



REVISIÓN

Efectividad de los productos empleados en la prevención de la radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama. Revisión sistemática

Ana Folch-Ayora^{1*}, Arantxa Vinuesa-Barceló¹; María del Pilar Suárez-Alcázar², Pablo Salas-Medina¹, Eladio Joaquín Collado-Boira¹ y María Desamparados Bernat-Adell¹

¹Universitat Jaume I. Castelló de la Plana, España. ²Consortio Hospitalario Provincial de Castellón. Castelló de la Plana, España

Recibido el 28 de febrero de 2020

Aceptado el 26 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Prevención, radiodermatitis, neoplasias de la mama, radioterapia.

Resumen

Introducción: La radioterapia es uno de los tratamientos más utilizados en los pacientes paliativos, siendo la radiodermatitis el efecto secundario más frecuente de la radioterapia, afectando a un 85-95 % de los pacientes con cáncer sometidos a este tratamiento. **Objetivo:** el propósito de esta revisión es identificar aquellos productos con mayor eficacia en la prevención de la radiodermatitis en los pacientes con cáncer de mama.

Métodología: Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados sobre la prevención de la radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama en tratamiento radioterápico no concomitante, recopilados en las bases de datos PubMed, Lilacs, CINHALL, Trip Databases y Proquest Health & Medical Complete, publicados en los últimos seis años (2021 a 2018) en lengua inglesa y española.

Resultados: Los productos que fueron efectivos en la prevención de la radiodermatitis son: la glutamina enteral, la curcumina oral, los apósitos de film transparente, la sulfadiazina de plata, la película o la crema de barrera con polímeros, el furoato de mometasona, la crema con hidrocortisona al 1 %, la crema con melatonina y la crema con factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se desaconseja el uso del ácido hialurónico y del aloe vera. No mejoró la radiodermatitis con el empleo de cremas hidratantes, caléndula, boswellia, alantoína y el aceite de emú.

Conclusiones: En la prevención de la dermatitis por radioterapia, es efectivo el empleo de productos cuya finalidad sea la protección de la piel, como los apósitos tipo film y las cremas o películas con barrera de polímeros. Además de productos potenciadores del sistema inmunitario (glutamina enteral) y productos con propiedades antioxidantes (curcumina oral, la crema de melatonina o el factor de crecimiento epidérmico), otros productos, como los corticoides y los antibióticos tópicos, son efectivos pero su uso a largo plazo conlleva efectos secundarios.

*Autor para correspondencia:

Ana Folch Ayora

Unidad Predepartamental de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I. Av. de Vicent Sos Baynat, s/n. 12071, Castellón de la Plana, España

Correo electrónico: afolch@uji.es

DOI: [10.20986/medpal.2020.1082/2019](https://doi.org/10.20986/medpal.2020.1082/2019)

1134-248X/© 2020 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prevention,
radiodermatitis,
breast neoplasms,
radiotherapy.

Abstract

Introduction: Radiotherapy is one of the most widely used treatments in palliative patients, with radiodermatitis being the most frequent side effect of radiation therapy, affecting 85-95 % of cancer patients undergoing this treatment. **Objective:** The purpose of this review was to identify the products with greater efficacy in the prevention of radiodermatitis in patients with breast cancer.

Methodology: A systematic review of randomized clinical trials on the prevention of radiodermatitis in patients with breast cancer receiving non-concomitant radiotherapy was performed. The studies were collected from the PubMed, Lilacs, CINHALL, Trip, and Proquest Health & Medical Complete databases, and included those published in the last 6 years (2012 to 2018) either in English or Spanish.

Results: Products effective in preventing radiodermatitis included: enteral glutamine, oral curcumin, clear film dressings, silver sulfadiazine, polymer barrier film or cream, mometasone furoate, cream with 1 % hydrocortisone, melatonin cream, and epidermal growth factor (EGF) cream. The use of hyaluronic acid and aloe vera is not recommended. Radiodermatitis did not improve with the use of moisturizers, calendula, boswellia, allantoin, or emu oil.

Conclusions: In the prevention of dermatitis by radiotherapy, the use of products whose purpose is to protect the skin, such as film-type dressings and creams, or films with polymer barriers, is effective. In addition to immune system enhancing products (enteral glutamine), and to products with antioxidant properties (oral curcumin, melatonin cream or epidermal growth factor), other products such as corticosteroids and topical antibiotics are effective, but their long-term use is associated with side effects.

Folch-Ayora A, Vinuesa-Barceló A, Suárez-Alcázar MP, Salas-Medina P, Collado-Boira EJ, Bernat-Adell MD. Efectividad de los productos empleados en la prevención de la radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama. Revisión sistemática. *Med Paliat.* 2020;27(4):329-339

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es uno de los pilares terapéuticos del cáncer, especialmente en los paciente con problemas asociados a la evolución de su enfermedad, causando su uso diversos efectos secundarios, siendo los más frecuentes los relacionados con la piel debido a la alta radiosensibilidad y susceptibilidad a ser dañada por las radiaciones¹.

Desde la primera dosis de radiación hasta la última se produce un daño continuado en las células epiteliales, tanto de origen benigno como maligno, ya que el mecanismo de acción empleado por la radioterapia desencadena la destrucción tisular continua y evita la reparación del tejido dañado¹. Los efectos secundarios comienzan a ser evidentes desde la segunda o tercera semana de tratamiento².

