

REACCIONES DERMATOLÓGICAS AGUDAS EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA EXTERNA

ACUTE DERMATOLOGIC REACTIONS IN PATIENTS TREATED WITH EXTERNAL RADIATION THERAPY

LORIMAR SOLÓRZANO, JUAN ANTONIO GUZMÁN, NATHALI ARISMENDI, EUNICE BRITO

Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Escuela Ciencias de la Salud, Barcelona, Venezuela
E-mail: lorimar06@hotmail.com

RESUMEN

La radioterapia es una forma de tratamiento que no garantiza la integridad de los tejidos normales, especialmente la piel, siendo inevitable la aparición de cambios en sus células. Por tanto, las radiodermatitis pueden ser un problema clínico significativo en cualquier población que reciba radioterapia. Este estudio describe la frecuencia de reacciones dermatológicas causadas por radiación y los diferentes factores de riesgo como edad, estado nutricional, antecedentes tabáquicos, comorbilidades, localización, tipo y estadio del cáncer, el tipo de radioterapia implementada y el uso de tratamientos antineoplásicos adicionales, en una cohorte de pacientes atendidos en la unidad oncológica Kleber Ramírez Rojas de Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela. Se incluyeron pacientes que acudieron por primera vez a radioterapia externa, los cuales fueron seguidos semanalmente realizando la inspección del área corporal que estaba siendo irradiada en cada sesión. Según la escala RTOG/EORTC, se obtuvo una alta incidencia de reacciones dermatológicas por radiación grado 4 (11,8%) y baja incidencia de las reacciones dermatológicas grado 1 (17,6%) y grado 2 (11,8%). En total, hubo una incidencia de 43,1% de radiodermatitis entre los pacientes. La dosis acumulada promedio para la aparición de radiodermatitis fue de 3.002,73 cGy, con promedio de 15,86 sesiones de radioterapia. Como factores relacionados con la incidencia de reacciones dermatológicas se identificaron: índice de masa corporal superior a 25 kg/m² ($p = 0,005$) y la ubicación del tumor en regiones como cuello y tórax ($p = 0,026$).

PALABRAS CLAVE: Radiodermatitis, dermatitis agudas, reacciones adversas, oncología.

ABSTRACT

Radiotherapy is a type of treatment that does not guarantee the integrity of normal tissues, especially skin tissue, causing inevitable cellular changes. Due to this, radiodermatitis can be a significant clinical problem in any population subjected to radiotherapy. This study describes the frequency of dermatological reactions caused by radiation and the different risk factors such as age; nutritional state; smoking history; comorbidities; location, type, and stage of cancer; anticancer treatment undergone; and use of additional antineoplastic treatments, in a cohort of patients treated at the oncological unit Kleber Ramírez Rojas in Barcelona, Anzoátegui State, Venezuela. The study included first-time patients who attended the external radiotherapy unit, all of which had weekly follow-ups to monitor the area exposed to radiation. Based on the RTOG/EORTC scale, there was a high incidence of 4th-degree dermatological reactions to radiation (11.8%) and a low incidence of 1st-degree (17.6%) and 2nd-degree (11.8%) reactions. In total, there was a 43.1% incidence of radiodermatitis among patients. The average cumulative dosage for the onset of dermatitis was 3,002.73 cGy, in an average of 15.86 radiotherapy sessions. Several factors were found to be related to the incidence of dermatological reactions: a body mass index higher than 25 kg/m² ($p = 0.005$) and the location of tumors in areas such as the neck and thorax ($p = 0.026$).

KEY WORDS: Radiodermatitis, acute dermatitis, adverse reactions, oncology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, siendo la radioterapia una modalidad de tratamiento usada frecuentemente en diversos tipos de cáncer. Sin embargo, esta importante forma de tratamiento no garantiza que la muerte celular sea exclusiva del tejido tumoral, por lo que es posible observar algún grado de daño en los tejidos normales. La piel es un órgano que siempre ha de estar expuesto en cualquier forma de radioterapia, siendo inevitable la aparición de cambios en sus células. Esto significa que las reacciones en piel producidas

por la radioterapia pueden aún ser un problema clínico significativo en los pacientes oncológicos, llegando a ser tanto visible como imperceptible, agudo o crónico, temporal o permanente (Wells y MacBride 2003, Rodríguez Peralto *et al.* 2007).

