidina, el sucralfate y el allopurinol, entre otros.³

Las células del folículo que se encuentran en anágeno constituyen la población celular más proliferante del organismo, por esto, la alopecia es el efecto adverso más común de la quimioterapia. Ésta puede ser debida a efluvium anágeno que es el más común, debido a la suspensión abrupta de la actividad mitótica en las células de la matriz,



Figura 1. Estomatitis por quimioterapia con metotrexato.

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

o por efluvium telógeno donde algunos folículos entran prematuramente en fase de reposo. Igualmente, puede existir un efluvium telógeno secundario por enfermedad aguda, fiebre alta, desnutrición o estrés emocional. Las drogas más implicadas son: la bleomicina, la ciclofosfamida, la doxorubicina, el 5-fluorouracilo, la hidroxíurea, la mecloretamina, el metotrexato, la vinblastina y la vincristina. Cuando la pérdida se da en anágeno, se presenta súbitamente en 7-10 días del inicio del medicamento y se hace más notorio en 1-2 meses. No sólo se afecta el cuero cabelludo sino también las cejas, las pestañas y las axilas. El efluvium es dosis dependiente y usualmente reversible, con recrecimiento al terminar la quimioterapia. El cabello crece regularmente 1 cm por mes, con textura y color diferentes. Todas las medidas existentes no previenen completamente la caída del cabello. La hipotermia y el uso de torniquetes en el cuero cabelludo disminuyen la cantidad de la droga que llega a los folículos pilosos por vasoconstricción. Esto se puede realizar antes, durante o inmediatamente después de la infusión. Se ha utilizado más con la doxorubicina, con mejorías parciales.⁴ La hipotermia y los torniquetes están contraindicados en malignidades hematológicas y con riesgo de metástasis cerebrales o al cuero cabelludo. El minoxidil al 2% se ha encontrado ineficiente en la prevención de la caída del cabello, pero puede tener alguna utilidad en disminuir la duración de la alopecia.

Las líneas de Beau reflejan la reducción en la actividad mitótica en la matriz de la uña; es el análogo del efluvium anágeno del pelo. Los medicamentos que las pueden producir son: la ciclofosfamida, la bleomicina, la doxorubicina, el 5-fluorouracilo y la hidroxíurea.⁵ Se presentan como hundimientos transversales en la lámina ungueal, los cuales aparecen una semana después de la aplicación de la droga, se van desplazando distalmente y desaparecen a los 6 meses. Las líneas de Muehrcke, originalmente descritas en la hipoalbuminemia, se describen como líneas horizontales hipopigmentadas que también pueden verse como reacciones a la quimioterapia.⁵

Otra reacción citotóxica son las ampollas que ocurren en piel normal y en áreas de presión de pacientes que han recibido altas dosis de metotrexato. No se conoce su mecanismo de acción, pero se cree que son análogas a las úlceras formadas en la mucosa oral por inhibición de la mitosis.⁶

REACCIONES POR INJURIA LOCAL

La flebitis es una reacción irritativa que ocurre al ponerse en contacto la droga con el tejido, sin ocurrir necrosis como tal. Se presenta como una flebitis química por infusiones concentradas especialmente de carmustina, doxorubicina y 5-fluorouracilo. Se presenta con eritema y dolor en el sitio de la inyección, por lo que debe diferenciarse de la tromboflebitis y de la flebitis infecciosa. Se deben aplicar compresas frías, diluir el medicamento y vigilar los signos secundarios de infección.⁶

La celulitis química es la extravasación del medicamento que cursa con dolor y eritema inmediato, edema en 12 horas y posteriormente ulceración y necrosis del tejido; se presenta más comúnmente con la doxorubicina (Figura 2). En el tratamiento se utilizaron drogas como el dimetilsulfóxido, el isoproterenol y el propanolol intralesionales, con mejoría de las úlceras. Existen antídotos específicos, por ejemplo, el uso de bicarbonato de sodio para la doxorubicina, el tiosulfato de sodio para la mecloretamina y la hialuronidasa para los alcaloides vinca. Se aconseja aspirar antes de retirar el catéter, elevar la extremidad y aplicar compresas de agua fría para degradar por vasoconstricción los metabolitos tóxicos del medicamento. Si hay compromiso profundo, con exposición de tendones y músculos, la excisión quirúrgica y los injertos son la única alternativa terapéutica.⁶