Así pues, las cifras de radiodermatitis desarrollada en los pacientes con tratamiento radioterápico se sitúan entre el 85 y el 90 %³. Su presentación se basa en la presencia de reacciones cutáneas físicas que generan malestar, como el picazón, el dolor, la incomodidad, la irritación y el ardor¹, que pueden variar, según The Radiation Therapy Oncology Group Criteria, desde: Grado 1 (GI) eritema leve a dosis de 2 Gys, Grado 2 (GII) descamación seca a dosis de 2-4 Gys, Grado 3 (GIII) descamación húmeda a dosis de 4Gys y Grado 4 (GIV) necrosis¹.

La gravedad de la afectación cutánea depende de múltiples factores: algunos relacionados con el paciente (como

la edad, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y alcohol, el tamaño del tumor, el color de la piel, las comorbilidades [diabetes]) y otros relacionados con el tratamiento (como el tipo de haz, la cantidad de energía empleada, el volumen de tratamiento, la dosis total, el fraccionamiento o la asociación con quimioterapia)^{4,5}.

Los cambios en la piel por radiación pueden afectar las actividades de la vida diaria y la calidad de vida⁶. Aunque la presencia de radiodermatitis no supone un riesgo para la vida de las personas pese a producir una mayor sensibilidad a los alérgenos, las radiaciones ultravioleta y a las infecciones², puede volverse incómoda si se realiza un mal manejo⁷, pudiendo ser necesaria la interrupción del tratamiento⁸.

Conscientes de dicho problema, se han llevado a cabo numerosas investigaciones que evalúan las recomendaciones en el cuidado de la piel y los agentes tópicos que puedan prevenir y tratar la radiodermatitis⁹, existiendo gran variedad de recomendaciones sobre el manejo y el uso de productos^{3,8}, dependiendo en muchas ocasiones solamente de la experiencia clínica o de la disponibilidad de determinados agentes tópicos^{8,10}.

La *Guía de Práctica Clínica* publicada por la Oncology Nursing Society¹⁰ evidencia la eficacia durante la radioterapia de: 1) medidas higiénicas (uso de jabones con pH neutro, desodorante y secado suave), y 2) recomendaciones de seguridad (evitar la exposición solar o usar ropa sin fibras

sintéticas). Así pues, la *Guía de Práctica Clínica* publicada por la Oncology Nursing Society¹⁰ concluye que no se pueden establecer recomendaciones sobre productos que prevengan la aparición de la radiodermatitis debido a la gran diversidad y heterogeneidad de productos tópicos empleados en el control de las reacciones cutáneas¹¹.

Por tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible en base a los ensayos clínicos publicados que evaluarán la efectividad de los tratamientos tópicos y orales en pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia externa, con la finalidad de poder dar una información y unos cuidados preventivos actualizados.

METODOLOGÍA

Diseño

Revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados en los últimos seis años (2012-2018) sobre la efectividad de los productos tópicos empleados en la prevención de la radiodermatitis en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidos a radioterapia.

Pregunta

La pregunta de investigación de este estudio fue: ¿qué productos de uso tópico son efectivos para la prevención de la radiodermatitis desarrollada por el tratamiento radioterápico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama?

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda de la literatura se emplearon los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH) “radiodermatitis” y “breast neoplasms”, usando el operador booleano “AND” entre ambos en las bases de datos PubMed, Lilacs, CINHALL, Trip Databases y Proquest Health & Medical Complete. Para la delimitación de esta búsqueda se emplearon varios filtros: límites cronológicos (artículos publicados en los últimos seis años, desde enero de 2012 hasta enero de 2018), idiomáticos (lengua española e inglesa), de especie (en humanos) y en cuanto a la tipología de estudio, se seleccionaron solo ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico primario de cáncer de mama confirmado histológicamente independientemente del estadio, que vayan a recibir tratamiento de radioterapia, no concomitante y que no tengan radiodermatitis previa a la inclusión en el estudio. No se tuvieron en cuenta aspectos como el sexo, el país de procedencia o la etnia.

Criterios de exclusión: estudios que utilicen la modificación de la dosis de radiación a recibir como tratamiento

preventivo. También se excluyeron los protocolos de actuación, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica enfermera.

Selección de los estudios

Los pasos establecidos en esta investigación fueron: establecimiento de la pregunta de investigación, establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión, búsqueda bibliográfica e inspección de los títulos y resúmenes de las referencias identificadas en la búsqueda para evaluar la cumplimentación de los criterios de inclusión y exclusión. La elección de los ensayos clínicos y la lectura crítica de los textos completos se llevó a cabo por dos revisores (enfermeras) de forma independiente y cegada. En caso de discrepancias, se solicitó la evaluación de una tercera persona. Para la recogida de datos se elaboraron unas tablas que contenían las variables a estudio para facilitar la categorización y la síntesis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios se utilizó la *Guía de Valoración crítica de Ensayos Clínicos Aleatorizados* del Critical Appraisal Skill Program en español (CASPe). Dicha escala consta de 11 ítems, siendo los tres primeros de exclusión y los siete siguientes complementarios. Así pues, se atribuyeron dos criterios de exclusión: el primero, el no cumplimiento de los tres primeros ítems, y el segundo, la no obtención de una puntuación mayor o igual a 6 sobre 11.

Variables del estudio

- Calidad metodológica: puntuación en la escala CASPe.
- Características de la población a estudio: participantes iniciales, participantes finales, porcentaje de pérdidas, periodo de evaluación expresado en meses, sexo, edad, tipo de tumor y estadio tumoral.
- Características del tratamiento radioterápico: grays (Gy) totales, Gy por sesión, escala de valoración de la radiodermatitis por radioterapia y grado de radiodermatitis desarrollado.
- Productos empleados: productos (Tabla I), vía de administración, producto administrado en el Grupo Intervención (GI), productor empleado en el Grupo Control (GC), composición del producto del GC y grado de significación de la efectividad entre los productos del GI y el GC.

