

La piel del paciente oncológico

Atención especial

Debido a los avances en el diagnóstico precoz y en los tratamientos enfocados a su curación y paliación, en la actualidad es frecuente que las neoplasias puedan convertirse en una enfermedad de curso crónico, durante el cual el sujeto será expuesto a tratamientos quirúrgicos, radiaciones y/o quimioterapia. De los efectos de estas terapias sobre la piel nos hablan los autores del siguiente trabajo.

DÍDAC BARCO, LLUÍS PUIG, EVA VILARRASA, ANNA LÓPEZ-FERRER Y VERÓNICA RUIZ

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Pese a que el tratamiento de las neoplasias con radioterapia y quimioterapia es cada vez más específico de la enfermedad primaria, es habitual que presente efectos adversos en otros órganos ajenos al objetivo. Entre ellos cabe destacar la piel. Ésta se puede ver afectada por la acción directa de la terapia oncológica (por ejemplo, cicatrización de intervenciones quirúrgicas o exposición directa a radioterapia), expresar reacciones de hipersensibilidad a fármacos (toxicodermias) o reflejar la acción intrínseca de los quimioterápicos (por ejemplo, de los inhibidores de los factores de crecimiento epiteliales). A continuación veremos las consecuencias cutáneas más frecuentes de la terapia oncológica actual.

Efectos adversos cutáneos por radiación ionizante

La exposición cutánea a la radiación ionizante puede provocar algunas alteraciones

de naturaleza reversible (depilación, eritema, supresión de las glándulas sebáceas, anomalías de la pigmentación) e irreversible (radiodermatitis aguda y crónica, neoplasias inducidas por la radiación). En referencia a las primeras, su curso es limitado y desaparecen en un período de semanas o meses. El riesgo de presentar radiodermatitis es más elevado en áreas de contacto entre pliegues (mamas, perineo); zonas con la piel más fina (axilas, cara, perineo) o bien previamente dañada por quemaduras, cirugía u otros agentes. Asimismo, se relaciona con factores dependientes del propio paciente (la edad, el estado nutricional, las comorbilidades, el consumo de tabaco, la exposición solar previa y el tratamiento simultáneo con quimioterapia) y de la terapia (cantidad de dosis total, área del campo irradiado, fraccionamiento de la dosis, tipo de radiación).

Radiodermatitis aguda

Tras la aplicación de la radiación ionizante se produce una respuesta infla-

matoria aguda en forma de eritema, de unos tres días de duración, que puede persistir hasta dos semanas. Los pacientes refieren sensación de tirantez o sensibilidad en el campo de irradiación. La hiperpigmentación del área irradiada tiene lugar hacia el día 20 y es posible que posteriormente (día 35-40) se produzca un recrudecimiento del eritema, de dos o tres semanas de duración. En caso de que la reacción inflamatoria sea muy intensa, es posible observar ampollas y ulceraciones dolorosas con cicatrices permanentes. No es infrecuente que aparezca descamación debido a una disfunción de las células basales, incapaces de renovar la población epidérmica. La xerosis tampoco es rara, y es secundaria a una alteración aguda de las glándulas sebáceas, que reducen su tasa de secreción. Todos estos cambios son visibles cuando la dosis de radiación es de unos 20 Gy. Cuando es de 30-40 Gy aparecen alteraciones vasculares y se produce vasodilatación con aumento del fluido sanguíneo y la formación de edema. Con 45-60 Gy acumulados se producen exudación serosa, descamación intensa y formación de costras.

Radiodermatitis crónica

Se produce radiodermatitis crónica (fig. 1) cuando la cantidad de radiación acumulada es relativamente intensa (3.000-6.000 rad). Al cabo de tres semanas aparece una reacción epidermolítica que se repara en 3-6 semanas, ocasionando hipopigmentación, cicatrices, pérdida de los anejos cutáneos y atrofia epidérmica y dérmica. El grado

Tratamiento no farmacológico de la radiodermatitis

Hay pocos estudios sólidos referentes al manejo de la piel sometida a radioterapia, aunque se dispone de recomendaciones basadas en la experiencia clínica. Se sugiere que las prendas de vestir que contacten con el área afecta sean holgadas, de algodón o de fibra suave, y que no se apliquen productos cosméticos sobre ella para minimizar la irritación o las reacciones de hipersensibilidad. En el cuidado de la zona irradiada se deben evitar los apósitos adhesivos y el rasurado con hojas afiladas para reducir el daño mecánico. Debido a su potencial irritante, es poco recomendable el baño en aguas muy cloradas como las de las piscinas públicas. Para la higiene se empleará agua tibia y un jabón suave, puesto que parece ser la práctica que reduce más la descamación y el prurito de la zona irradiada.