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Virtualmente todas las drogas tienen potencial para producir reacciones alérgicas, pero ellas son infrecuentes y en muchas ocasiones es difícil descubrir a cuál medicamento de la quimioterapia fue la reacción. Las reacciones alérgicas se han dividido en cuatro tipos inmunológicamente: la reacción tipo I que constituye la más frecuente y es mediada por IgE; entre las drogas que la inducen se encuentra la L-asparaginasa, produciendo una reacción en más del 65% de los pacientes que reciben este medicamento. Se manifiesta clínicamente con urticaria y angioedema. Otras drogas que producen un cuadro clínico similar son el cisplatino en un 20% de los pacientes y más raramente la ciclofosfamida. Este tipo de reacción se presenta a la hora de haber iniciado el medicamento, pero puede ocurrir inclusive 24 horas después del inicio.¹ Igualmente la doxorubicina produce una urticaria muy peculiar que se localiza sobre la vena de infusión.

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

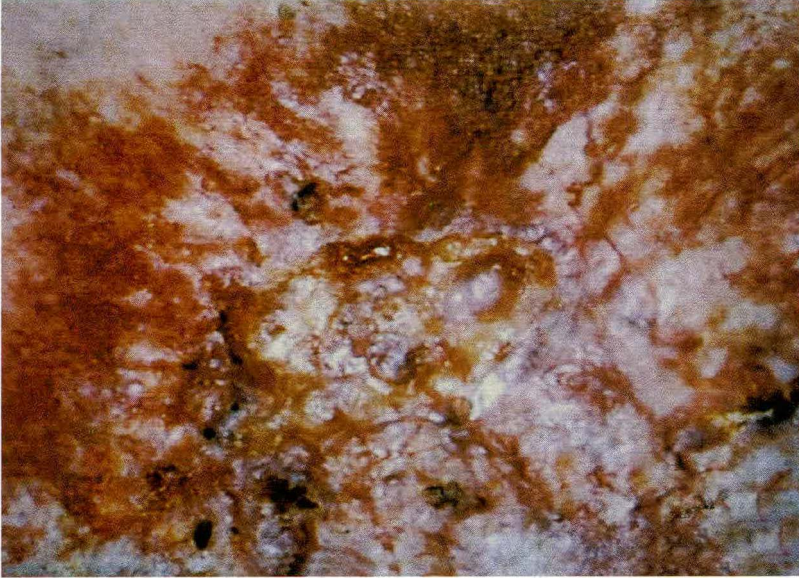


Figura 2. Úlcera profunda con necrosis por radiodermatitis aguda.

La premedicación con antihistamínicos y esteroides ayuda a que el paciente tolere las dosis subsiguientes. Si se presenta anafilaxis como tal, se debe administrar adrenalina subcutánea inmediatamente. La reacción tipo II o reacción citotóxica no se ha documentado por agentes de quimioterapia. La reacción tipo III, por complejos inmunes, se manifiesta como eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica o vasculitis cutánea, siendo las drogas más comunes la procarbazona y la hidroxiúrea. La reacción tipo IV o mediada por células es una dermatitis de contacto alérgica, como es el caso del uso de mecloretamina tópica para la micosis fungoide.¹

INTERACCIONES POR RADIACIÓN

Aumento en el efecto de la radiación: existe una acción sinérgica entre la quimioterapia y la radioterapia, si se administran simultáneamente, provocando un aumento en el efecto de la radiación. Es así como en el tratamiento de algunos tumores sólidos se busca intencionalmente este efecto; pero esta reacción puede causar inadvertidamente necrosis en tejidos no neoplásicos, como piel, esófago y pulmón. Clínicamente se presenta dermatitis, con eritema, edema, vesículas, ampollas o erosiones e inclusive necrosis, tanto en el sitio de la radiación como en piel normal. La dermatitis se autolimita en días a meses. Se

debe evitar el trauma, la exposición solar y las infecciones.⁷

La radiación anamnésica ("recall") es un fenómeno en donde la administración de la quimioterapia induce una reacción inflamatoria en el sitio previamente irradiado. Se presenta desde los 8 días hasta 15 años después de la radioterapia, con eritema, dolor, vesículas y descamación en el sitio exacto de la radiación. Desaparece al suspender la quimioterapia, y se beneficia de los esteroides tópicos.⁸

Estos dos fenómenos se observan con drogas como la dactinomicina, la doxorubicina, el tamoxifen, la dacarbazina, el 5-fluorouracilo, la vinblastina y la flutamida.⁷

La fotosensibilidad se presenta como una quemadura solar exagerada, inicialmente en áreas expuestas, y cursa con hiperpigmentación postinflamatoria que puede durar meses. Para el tratamiento se utilizan compresas frías, antihistamínicos y esteroides sistémicos. Se debe suspender el medicamento y evitar la exposición solar.⁷