Análisis de los datos

Tras categorización de las variables objeto de estudio se realizó una síntesis cuantitativa, mediante la media (\bar{x}), y cualitativa, mediante las frecuencias y los porcentajes (n , %).

Debido a la heterogeneidad de los estudios se consideró adecuado que los resultados obtenidos se sintetizaran mediante un resumen de los p-value obtenidos, para poder dar respuesta a la pregunta de búsqueda.

Tabla I. Relación de productos de los estudios con su composición y propiedades.

Productos	Composición y propiedades de los productos
Crema con melatonina	La melatonina es un compuesto endógeno sintetizado por la glándula pineal Potente antioxidante. Reduce el daño oxidativo por radiación en fibroblastos de piel humana cultivados
Aceite de emú	Aceite con un 70 % de ácidos grasos (ácido oleico, linoleico y linolénico) Usado como remedio para quemaduras en las culturas aborígenes. Regulación negativa de los miembros de la cascada inflamatoria
Glutamina enteral	Aminoácido no esencial Mejora la cicatrización de las heridas y la reparación de los tejidos
Crema Cavilon®	Crema barrera Hidrata la piel aliviando los síntomas de la piel seca y proporciona una barrera protectora contra la descomposición de la piel
Crema hidrocortisona 1 %	Corticosteroide tópico Antiinflamatorio. Puede mitigar la toxicidad de la piel causada por la radiación
Crema boswellia 2 %	Crema con ácidos boswellicos extraídos de las resinas del árbol tropical <i>Boswellia serrata</i> Efecto antiinflamatorio, reduce el enrojecimiento e irritación de la piel. Efecto calmante de la piel irritada
Crema con aloe vera	Crema con 30 mg por 100 ml de aloe vera procesado El mecanismo de protección de la piel del aloe vera es desconocido
Furoato de mometasona 0,1 %	Corticosteroide tópico Antiinflamatorio, antiprurítico y vasoconstrictor
Emulsión con alantoína	Emulsión basada en un aceite natural que contiene alantoína Se usa en Australia y Nueva Zelanda para el manejo de la radiodermatitis, pero no hay evidencia que la respalde
Curcumina oral	La curcumina es un componente de la cúrcuma Agente antioxidante y antiinflamatorio usado en tratamientos de enfermedades de la piel. Reduce la toxicidad cutánea por radiación en ratones
Gel de ácido hialurónico	El ácido hialurónico es un polímero de carbohidrato natural de los tejidos conectivos y la matriz extracelular dérmica Reduce la incidencia de radiodermatitis. Protege fibroblastos del daño de radicales libres
Crema de sulfadiazina de plata	La sulfadiazina de plata es un antibacteriano derivado del sulfato Agente antiinflamatorio y de barrera. Proporciona un ambiente húmedo a la zona irradiada
Apósito Mepitel film®	Apósito transparente Proporciona protección mecánica contra traumatismos a la capa basal de la piel dañada
Crema EGF	Crema basada en un factor de crecimiento epidérmico humano Acelera la regeneración epidérmica y estimula la proliferación de fibroblastos que sintetizan colágeno en la cicatrización de las heridas
Película barrera 3M Cavilon®	Producto líquido que forma una película barrera Actúa como barrera física contra la fricción y la contaminación de la piel
Crema con caléndula	Crema con un 10 % de extractos de caléndula officinalis Usado para el tratamiento sintomático de inflamaciones cutáneas menores, como quemaduras solares o el acné

EGF: Epidermal Growth Factor.

RESULTADOS

Resultados del proceso

Tras aplicar la estrategia de búsqueda se localizaron 86 artículos, de los cuales 19 estaban duplicados, tras lectura de título y resumen fueron eliminados 47, quedando un total de 20 artículos leídos a texto completo, descartando 2 por ser protocolos de investigación y no presentar resultados. Por tanto, un total de 18^{4,5,12-27} artículos fueron seleccionados para la síntesis cualitativa y cuantitativa de esta revisión sistemática (Figura 1).

Calidad metodológica

La puntuación media del CASPe se situó en 8,1 puntos, existiendo resultados que variaron de 6 (n = 1)²⁶ a 9 (n = 8)^{4,5,13,14,19,20,22,25} puntos, no descartándose ningún artículo por puntuaciones inferiores a 6 (Tabla II).

Resultados de los estudios

El número total de participantes fue de 2324, de los cuales, 2188 finalizaron el estudio. Con una media de 122 par-

ticipantes y una tasa media de abandono del 5 %. Estando descrito el periodo de evaluación en el 72 % (n = 13)^{4,12-19,24-27} de los estudios, con periodos que van desde los 6⁴ hasta los 28²⁷ meses, con una media de duración de 15 meses por estudio (Tabla II).

Si atendemos a las variables sociodemográficas, en el 89 % (n = 16)^{4,5,13-25,27} de los estudios la población fue exclusivamente femenina y en un 11 % (n = 2)^{12,26} mixta. La edad media varió entre 48,1¹⁹ y 60,4²⁶ años, situándose la media en 55,5 años (Tabla II).

El 100 % (n = 18)^{4,5,12-27} de los estudios están realizados en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, siendo un 94 % (n = 17)^{4,5,12-25,27} exclusivos de esta tipología de tumor y un 6 % (n = 1)²⁶ sobre cáncer de mama, pulmón y cabeza y cuello. Si atendemos al estadio tumoral en el 66,7 % (n = 12)^{15-18,20-27} no se hizo referencia a dicho aspectos, donde en aquellos estudios que sí lo reflejaron, el 33,3 % (n = 6)^{4,5,12-14,18} incluyeron participantes con un estadio tumoral del 0 al IV (Tabla II).