La interacción de las radiaciones con el material biológico es posible a través de dos formas: directamente sobre las moléculas biológicas o indirectamente a través de la formación de radicales libres. Esa interacción condiciona el daño del material genético, lo que conduce a la muerte celular en la primera división mitótica, por ruptura de la cadena de ADN, o por apoptosis. El daño

tisular estructural es inmediato, en el que intervienen igualmente los eventos de ionización del medio y formación de radicales libres con modificaciones irreversibles de carbohidratos, lípidos y proteínas celulares (Alcaraz 2003). La tolerabilidad a la radiación de la célula, en específico de la célula cutánea, dependerá de su capacidad de sustitución de células dañadas por células funcionales.

Las radiodermatitis son el conjunto de lesiones dermatológicas que aparecen debido a la exposición de la piel a radiaciones ionizantes de alta energía. Aunque los cambios cutáneos ocurren desde el inicio de la exposición, las reacciones en su forma aguda suelen ser visibles alrededor de la segunda a la tercera semana de tratamiento, alcanzando un pico en el extremo o dentro de la semana de finalización del tratamiento (Wells y MacBride 2003) y con dosis acumuladas superiores a 7 Gy (Rodríguez Peralto *et al.* 2007). Se manifiestan como lesiones eritematosas, descamativas, erosivas o ulcerativas cuyos síntomas asociados son principalmente el dolor y el prurito.

La clasificación que frecuentemente se utiliza para valorar el grado de la dermatitis por radiación es la propuesta por el *Group Radiation Therapy Oncology / European Organization for Research and Treatment of Cancer* (RTOG/EORTC). Esta establece cinco grados para estratificar la intensidad de la reacción, que va desde el estado basal sin cambios hasta la evidencia de úlcera y/o necrosis. Una de las limitaciones de este sistema es que califica como iguales la descamación seca y el eritema leve, aun cuando para el paciente difiere en gravedad.

Por otra parte, diferentes investigaciones han identificado una serie de factores que pueden predisponer al daño del tejido cutáneo luego de su exposición a la radiación, entre los cuales destacan la edad, el estado nutricional, antecedentes tabáquicos, comorbilidades, la localización del tumor, el tipo y estadio del cáncer, el tipo de radioterapia implementada, el uso de tratamientos antineoplásicos adicionales, entre otros, determinándose que estos influyen en alguna medida en la aparición, duración, intensidad y severidad de las reacciones de piel inducidas por radiación (Stone *et al.* 2003, Wells y MacBride 2003).

Este estudio fue diseñado para determinar la frecuencia con la cual ocurren las reacciones dermatológicas por radiación y evaluar diferentes factores de riesgo que pueden influir en su aparición en una cohorte de pacientes

que recibió radioterapia en la unidad oncológica Kleber Ramírez Rojas de Barcelona.

MATERIALES Y MÉTODOS

El enfoque metodológico de esta investigación fue de tipo no experimental de índole observacional, siendo sus características correspondientes a los niveles descriptivo y relacional.

La población de este estudio estuvo representada por todos los pacientes que acudieron para la administración de tratamiento radioterápico externo (bi y tridimensional) en la unidad de radioterapia del anexo oncológico Kleber Ramírez Rojas del Complejo Hospitalario Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona, en el período de estudio (ubicado entre febrero y mayo de 2013), teniendo como unidad de análisis la elección de aquellas personas que acudieron por primera vez (muestreo no probabilístico) a la radioterapia externa. Se excluyeron los pacientes que perdieron la continuidad del tratamiento. De cada participante se obtuvo un consentimiento informado. Un total de 51 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