Se han recomendado varios productos emolientes en la literatura, aunque se dispone de pocos datos significativos que apoyen su uso.

Aloe vera. Deriva de un gel proveniente de un cactus verde. Se ha empleado para el tratamiento de cortes, quemaduras y xerosis. Pese a las propiedades antiinflamatorias y antibacterianas que se le atribuyen, ninguno de los estudios comparativos ha demostrado una mayor eficacia específica de *Aloe vera* en la reducción de la descamación o de la xerosis en pacientes que han recibido radioterapia, respecto a otros emolientes.

Biafina (trolamina). Se trata de una emulsión de aceite en agua con potencial antiinflamatorio que aumenta la cicatrización mediante el reclutamiento de macrófagos. No ha demostrado ser más eficaz que otros productos.

Caléndula. Parece capaz de reducir la radiodermatitis de grado 2 o superior y el dolor cuando se usa precozmente, aunque la preparación pueda ser incómoda de aplicar.

Ácido hialurónico. Este polímero estimula la síntesis de fibrina y de fibroblastos y podría reducir la formación de radicales libres en el proceso de cicatrización. Se ha publicado un único estudio comparativo, a tenor del cual, usado



Figura 1. Radiodermatitis crónica

Placa eritematosa esclerótica con telangiectasias, secundaria a tratamiento con radioterapia.

preventivamente el ácido hialurónico retrasaría el inicio de la inflamación reduciendo la intensidad y duración de la radiodermatitis.

Cremas barrera. Teóricamente las cremas barrera reducen los traumatismos y conservan la hidratación cutánea, con lo que disminuyen el daño secundario a la radioterapia, pero aún no se dispone de estudios que hayan podido demostrarlo.

de atrofia suele incrementar en los 2-5 años siguientes, reflejándose en forma de poiquilodermia (alteraciones de la pigmentación, atrofia cutánea y telangiectasias), dilataciones vasculares superficiales e hiperqueratosis. Tanto la

necrosis cutánea como las úlceras no son frecuentes, aunque son posibles si se ha producido un error en la dosificación de la radioterapia (exceso de dosis por sesión o defecto en el período entre sesiones). La necrosis se manifiesta con

una atrofia total de la piel, que adquiere una tonalidad amarillenta y resulta extremadamente dolorosa. Las úlceras secundarias a la radioterapia tienen muy poca tendencia a la curación espontánea y suelen requerir el cierre quirúrgico.

gico. Otros efectos cutáneos crónicos de la radioterapia son la pérdida de los dermatoglifos (líneas de la piel) en las palmas y las plantas, la xerosis, la caída del pelo, la atrofia de las glándulas sebáceas y sudoríparas y la aparición de queratosis actínicas. Las uñas pueden presentar estriaciones longitudinales, engrosamiento y/o distrofia.

La radiodermatitis crónica es un proceso permanente y progresivo, y en su curso puede aparecer un carcinoma escamoso, particularmente si la exposición a la radiación ha sido crónica. Esta neoplasia aparece en el área irradiada y metastatiza hasta en un 25% de los casos. A pesar del tratamiento quirúrgico tiene mal pronóstico y la tasa de recidivas es elevada. El carcinoma basocelular puede aparecer también en zonas de radiodermatitis crónica, y lo suele hacer hasta 40-50 años tras la irradiación. A menudo es posible la cirugía con excisión e injerto de la zona con radiodermatitis para evitar la aparición de un carcinoma.

Tratamiento farmacológico de la radiodermatitis

En el tratamiento farmacológico de la radiodermatitis se pueden emplear los siguientes fármacos:

Corticoides. Se emplean en el tratamiento de la radiodermatitis, debido a su efecto antiinflamatorio, vasoconstrictor e inhibidor de la quimiotaxis leucocitaria. Los estudios no han demostrado una eficacia estadísticamente significativa en su empleo como prevención de la enfermedad.