Resultados relacionados con el tratamiento radioterápico

En el 39 % (n = 7)^{4,12,13,16,17,20,23} de los estudios se emplearon para el tratamiento radioterápico energía de fotones, en el

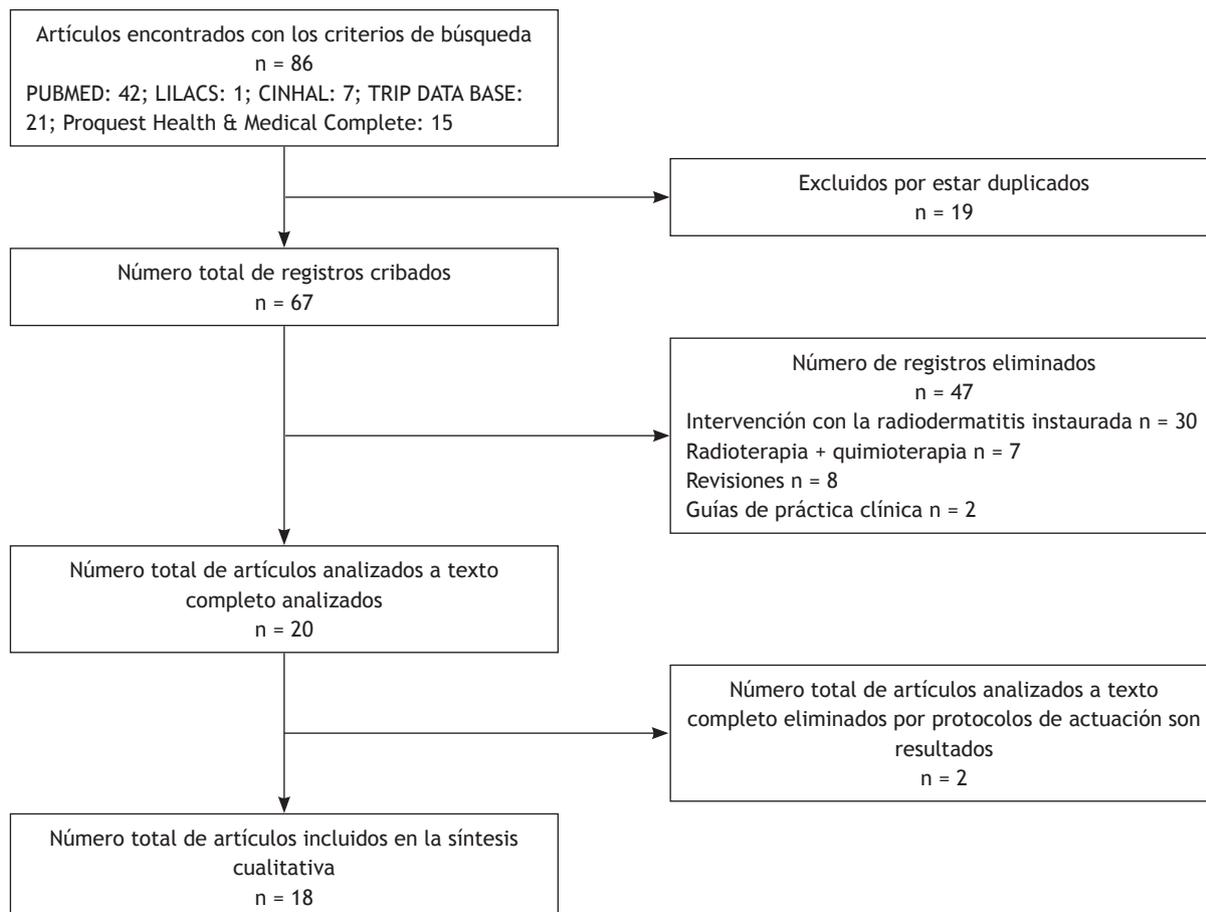


Figura 1. Diagrama de flujo según normativa PRISMA.

Tabla II. Características de la población a estudio.

	CASPe*	Participantes iniciales	Participantes finales	Pérdidas (%)	P. Evaluación (meses)	Sexo	Edad	Tumor	Estadio
Merav y cols., 2016	9	47	47	0 (0 %)	6	M	54,5	Mama	0-II
Chandra y cols., 2016	9	50	50	0 (0 %)	7	M	51,1	Mama	I-III
Kucuktulu y cols., 2016	9	40	38	2 (5 %)	-	M	48,1	Mama	-
Togni y cols., 2015	9	114	114	0 (0 %)	-	M	58,5	Mama	-
Rollmann y cols., 2015	7	45	42	3 (7 %)	-	M	-	Mama	-
Laffin y cols., 2015	8	255	218	37 (15 %)	28	M	55,5	Mama	-
Hoopfer y cols., 2015	8	248	237	11 (4 %)	-	M	-	Mama	-
Shaw y cols., 2015	7	39	39	0 (0 %)	25	M	51	Mama	-
Hindley y cols., 2014	8	120	114	6 (5 %)	18	M	59,5	Mama	-
Lewis y cols.,2014	9	333	291	42 (13 %)	25	M	56	Mama	-
Chan y cols., 2014	6	174	173	1 (1 %)	7	H/M	60,4	Mama, pulmón, cabeza- cuello	-
Herst y cols., 2014	7	80	78	2 (3 %)	6	H/M	59,8	Mama	I-III
Kong M y Hong S, 2013	9	40	40	0 (0 %)	5	M	54,5	Mama	I-III
Ryan y cols., 2013	9	35	30	5 (14 %)	24	M	58,1	Mama	0-IV
Di Franco y cols., 2013	8	100	99	1 (1 %)	12	M	59	Mama	-
Sharp y cols., 2013	7	420	411	9 (2 %)	13	M	58	Mama	-
Pinnix y cols.,	8	80	65	15 (19 %)	18	M	55,4	Mama	0-III
Hemati y cols., 2012	9	104	102	2 (2 %)	-	M	48,4	Mama	-