La reactivación del eritema solar ocurre cuando el metotrexato es dado 1-3 días posteriores a la radiación UV; se debe suspender el medicamento y aplicar esteroides tópicos.⁷

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

ALTERACIONES EN LA PIGMENTACIÓN

Las alteraciones en la pigmentación, junto con la alopecia, son las dos manifestaciones adversas más comunes a la quimioterapia. Afectan la piel, las mucosas, el pelo y las uñas. Su causa aún es desconocida. Pueden ser difusas o localizadas. El busulfán produce un síndrome similar al de Addison, con disminución de peso, diarrea e hiperpigmentación, pero sin anormalidades endocrinas. La bleomicina produce una hiperpigmentación flagelada en el tronco muy peculiar que se cree se debe al prurito ocasionado por la droga. En el pelo pueden observarse bandas pigmentadas horizontales llamadas el signo de la bandera, ocasionadas por el metotrexato. En las uñas la hiperpigmentación puede ser difusa o en bandas, y es causada principalmente por la ciclofosfamida.^{1,3,8-10}

REACCIONES MISCELÁNEAS

La foliculitis por dactinomicina es más que una reacción acneiforme. Son numerosas pápulas en cara y tronco que evolucionan a pústulas 5 días después del inicio; se resuelven espontáneamente con hiperpigmentación. El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con el embolismo séptico. La biopsia de piel muestra infiltración neutrofílica intrafolicular sin microorganismos.¹¹

Eritema acral o eritema tóxico de palmas y plantas: su incidencia varía del 6-42% de los pacientes en quimioterapia; ocurre más comúnmente por citarabina, doxorubicina y 5-fluorouracilo. Inicia con disestesias y placas eritematosas, edematosas, dolorosas en región tenar e hipotenar.¹¹ La biopsia de piel no es específica; la suspensión del medicamento produce una mejoría del paciente aproximadamente en 2 semanas. Se sugiere utilizar hielo en las manos durante la quimioterapia, para evitar que la droga se acumule en estos sitios. También hay informes de tratamiento con piridoxina, 150 mg diarios.¹¹

Inflamación de queratosis actínicas y queratosis seborreicas preexistentes: en los pacientes que están en tratamiento con 5-fluorouracilo tópico o sistémico, o con citarabina, se puede producir un aumento en el eritema y descamación de las queratosis actínicas ya existentes. Se presenta generalmente 1 semana después de la iniciación

del medicamento; no es una indicación de suspenderlo, por el contrario, puede tener beneficio terapéutico.¹²

Hidradenitis neutrofílica ecrina: se presenta en pacientes con leucemia mielógena aguda que estén en tratamiento con citarabina y bleomicina. Los síntomas clínicos y signos no son específicos; puede iniciar con erupción en cabeza, cuello, tronco y extremidades, máculas violáceas, pápulas, nódulos, pústulas y placas asintomáticas. Se produce por el efecto tóxico directo a las células ecrinas, por la excreción de los agentes de quimioterapia en el sudor.^{12,13} En la biopsia de piel se observa infiltrado neutrofílico alrededor y dentro de las glándulas ecrinas, con necrosis de células ecrinas; también se ha informado en las apocrinas. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier erupción en los pacientes que reciben quimioterapia.^{12,13}

Siringometaplasia escamosa ecrina: se ha descrito en pacientes que reciben citarabina, cisplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina, metotrexato, busulfán y ciclofosfamida. El cuadro clínico es similar a la hidradenitis neutrofílica ecrina. Se presenta después de 2 hasta 39 días post-quimioterapia. Desaparece espontáneamente en 4 semanas. En la biopsia de piel se observa metaplasia escamosa de glándulas ecrinas, sin neutrófilos.³

Erupción cutánea por la recuperación de linfocitos en sangre periférica: cuando a pacientes con leucemia se les administra quimioterapia ablativa de la médula ósea, típicamente entre los 6 y 21 días se recuperan los linfocitos periféricos, ocasionando citotoxicidad cutánea. Se presentan máculas, pápulas y placas eritematosas, pruriginosas generalizadas. La biopsia de piel no es específica.³

RADIOTERAPIA

Los efectos clínicos de la radiación ionizante en la piel se conocen desde el descubrimiento de los rayos X por Becquerel y Pierre Curie, en 1895, que hacen parte del espectro electromagnético. Tienen una longitud de onda más corta, más energética y más penetrante que la radiación UV. Producen daño estructural, biológico, bioquímico y metabólico de las células. Generan radicales libres, nocivos para los tejidos. Los efectos secundarios de la