Sucralfato. Pese a los primeros estudios que arrojaban cierto retraso en la aparición de la radiodermatitis aplicando sucralfato tópico, ensayos posteriores no han podido demostrar este beneficio, ya sea en administración oral o tópica.

Antibióticos. Aunque la sulfadiacina argéntica se emplea habitualmente para el tratamiento de las quemaduras, no se dispone de ningún dato que apoye su uso en el tratamiento de la radiodermatitis. Es eficaz frente a los gram positivos y negativos y presenta una bajo índice

de resistencias, de toxicidad e hipersensibilidad. En general se recomienda no aplicar antibióticos tópicos de forma profiláctica por el riesgo de potenciar reacciones de hipersensibilidad y de resistencias bacterianas.

Apósitos. Algunos autores recomiendan la aplicación de apósitos para el cuidado de la piel sometida a radioterapia, justificando que favorecen un microambiente húmedo que podría potenciar la reepitelización y la migración celular en el lecho de la herida. En realidad, son pocos los estudios que evalúan los efectos de los hidrocoloides, los hidrogeles o los apósitos semipermeables. De los pocos publicados, los apósitos de permeables e hidrocoloides no parecieron dar resultados superiores en cuanto a cicatrización, en comparación con gasas estériles y lavado con suero salino. En cuanto a los apósitos con derivados argénticos, empleados para el cuidado de las quemaduras, las úlceras venosas y las heridas crónicas que requieren un antibacteriano, han demostrado reducir el grado de radiodermatitis en estudios sobre casos de neoplasias del canal rectal y ginecológicas tratadas con radioterapia.

Erupciones cutáneas específicas de tratamientos oncológicos

En los últimos años la terapia oncológica ha sufrido una notable transformación debido al advenimiento de nuevos quimioterápicos con acción específica sobre ciertas dianas moleculares, que reducen la tasa de efectos adversos sistémicos. Entre los quimioterápicos de nueva generación destacan los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (IRFCE), que pueden ser de naturaleza monoclonal, o inhibidores de las tirosina quinasas (ITQ). Se emplean en neoplasias de origen epitelial que sobreexpresan estos receptores (de cabeza y cuello, cerebrales, de mama, pulmonares, renales, pancreáticos, de colon, de vejiga urinaria y de próstata). Estos fármacos interfieren en la cascada metabólica de las células y permiten regular la diferenciación, proliferación, migración y apoptosis celulares, además de

la síntesis de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).

Entre los IRFCE monoclonales destacan el cetuximab y el panitumumab, y entre los ITQ, el gefitinib y el erlotinib.

Pese a su especificidad de acción, los nuevos quimioterápicos también pueden causar reacciones cutáneas adversas de patrones bien definidos (erupciones acneiformes, paroniquia, xerosis, hiperpigmentación, tricomegalia y telangiectasias). Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico de las erupciones, probablemente se deba a la presencia de receptores del factor de crecimiento epidérmico en la piel. En condiciones fisiológicas, esta molécula se expresa en los queratinocitos, en el epitelio folicular y en las glándulas sudoríparas. Su función asegura la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y del folículo piloso. La inhibición de la acción del factor de crecimiento epidérmico mediante la administración de los quimioterápicos de nueva generación probablemente ocasiona una disfunción del aparato foliculopiloso, motivo por el cual las lesiones acneiformes presentan una distribución folicular.

Erupciones acneiformes

Las erupciones acneiformes ocasionadas por los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de las tirosinaquinasas son similares, aunque las asociadas a los primeros suelen ser más graves y extensas.

La erupción acneiforme secundaria a la administración de cetuximab, que aparece en más de un 50% de los pacientes tratados, se correlaciona en intensidad con la dosis tomada y la duración del tratamiento. Las lesiones aparecen normalmente tras una semana de tratamiento, aunque el margen es de dos días hasta seis semanas. Afecta la zona facial, el cuero cabelludo, los hombros y el tronco, siendo más rara en los miembros, el abdomen y las nalgas. Se observan pápulas y pústulas eritematosas sin comedones, que en general ocasionan prurito, a diferencia de otros acné farmacológicos.