*P. Evaluación (meses): periodo de evaluación de los pacientes expresado en meses. *CASPe: Guía de Valoración crítica de Ensayos Clínicos Aleatorios del Critical Appraisal Skill Program (CASPe). M: mujeres. H: hombres. -: no consta.*

11 % (n = 2)^{15,19} de electrones, y en un 11 % (n = 2)^{18,24} ambos. Un 6 % (n = 1)⁵ emplearon la energía de fotones de cobalto 60 y en el resto de estudios, un 33 % (n = 6)^{14,21,22,25-27}, no se hizo referencia al tipo de energía empleada (Tabla III).

La dosis de radiación total en los estudios varió entre 20 Gy²² y 50 Gy^{4,15,16,18-20,26}, obteniendo una dosis de radiación media de 44,61 Gy. En cuanto a la dosis de radiación por sesión, osciló entre 1,75 Gy²¹ y 2,67 Gy²⁴, con una radiación media por estudio de 1,97 Gy por sesión (Tabla III).

Resultados prevención de la radiodermatitis

Las escalas empleadas para la valoración de la radiodermatitis fueron la RTOG, en un 50 % (n = 9)^{12,13,16,17,19,20,22,24,25} la CTCAE en un 33 % (n = 6)^{5,15,18,21,26,27}, ambas en un 6 % (n = 1)⁴ y en un 11,1 % (n = 2) la CSSP²³ y la RDS¹⁴ (Tabla IV).

En el 89 % (n = 16)^{4,5,12,13,15-21,23-27} la vía de administración del tratamiento para la prevención de la radiodermatitis fueron los productos tópicos como los: aceites²¹, cre-

Tabla III. Características de la radioterapia.

	Gy totales	Gy/sesión	Escala de valoración	Grado
Merav y cols., 2016	50	2	RTOG/CTCAE	G0-GII
Chandra y cols., 2016	50	2	CTCAE	G0-GIII
Kucuktulu y cols., 2016	20	2	RTOG	G0-GIII
Togni y cols., 2015	50	2	RTOG	GI-GII
Rollmann y cols., 2015	> 45	1,75-2,12	CTCAE	-
Laffin y cols., 2015	42/50	2,62/2	CTCAE	-
Hoopfer y cols., 2015	45/50	2,25/2	CSSP	G0-GIV
Shaw, S. et al. 2015	50	2	CTCAE	GI-GIII
Hindley y cols., 2014	40	2,67	RTOG	G0-GIII
Lewis y cols., 2014	45-50,4	1,8-2	RTOG	G0-GIII
Chan y cols., 2014	> 50	-	CTCAE	GI-GIII
Herst y cols., 2014	50-54	-	RTOG	GI-GIII
Kong M y Hong S, 2013	46-50	2	RTOG	GI-GIII
Ryan y cols., 2013	42,6-50,4	1,8-2,4	RDS	G0-GIV
Di Franco y cols., 2013	50	2	RTOG	G0-GIII
Sharp y cols., 2013	50/42,5	2/2,66	RTOG	G0-GIII
Pinnix y cols., 2012	50	2	CTCAE	GI-GIV
Hemati y cols., 2012	50	2	RTOG	G0-GIII

Gy: gray. G0: grado de radiodermatitis 0. GI: Grado 1 de radiodermatitis eritema leve a dosis de 2 Gys. GII: Grado 2 de radiodermatitis descamación seca a dosis de 2-4 Gys. GIII: Grado 3 de radiodermatitis descamación húmeda a dosis de 4 Gys y Grado 4 (GIV) necrosis. RTOG: Escala de valoración de la Radiation Therapy Oncology Group. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. CSSP: Catterall Skin Scoring Profile. RDS: Radiation Dermatitis Severity Score.

mas^{4,5,13,15-17,19,20,23,24,27}, geles¹⁸, emulsiones²⁶ y apósitos¹², para la prevención de la radiodermatitis y el 11 % (n = 2)^{14,22} restante productos orales (Tabla IV).

En el 17 % (n = 3)^{4,5,20} de los estudios en el grupo control se administró un placebo. Y en el 61 % (n = 11) se usó una crema hidratante (n = 4)^{16,23,24,27}, crema acuosa (n = 3)^{12,17,26}, aceite de semilla de algodón (n = 1)²¹, gel de vaselina (n = 1)¹⁸, glucosa oral (n = 1)²² y cápsulas con colorante (n = 1)¹⁴; y en el 22 % (n = 4)^{13,15,19,25} restante, no se dio ningún producto (Tabla IV).

Los productos tópicos que fueron efectivos con un p < 0,05 en la prevención de la radiodermatitis fueron: crema con melatonina⁴, crema de hidrocortisona 1 %⁵, furoato de mometasona 0,1 %²⁴, crema de barrera de polímeros²⁷, crema de EGF¹³. Y en un p < 0,01 fueron efectivos: el apósito de film transparente¹², la película de barrera con polímeros¹⁵ y la crema de sulfadiazina de plata¹⁹. En cuanto a los productos administrados por vía oral fueron efectivos en un p < 0,01, la glutamina enteral²² y la curcumina oral¹⁴ (Tabla IV).