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

radioterapia pueden estar influenciados también por anoxia, infección, edema, trauma y por susceptibilidad genética. Se divide en radiodermatitis aguda y crónica.^{14,15}

Radiodermatitis aguda: generalmente se presenta cuando se exceden los 1000 rads, minutos o semanas después de la radiación. Inicialmente se observa eritema y edema, posteriormente, aparición de vesículas y ampollas. Un aumento en las dosis de la radiación puede producir erosiones con coloración violácea, y aún úlceras que cicatrizan en 4-8 semanas con hiperpigmentación o hipopigmentación residual. Las radiaciones accidentales pueden producir ulceración profunda con necrosis. En la histopatología se observa edema epidérmico y dérmico, licuefacción de la membrana basal, capilares congestionados y queratinocitos necróticos. El manejo se hace con corticosteroides tópicos, compresas de solución salina y antisolares. Deben evitarse el trauma, la fricción y la infección.^{14,15}

Radiodermatitis crónica: sólo se ve meses o años después de la radioterapia, y se manifiesta con atrofia y telangiectasias sobre el sitio de la radiación, más hipopigmentación. La radionecrosis se da en los sitios con pobre vascularización, como son el cartílago y el hueso. Igualmente se pueden ver úlceras, las cuales deben diferenciarse de un tumor nuevo o una recurrencia del tumor tratado anteriormente.^{14,15} En la histopatología se observa acantosis, homogenización del tejido conectivo, fibrosis de los vasos, fibroblastos grandes, bizarros y estelados asociados con pérdida de los anexos, entre otros.^{14,15}

TUMORES INDUCIDOS POR RADIACIÓN

Posterior al tratamiento con radioterapia para diferentes tumores de cabeza y cuello, se ha visto la aparición de carcinoma basocelular como el tumor más común, seguido del escamocelular. La causa principal es el rearrreglo cromosomal y las mutaciones puntuales que activan los oncogenes celulares.¹ No se sabe la relación con el tiempo y la cantidad de la radiación para que aparezcan los tumores. Además, se han presentado casos de fibroxantoma atípico, fibrosarcoma, cilindromas y melanoma maligno.¹

SUMMARY

Chemotherapeutic agents are frequently used in the treatment of leukemia, lymphoproliferative disorders, solid tumors, and some immunologically-mediated inflammatory diseases. Mucocutaneous complications are commonly seen in association with the administration of these medications. Even though these side effects are rarely life-threatening, they may cause the psychological stress (alopecia, hyperpigmentation), or discomfort (stomatitis) to the patient; occasionally, the mucocutaneous reactions lead to systemic toxicity. The purpose of this article is to discuss those mucocutaneous reactions, which are relatively specific for various chemotherapeutic agents. At the end, a brief description of radiotherapy side effects is done.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, mucocutaneous reactions.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hood AF. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin of N America* 1986; 70: 187-209.
2. Fitzpatrick JE, Yokel BE, Hood AF. Mucocutaneous complications of antineoplastic therapy. En: Fitzpatrick, Eisen, Wolff. *Dermatology in General Medicine*, USA, McGraw-Hill 1999:1642-1653.
3. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40:367-398.
4. Dean JC, Salmon SE, Griffith KS. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med* 1979; 301: 1427-1429.
5. Carlton RD, Scher RK, et al. Nail changes secondary to systemic drugs or ingestants. *J Am Acad Dermatol* 1984, 10: 250-258.
6. Bronner AK, Hood A.F. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:645-663.

Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia

7. Burdon J et al. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. JAMA 1978; 10: 931.
8. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. Radiother Oncol 2001; 59:237-345.
9. Guillet G et al. Cutaneous pigmented stripes and Bleomycin treatment. Arch Dermatol 1986; 122:381-382.
10. Koppel RA, Boh EE. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. Am J Med Sci 2001; 321:327-335.
11. Cox GJ, Robertson DB. Toxic Erythema of palms and soles associated with high-dose mercaptopurine chemotherapy. Arch Dermatol 1986; 122:1413-1414.
12. Harrist TJ, Fine JD, Berman RS, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis. Arch Dermatol 1982; 118: 263-266.
13. Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. Clin Dermatol 2000; 18:319-330.
14. Goldschmidt H, Sherwin WK. Reactions to ionizing radiation. J Am Acad Dermatol 1980; 3:551-579.
15. Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use impact of topical agents and dressings. Eur J Cancer Care 1999; 8:143-153.