El tratamiento de las erupciones acneiformes asociadas a los IRFCE depende de su intensidad. En casos leves no es necesaria ninguna intervención tera-

péutica, puesto que el curso natural de este tipo de reacciones cutáneas es hacia la autorresolución. Para casos leves-moderados pueden emplearse fármacos tópicos de acción antiacnéica, como el peróxido de benzoilo, el metronidazol, la eritromicina y la clindamicina. En casos moderados se puede añadir una tetraciclina y un antihistamínico oral. Algunos autores emplean también retinoides tópicos combinados con tetraciclinas orales o corticoides tópicos. La isotretinoína oral es una opción terapéutica para los casos graves, aunque debe remarcar-se que aumenta el riesgo de paroniquia y de xerosis, dermatosis que se asocian a la administración de los IRFCE. Asimismo, dado que las erupciones secundarias a estos fármacos son dependientes de la dosis, se puede modificar la pauta de su administración para controlar los efectos adversos. En los casos de reacciones cutáneas muy intensas, tipo quemadura, los IRFCE deben suspenderse y el paciente ha de recibir cuidado en unidades especializadas en el manejo de quemaduras.

Paroniquia

Es menos frecuente que las erupciones acneiformes y se observa en un 10-15% de los pacientes que reciben cetuximab y gefitinib. Aparece normalmente 4-8 semanas después de empezar el tratamiento, aunque se ha descrito incluso seis meses tras su inicio. Habitualmente afecta varios dedos de las manos y los primeros dedos de los pies. Algunos casos cursan con dolor intenso y encarnamiento de las uñas, con formación de abscesos o granulomas piogénicos periungueales.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de la paroniquia asociada a los IRFCE, aunque se aboga por la fragilidad cutánea secundaria al adelgazamiento del estrato córneo y a una disminución de la proliferación de los queratinocitos. Parece que la infección bacteriana no tiene un papel remarcable en el origen de este tipo de lesiones peringueales.

Para el manejo de la paroniquia se utilizan los corticoides, los antimicrobianos tópicos (como la nistatina y la mupirocina) y las tetraciclinas orales. En casos



Figura 2. Tricomegalia

Aumento de la longitud de las pestañas secundaria a la administración de cetuximab.

graves puede justificar la suspensión del IRFCE.

Xerosis

La piel seca se presenta hasta en el 35% de los pacientes que reciben IRFCE, especialmente con gefitinib. Son más susceptibles los pacientes con antecedentes de dermatitis atópica, terapias previas con citotóxicos o de edad avanzada. Aparecen prurito y descamación blanquecina seca en la piel, en especial en áreas previamente afectadas por la erupción acneiforme. Para el tratamiento se recomienda el empleo de emolientes y corticoides tópicos.

Otros efectos adversos cutáneos

Son menos frecuentes. Entre ellos se ha observado hiperpigmentación en pacientes que han recibido gefitinib, que habitualmente ocurre en zonas donde previamente han asentado lesiones acneiformes o eccematosas unos meses antes. La tricomegalia (aumento del tamaño de las pestañas) (fig. 2), con o sin

hipertrichosis, se presenta normalmente 2-5 meses después del inicio de los IRFCE, y puede ocasionar incomodidad visual. Suele resolver rápidamente una vez suspendido el fármaco causante. Se ha descrito también la aparición de telangiectasias en las áreas de erupción acneiforme, a la cual suelen acompañar. Habitualmente desaparecen de forma espontánea, dejando cierta hiperpigmentación.

En conclusión, pese a que el tratamiento del paciente oncológico cada vez es más específico y con menores complicaciones asociadas, persiste un notable número de efectos adversos cutáneos relacionados con la terapia de la enfermedad. Las reacciones cutáneas secundarias a radioterapia o quimioterapia no suelen revestir especial importancia en cuanto al pronóstico del paciente y en un gran número de casos pueden tratarse con pautas relativamente sencillas de fármacos tópicos o sistémicos.

Debe remarcar-se la necesidad de seguir controles dermatológicos regulares, en especial para evaluar las zonas tratadas con radioterapia, debido al riesgo potencial de degeneración maligna. □