Otros productos como el aceite de emú²¹, la crema hidratante¹⁶, la emulsión con alantoína²⁶ y la crema de caléndula¹⁷, no obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la prevención de la aparición de radiodermatitis. Sin embargo, la crema de aloe vera²³ y el gel de ácido hialurónico¹⁸ precipitaron la aparición de radiodermatitis, frente al grupo placebo (p < 0,05) (Tabla IV).

Se desaconseja el uso del ácido hialurónico y la aloe vera. No mejoró la radiodermatitis con el empleo de cremas hidratantes, caléndula, boswellia, alantoína y el aceite de emú.

DISCUSIÓN

Un total de 18 ensayos clínicos han estudiado el efecto de la melatonina, el aceite de emú, la glutamina, las barreras protectoras con polímeros tópicos, la hidrocortisona, la broswellia, el aloe vera, el furoato de mometasona, la emulsión de alantoína, la cúrcuma, el ácido hialurónico, la sulfadiazina de plata, el factor epitelial de crecimiento epidérmico y la caléndula en la prevención de la dermatitis por radioterapia en pacientes con cáncer de mama, en los últimos 6 años.

El perfil de pacientes incluidos en estos estudios fueron mujeres con una edad media de 55,5 años. Datos que se corresponden con el perfil de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a nivel mundial²⁸.

En base a los resultados obtenidos, uno de los aspectos que condiciona la aparición de radiodermatitis, es la dosis de radiación administrada. Donde oscilaron entre 44,61 Gy en total del tratamiento y 1,97 Gy por sesión. Datos que se corresponden con las pautas de tratamiento de las principales guías de abordaje terapéutico del cáncer de mama, cuyos valores recomendados varían entre los 45 Gy y 50 Gy en total y 2 Gy por sesión de radioterapia²⁹. Para la valoración y cuantificación de la radiodermatitis, la escala más empleada fue la CTCAE, desarrollada por el NCI en el año 1983³⁰.

Las vías de administración más utilizadas para la prevención de la radiodermatitis fueron la vía tópica y la oral. Sobre esta última, destacó la efectividad de la glutamina

Tabla IV. Características productos empleados y efectividad en la prevención de la radiodermatitis.

Artículos	V. administración	Producto GI	Producto GC	Composición producto GC	Sig.
Merav y cols., 2016	Tópico	Crema con melatonina	Placebo	Misma composición producto intervención sin melatonina	0,03
Chandra y cols., 2016	Tópico	Crema hidrocortisona 1 %	Placebo	Misma composición producto intervención sin hidrocortisona	0,024
Kucuktulu y cols., 2016	Oral	Glutamina enteral	Placebo	Glucosa oral	< 0,01
Togni y cols., 2015	Tópico	Crema boswellia 2 %	Placebo	Misma composición producto intervención sin boswellia	0,066
Rollmann y cols., 2015	Tópico	Aceite de emú	Placebo	Aceite de semilla de algodón	a
Laffin y cols., 2015	Tópico	Crema Cavilon	Placebo	Crema hidratante	0,047
Hoopfer y cols., 2015	Tópico	Crema con aloe vera	Placebo	Crema hidratante	0,028
Shaw y cols., 2015	Tópico	Película barrera 3M Cavilon®	No	-	0,002
Hindley y cols., 2014	Tópico	Furoato de mometasona 0,1 %	Placebo	Crema hidratante	0,018
Lewis y cols., 2014	Tópico	Desodorantes	No	-	0,59
Chan y cols., 2014	Tópico	Emulsión con alantoína	Placebo	Crema acuosa	0,16
Herst y cols., 2014	Tópico	Apósito Mepitel film®	Placebo	Crema acuosa	< 0,01
Kong M y Hong S, 2013	Tópico	Crema EGF	No	-	0,035
Ryan y cols., 2013	Oral	Curcumina oral	Placebo	Cápsulas con colorante	0,008
Di Franco y cols., 2013	Tópico	Cremas hidratantes	Placebo	Crema hidratante	b
Sharp y cols., 2013	Tópico	Crema con caléndula	Placebo	Crema acuosa	c
Pinnix y cols., 2012	Tópico	Gel de ácido hialurónico	Placebo	Gel de vaselina	0,027
Hemati y cols., 2012	Tópico	Crema de sulfadiazina de plata	No	-	< 0,01

V. administración: vía de administración. GI: Grupo Intervención. GC: Grupo Control. Sig.: significación estadística p-value. EGF: Epidermal Growth Factor.

En estos tres artículos no hay datos sobre el grado de significación estadística de la variable estudiada: a: no existen datos sobre el grado de significación estadística en p-value, indica que la diferencia en el grado de radiodermatitis máximo no fue significativo; b: no existen datos sobre el grado de significación estadística en p-value, indica que la muestra es demasiado pequeña para poder hacer una relación entre los resultados; c: no existen datos sobre el grado de significación estadística en p-value, indica no haber diferencia entre los grupos en cuanto al grado de radiodermatitis.

enteral²², con propiedades regenerativas y potenciadoras del sistema inmunitario y la curcumina oral¹⁴, con potencial antiinflamatorio y antioxidantes. Su presencia ayuda a reconstruir los daños producidos en las células de los tejidos tratados con radioterapia³¹, cuyos beneficios también han sido observados en la prevención y curación de quemaduras en pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos³².

En cuanto a los productos tópicos, tal y como han mostrado nuestros resultados, existe una gran heterogeneidad de presentaciones tópicas (aceites, cremas, geles, emulsiones, películas protectoras y apósitos), donde no existe una presentación que resulte más efectiva que otra. Este aspecto también quedó manifestado en el trabajo de Goselin³³, basado en recomendaciones para el tratamiento de la radiodermatitis instaurada en pacientes con cáncer de mama.