En el proceso de recolección de datos para la variable “grado de radiodermatitis” la observación fue el método implementado. Los pacientes fueron seguidos semanalmente durante las seis semanas de tratamiento oncológico. En cada sesión se realizó la respectiva inspección en el área corporal que estaba siendo irradiada. Los datos para variables como edad, estado nutricional y antecedentes (tabáquicos, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 2, uso de quimioterapia, cirugía previa, dosis de radiación acumulada, número de dosis de radiación, tipo y estadio de cáncer, localización del tumor, tipo de radioterapia externa administrada, pudiendo ser esta última en campos tangenciales o tridimensionales, fueron recabados a partir de las historias clínicas. Se establecieron como puntos finales primarios la presencia de radiodermatitis en cualquier grado de acuerdo con la escala RTOG/EORTC, o la culminación del tratamiento radioterápico. El fallecimiento del paciente fue considerado como punto final secundario.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software IBM SPSS versión 18.0, con la colaboración de un experto en estadística. Para el análisis descriptivo se utilizaron estadísticas de distribución de frecuencias y constantes centrales para series no agrupadas. Para el análisis de correlación fue aplicada la prueba estadística chi-cuadrado (χ^2), eligiéndose un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

De los 51 pacientes, 22 (43,1%) presentaron dermatitis por radiación en algún grado. La mayoría de los pacientes que presentaron radiodermatitis, se ubicaron en el grado 1 de la escala de RTOG/EORTC (9 [40,9%]), mientras que en los grados 2 y 4 de la escala presentaron una frecuencia similar (6 [27,3%]) (Tabla 1). En el momento que se manifestó la radiodermatitis los pacientes tenían una dosis acumulada promedio de 3.002,73 cGy, con una desviación estándar de 1.277,89 cGy; la mitad de los pacientes presentaron la reacción dermatológica cuando tenían una dosis acumulada superior a 2.700 cGy. La radiodermatitis fue detectada después de un promedio de $15,86 \pm 6,93$ sesiones de radioterapia externa. La mitad de los pacientes presentó radiodermatitis luego de al

menos 14 sesiones de radioterapia externa (Tabla 2).

Tabla 1. Pacientes tratados con radioterapia externa, clasificados según la escala RTOG/EORTC de efectos en la piel por radiación.

Escala RTOG/EORTC	n	%
Grado 0	29	56,9
Grado 1	9	17,6
Grado 2	6	11,8
Grado 3	1	2,0
Grado 4	6	11,8
Total	51	100,0

Tabla 2. Dosis acumulada y número de sesiones de radiación en pacientes con reacciones dermatológicas agudas.

Radiación	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	DS	Rango
Dosis Acumulada (cGy)	1.080	6.000	2.700	3.002,73	1.277,89	4.920
Número de sesiones de radiación	6	31	14	15,86	6,93	25

En la Tabla 3 se muestra el análisis bivariado entre los factores de riesgo considerados y la radiodermatitis. Se observó una asociación significativa entre el estado nutricional y la manifestación de radiodermatitis ($p = 0,005$). La mayor parte de los pacientes con dermatitis por radiación (16 [72,7%]) se ubicó en el grupo de sobrepeso, mientras que los pacientes sin reacción dermatológica (20 [76,9%]) en el grupo con estado nutricional normal. Por otra parte, hubo asociación significativa

entre la localización del tumor y la manifestación de radiodermatitis ($p = 0,026$); la mayoría de los pacientes que presentaron reacciones dermatológicas fueron irradiados en regiones con pliegues cutáneos como el tórax (12 [54,5%]) y el cuello (6 [27,3%]). La generalidad de los pacientes irradiados en pelvis (12 [75%]) se ubicó en el grupo sin reacción dermatológica. No se evidenció asociación de la radiodermatitis con otras variables.

Tabla 3. Resultado del análisis bivariado variable independiente versus reacción dermatológica por radiación en pacientes tratados con radioterapia externa.