En base a nuestros resultados, los productos más efectivos en la prevención de la radiodermatitis fueron los apósitos

de film transparente¹²; dispositivos constituidos por un dispositivo de polímero fino transparente y transpirable, diseñado para la protección de la piel frágil y sensible con el objetivo de disminuir el riesgo de laceraciones³⁴. Mecanismo similar al empleado por las películas¹⁵ o cremas²⁷ de barrera con polímeros, cuyos resultados han sido efectivos en la prevención de la radiodermatitis. Según estos resultados, los dispositivos de barrera serían recomendables en la prevención de la radiodermatitis por la protección primaria, que ofrecen frente a posibles lesiones. Otros productos con mecanismo similares, como los apósitos de espuma, han sido eficaces en el tratamiento de la radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama^{35,36}. Pese a que no hemos encontrado evidencia, que trate sobre su efectividad en la prevención de la radiodermatitis.

Los tratamientos farmacológicos empleados por vía tópica fueron los corticoides como el furoato de mometasona²⁴ y la crema con hidrocortisona al 1 %⁵. Obteniendo una reduc-

ción de la aparición de la radiodermatitis. Sin embargo, no todos los investigadores recomiendan su empleo, como consecuencia de la atenuación del sistema inmunitario³⁷⁻⁴¹. Otro fármaco con efectos similares es la sulfadiazina de plata, que reducen la aparición de radiodermatitis. Beneficios solo observados en el estudio de Hemati y cols.¹⁹. Las últimas recomendaciones del Consensus on Wound Antisepsis desaconsejan su aplicación por los mismo motivos que los corticoides tópicos⁴¹.

Otros productos como la crema de melatonina⁴ o el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)¹³ han sido eficaces. Donde en ambos casos el mecanismo de acción se basa en la reducción de los radicales libres de las células dañadas durante la radioterapia, facilitando la regeneración celular y reparando el daño tisular. Sin embargo, otros productos administrados por vía tópica como el ácido hialurónico¹⁸, al que también se le atribuyen propiedades antioxidantes, han mostrado resultados contraproducentes, facilitando la aparición de radiodermatitis. Resultados similares son los obtenidos con la aplicación de la aloe vera²³, cuyo mecanismo de acción, basado en la hidratación celular, podría actuar como factor potenciador del efecto de la radioterapia, situación que explicaría el efecto potenciador de la aparición de radiodermatitis. Así pues, tanto el ácido hialurónico como la aloe vera se utilizan de forma habitual en el tratamiento de la radiodermatitis instaurada, con excelentes resultados⁴²⁻⁴⁵.

En cuanto al empleo de desodorantes, su uso está desaconsejado en base a las guías de práctica clínica⁴⁶. Sin embargo, en base a los datos obtenidos, no se evidencia que respalde la mayor predisposición de desarrollar radiodermatitis tras el empleo de estos²⁵, datos también corroborados por otros investigadores⁴⁷⁻⁴⁹.

Otras recomendaciones empleadas no localizadas en esta revisión, pero sí descritos en la literatura, son la urea al 3 %⁵⁰ aplicada de forma intensiva durante tres veces/día dos semanas antes del tratamiento, o la crema de silimarina al 0,25 %⁵¹, que han obtenido resultados satisfactorios en la prevención de la radiodermatitis.

CONCLUSIÓN

En la prevención de la dermatitis por radioterapia es efectivo el empleo de productos cuya finalidad sea la protección de la piel, como los apósitos tipo film y las cremas o películas con barrera de polímeros, además de productos potenciadores del sistema inmunitario, como la glutamina enteral, y productos con propiedades antioxidantes que reduzcan los radicales libres de las células dañadas durante la radioterapia, como la curcumina oral, la crema de melatonina o el factor de crecimiento epidérmico. Otros productos, como los corticoides (hidrocortisona 1 %, furoato de mometasona 0,1 %) y los antibióticos tópicos (sulfadiazina de plata), son efectivos pero su uso a largo plazo conlleva efectos secundarios. Productos como la crema de boswellia 2 %, el aceite de emú, los desodorantes, la emulsión con alantoína, las cremas hidratantes y la crema con caléndula no aportan beneficios ni perjuicios. Además, el uso del ácido hialurónico y la aloe vera estarían desaconsejados para la prevención de la dermatitis por radioterapia.

Esta investigación puede ser el inicio de otras investigaciones que analicen de forma conjunta la efectividad de

aquellos productos que apuntan a una reducción de la radiodermatitis, para poder establecer conclusiones más precisas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en la publicación de este estudio.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido parcialmente subvencionado por la Universitat Jaume I (UJI-A2017-06)

BIBLIOGRAFÍA

1. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27:e1-17.
2. Berger A, Regueiro C, Hijal T, Pasquier D, De La Fuente C, Le Tinier F, et al. Interest of Supportive and Barrier Protective Skin Care Products in the Daily Prevention and Treatment of Cutaneous Toxicity During Radiotherapy for Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2018;12:117822341775277.
3. Fernández-Castro M, Martín-Gil B. Efectividad del tratamiento tópico en pacientes con cáncer de mama que sufren radiodermatitis. Una revisión sistemática. *Enferm Clinica*. 2015;25:327-43.
4. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:188-92.
5. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:483-91.
6. De Conno F, Ventafridda V, Saita L. Skin problems in advanced and terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage [Internet]*. 1991;6:247-56.
7. Titeca G, Poot F, Cassart D, Defays B, Pirard D, Comas M, et al. Impact of cosmetic care on quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and radiotherapy: an initial randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21:771-6.
8. D'haese S, Roy M Van, Bate T, Bijdekerke P, Vinh-Hung V. Management of skin reactions during radiotherapy in Flanders (Belgium): A study of nursing practice before and after the introduction of a skin care protocol. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14:367-72.
9. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: A review of the evidence. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2010;54:264-79.
10. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2006;14(8):802-17.
11. Meneses AG de, Reis PED dos, Guerra ENS, Canto GDL, Ferreira EB, Meneses AG de, et al. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26.
12. Herst PM, Bennett NC, Sutherland AE, Peszynski RI, Paterson DB, Jasperse ML. Prophylactic use of Mepitel Film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. *Radiation Oncol*. 2014;110:137-43.