Variable Independiente	Valor χ^2	g.l.	p
Edad	12,145	7	0,096
Estado nutricional	10,441	2	0,005
Antecedentes tabáquicos	0,715	2	0,699
Hipertensión arterial crónica	3,060	1	0,800
Diabetes mellitus tipo 2	0,744	1	0,388
Tipo de tumor irradiado	19,880	15	0,177
Estadio del cáncer	6,136	3	0,105
Localización del tumor	11,047	4	0,026
Uso de quimioterapia	1,958	1	0,162
Cirugía previa	0,132	1	0,716
Tipo de radioterapia	0,134	1	0,714

Valor χ^2 : valor de chi-cuadrado; g.l.: grados de libertad; p: nivel de significación

DISCUSIÓN

Aun cuando se han alcanzado avances en la forma de administrar radioterapia, los pacientes que dependen de esta forma de tratamiento mantienen el riesgo de padecer sus secuelas adversas, en especial sus efectos tóxicos cutáneos. En este grupo de estudio se observaron porcentajes menores en la incidencia de reacciones tóxicas cutáneas grado 1 y 2, los cuales, en comparación con otros estudios, en su conjunto suelen ubicarse entre 71,1% y 82,6% (Teixeira Pires *et al.* 2008, Kraus-Tiefenbacher *et al.* 2012). Es relevante además la poca incidencia e incluso la ausencia de casos graves de reacciones cutáneas por radiación en estudios comparables (Teixeira Pires *et al.* 2008, Kraus-Tiefenbacher *et al.* 2012). Es por ello que en este estudio la baja frecuencia de las reacciones dermatológicas por radiación observadas en los grados menores no debe desviar la atención de la alta incidencia, de sus formas más graves, evidenciada en el grado 4 de la clasificación. El desarrollo de radiodermatitis aguda tipo I y II es de esperarse en todos los pacientes que reciben radioterapia, debido al daño que causa la radiación directa o indirectamente sobre la molécula de ADN; ahora bien, la presencia de factores de riesgo en el paciente que va a ser sometido a radioterapia condiciona el progreso de grados mayores de radiodermatitis (Hymes *et al.* 2006).

En cuanto al tiempo de aparición de la reacción cutánea, la literatura señala que la reacción suele manifestarse en la segunda semana de tratamiento (Pignol *et al.* 2008), lo cual es similar a lo evidenciado en este grupo donde, en promedio, se necesitaron 15,86 sesiones. Sin embargo, los pacientes de esta cohorte (con un promedio de 3.002,73 cGy) manifestaron reacciones dermatológicas con dosis acumuladas menores a las señaladas en la literatura, donde la media se ubicó por encima de 7.000 cGy (Rodríguez Peralto *et al.* 2007).

En los estudios dedicados a la identificación de factores de riesgo para la aparición de reacciones dermatológicas por radiación es fácil evidenciar contradicciones. Al igual que en otros estudios (Pignol *et al.* 2008, Teixeira Pires *et al.* 2008, Kraus-Tiefenbacher *et al.* 2012), la correlación entre la edad, los hábitos tabáquicos y los antecedentes de hipertensión y diabetes con las reacciones dermatológicas por radiación no fueron significativas. Sin embargo, estos son factores en los que aún no se descarta su papel en las radiodermatitis, por lo que deben ser considerados.

En el estudio prospectivo con pacientes con cáncer de mama operadas que recibieron radioterapia coadyuvante

(Kraus-Tiefenbacher *et al.* 2012), aun cuando no se obtuvo una significancia estadística para la correlación de la edad con la reacción dermatológica por radiación, se observó que el promedio de edad de las pacientes con reacciones grado 1 o 2 era de 58,31 años, mientras que las pacientes que presentaron reacciones grado 3 tenían un promedio de edad de 64,47 años. Otro estudio que involucró 358 pacientes no mostró significancia ($p = 0,74$) en su análisis de la variable edad (Teixeira Pires *et al.* 2008). Se ha propuesto que el paciente anciano puede ser resistente a la radiación por presentar menor número de mitosis. No obstante, también es bien sabido que las comorbilidades son más frecuentes en esta población, por lo que sería útil considerar la edad no como una variable individual, sino más bien analizarla en conjunto con otros factores.

De todos los parámetros estudiados que pueden influir en el desarrollo de reacciones dermatológicas en la piel por radioterapia una de las correlaciones encontradas fue la establecida entre el estado nutricional y la aparición de reacciones dermatológicas agudas. Algunos autores han señalado que ante grandes volúmenes de tejido adiposo, además de su escasa vascularización, se requieren mayores dosis de radiación para alcanzar la dosis deseada en las estructuras profundas y, en consecuencia, retardar la capacidad de renovación de la piel (Porock *et al.* 1998).

Algunos estudios señalan una correlación entre el tabaquismo durante la radioterapia y la dermatitis por radiación, mientras que otros han presentado resultados contrarios. En una evaluación de 211 pacientes con cáncer de mama, no pudo confirmar ($p = 0,064$) que fumar durante la terapia fuera un factor predictivo para la toxicidad cutánea (Kraus-Tiefenbacher *et al.* 2012). Algunos autores, han indicado que es posible que la hipoxia crónica, como consecuencia del menor índice de oxihemoglobina, pueda disminuir la probabilidad de la aparición de reacciones cutáneas; indicando al oxígeno como un factor de importancia en la radiosensibilización (Henki 2001).

Las investigaciones sobre la influencia de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus no han sido concluyentes. En un estudio multicéntrico utilizando radioterapia de intensidad modulada no demostró la asociación de hipertensión arterial ($p = 0,08$) y diabetes mellitus ($p = 0,09$) como factores de riesgo (Pignol *et al.* 2008). Teixeira *et al.* (2008) no consideraron la hipertensión como un factor para predecir las reacciones dermatológicas por radiación, sin embargo, no escapa su asociación con otras enfermedades concomitantes. En

cuanto a la diabetes mellitus, en este estudio la población diabética no fue representativa, hecho que pudo influir en la evaluación de este parámetro. No obstante, la diabetes mellitus tiene un rol negativo en los procesos de cicatrización cutáneos, por lo que se requerirían estudios que involucren pacientes diabéticos para determinar el papel de la diabetes en los procesos de reacciones dermatológicas por radiación.

Otras variables, en este estudio, como el tipo de tumor y el estadio del cáncer no demostraron asociación significativa. En cuanto a estos tópicos la bibliografía revisada no ofrece estudios comparables. Adicionalmente, ha de considerarse que el número de casos no fueron representativos para algunos tipos de cáncer, hecho que pudo influir en los resultados obtenidos. Otro aspecto podría estar relacionado con la diversidad histológica dentro de cada uno de los tumores involucrados, y las diferencias que pudieran existir entre los sistemas de clasificación de TNM para su ubicación por estadio.

La significancia estadística obtenida en el parámetro localización del tumor puede estar relacionada con los resultados obtenidos en el estudio del parámetro estado nutricional, puesto que las zonas de pliegues como las axilas, el cuello, y la región infra-mamaria son mucho más pronunciadas en pacientes con sobrepeso, condicionando el aumento de factores como la fricción y la humedad incrementando así la sensibilidad de la piel a la radiación (Wells y MacBride 2003).

Otro parámetro que no tuvo significancia estadística en este estudio fue el uso de quimioterapia concomitante. Un aspecto que pudo influir en este resultado fue el uso de diferentes protocolos y drogas involucradas. Las publicaciones indican que existen diferentes pero específicas clases de sustancias que pueden influir negativamente en combinación con la radioterapia, entre los que destacan los inhibidores de la cinasa, inhibidores específicos, anticuerpos, y agentes antiangiogénicos, los cuales, al combinarse con la terapia de radiación, pueden conducir a efectos tóxicos específicos (Garza Salazar y Ocampo-Candiani 2010, Niyazi *et al.* 2011).

Para la discusión de los parámetros cirugía previa y el tipo de radioterapia no se encontraron estudios comparables. En lo referente a cirugías previas, habría que considerar la capacidad y las condiciones de la cicatrización en cada caso, lo cual puede favorecer o no el aumento del grosor de la piel y el impacto del trauma quirúrgico. Aunque en este estudio no se encontró correlación significativa en cuanto al tipo de

radioterapia; al presente, la radioterapia bidimensional está siendo desplazada por los modernos sistemas tridimensionales (con sus numerosas ventajas en la forma de administración de la dosis) que reducen la incidencia de reacciones adversas y, por consiguiente, en el sistema de tratamiento estándar en oncología.

CONCLUSIONES

En el grupo de pacientes tratados con radioterapia en la unidad oncológica Kleber Ramírez Rojas de Barcelona, estado Anzoátegui, durante el período febrero-mayo de 2013 hubo una alta incidencia de reacciones dermatológicas por radiación grado 4 y baja incidencia de reacciones dermatológicas grado 1 y 2 según la escala RTOG/EORTC, en comparación con otros estudios. Las reacciones dermatológicas en esta cohorte de pacientes se manifestaron en la segunda semana de tratamiento, necesitándose dosis acumuladas menores a las señaladas en la literatura.

Como factores relacionados con la incidencia de reacciones dermatológicas se asociaron el índice de masa corporal superior a 25 y la ubicación del tumor en regiones con pliegues cutáneos como el cuello y el tórax. El resto de los factores estudiados no se correlacionaron con la aparición de dermatitis por radiación de acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis bivariado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCARAZ M. 2003. Bases físicas y biológicas del radiodiagnóstico médico. Segunda edición. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Murcia, Murcia, España, pp. 272.
- GARZA SALAZAR DP, OCAMPO-CANDIANI J. 2010. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con el cetuximab. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 38(3):127-133.
- HENKI M. 2001. Correction of cancer anemia-impact on disease course, prognosis and treatment efficacy, particularly for patients undergoing radiotherapy. Onkologie. 24(5):450-454.
- HYMES S, STROM E, FIFE C. 2006. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology and treatment. J. Am. Acad. Dermatol. 54(1):28-46.
- KRAUS-TIEFENBANCHER U, SFINTIZKY A, WELZEL G, SIMEONOVA A, SPERK E, SIEBENLIST K, MAI S, WENZ

- F. 2012. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard external beam radiotherapy (EBRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiat. Oncol.* 7:217. doi:10.1186/1748-717X-7-217
- WENZ F. 2012. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard external beam radiotherapy (EBRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiat. Oncol.* 7(9):217-237.
- NIYAZI M, MAIHOFER C, KRAUSE M, RÖDEL C, BUDACH W, BELKA C. 2011. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? *Radiat. Oncol.* 6:177. doi:10.1186/1748-717X-6-177.
- PIGNOL JP, OLIVOTTO I, RAKOVITCH E, GARDNER S, SIXEL K, BECKHAM W, THUC VU TT, TRUONG P, ACKERMAN I, PASZAT L. 2008. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J. Clin. Oncol.* 26(13):2085-2092.
- POROCK D, KRISTJANSON L, NIKOLETTI S, CAMERON F, PEDLER P. 1998. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum.* 25(6):1019-1029.
- RODRÍGUEZ PERALTO J, ALONSO S, SEGURADO A. 2007. Radiodermatitis. *En: HERRERA CEBALLOS E, MORENO CARAZO A, REQUENA CABALLERO L, RODRÍGUEZ PERALTO J. (Eds). Dermatopatología: correlación clínico-patológica. Área Científica Menarini, Madrid, España, pp. 550-553.*
- STONE HB, COLEMAN CN, ANSCHER MS, MCBRIDE WH. 2003. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol.* 4(9):529-536.
- TEIXEIRA PIRES AM, ARAUJO SEGRETO R, CÔMODO SEGRETO HR. 2008. Evaluación de las reacciones agudas de la piel y sus factores de riesgo en paciente con cáncer de mama sometidos a radioterapia. *Rev. Latino-am Enfermagem.* 16(5):844-849.
- WELLS M, MACBRIDE S. 2003. Radiation skin reactions. *In: FAITHFULL S, WELLS M. (Eds). Supportive care in radiotherapy. Primera ed. Churchill Livingstone, Surrey, Inglaterra, pp. 135-159.*