13. Kong M, Hong SE. Topical use of recombinant human epidermal growth factor (EGF)-based cream to prevent radiation dermatitis in breast cancer patients: a single-blind randomized preliminary study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4859-64.
14. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for Radiation Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Thirty Breast Cancer Patients. *Radiat Res*. 2013;180:34-43.
15. Shaw S-Z, Nien H-H, Wu C-J, Lui LT, Su J-F, Lang C-H. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: A clinical trial. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:407-14.
16. Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, De Natale F, Falivene S, Di Lecce A, et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiat Oncol*. 2013;8:57.
17. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions - Results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17:429-35.
18. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, et al. Topical Hyaluronic Acid vs. Standard of Care for the Prevention of Radiation Dermatitis After Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer: Single-Blind Randomized Phase III Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2012;83:1089-94.
19. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2012;20:1613-8.
20. Togni S, Maramaldi G, Bonetta A, Giacomelli L, Di Pierro F. Clinical evaluation of safety and efficacy of Boswellia-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1338-44.
21. Rollmann DC, Novotny PJ, Petersen IA, Garces YI, Bauer HJ, Yan ES, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Processed Ultra Emu Oil Versus Placebo in the Prevention of Radiation Dermatitis. *Int J Radiat Oncol*. 2015;92:650-8.
22. Eda K, Uzer K, Murat T, Cenk U. The effects of enteral glutamine on radiotherapy induced dermatitis in breast cancer. *Clin Nutr*. 2016;35:436-9.
23. Hooper D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15:181-90.e4.
24. Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D, et al. Mometasone Furoate Cream Reduces Acute Radiation Dermatitis in Patients Receiving Breast Radiation Therapy: Results of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90:748-55.
25. Lewis L, Carson S, Bydder S, Athifa M, Williams AM, Bremner A. Evaluating the Effects of Aluminum-Containing and Non-Aluminum Containing Deodorants on Axillary Skin Toxicity During Radiation Therapy for Breast Cancer: A 3-Armed Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90:765-71.
26. Chan RJ, Mann J, Tripcony L, Keller J, Cheuk R, Blades R, et al. Natural Oil-Based Emulsion Containing Allantoin Versus Aqueous Cream for Managing Radiation-Induced Skin Reactions in Patients With Cancer: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90:756-64.
27. Laffin N, Smyth W, Heyer E, Fasugba O, Abernethy G, Gardner A. Effectiveness and Acceptability of a Moisturizing Cream and a Barrier Cream During Radiation Therapy for Breast Cancer in the Tropics. *Cancer Nurs*. 2015;38:205-14.
28. Alarcón B, Guarín N, Muñoz-Galindo I, Díaz J, Arévalo H. Cancer prevalence in a health insurance organization in Colombia, 2013. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;19:210-21.
29. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24:vi7-23.
30. Sociedad Española de Oncología. C, SPARC (Organization). *Oncología*. Vol. 28, *Oncología* (Barcelona). Ediciones Cutor; 2005. p. 24-9.
31. Eficacia de la administración enteral de glutamina en enfermos quemados graves. *Med Intensiva*. 2005;29:72-4.
32. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S, Taylor PM. Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules-supplemented enteral nutrition in severely burned patients. *Burns*. 2005;31:342-6.
33. Gosselin TK, Schneider SM, Plambeck MA, Rowe K. A Prospective Randomized, Placebo-Controlled Skin Care Study in Women Diagnosed With Breast Cancer Undergoing Radiation Therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37:619-26.
34. Meuleneire F. A vapour-permeable film dressing used on superficial wounds. *Br J Nurs*. 2014;23:S36-43.
35. Diggelmann K V, Zytovicz AE, Tuaine JM, Bennett NC, Kelly LE, Herst PM. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol*. 2010;83:971-8.
36. Paterson D. Randomized Intra-patient Controlled Trial of Mepilex Lite Dressings versus Aqueous Cream in Managing Radiation-Induced Skin Reactions Postmastectomy. *J Cancer Sci Ther*. 2012;04.
37. Farhan F, Kazemian A, Alagheband H. Topical betamethasone for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Iran J Radiat Res*. 2003;1:105-11.
38. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol*. 2002;146:983-91.
39. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer*. 43:180-4.
40. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol*. 2001;59:257-65.
41. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018 [Internet]. Vol. 31. *Skin Pharmacology and Physiology*. S. Karger AG; 2018 [cited 2020 Mar 27]. p. 28-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262416>.
42. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2011;100:205-9.
43. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1997;42:155-61.
44. Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K, Kitagawa T. Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Literature Review. *Clin Oncol*. 2005;17:478-84.
45. Rao S, Hegde S, Baliga-Rao M, Palatty P, George T, Baliga M. An Aloe Vera-Based Cosmeceutical Cream Delays and Mitigates Ionizing Radiation-Induced Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Curative Radiotherapy: A Clinical Study. *Medicines* [Internet]. 2017;4:44.
46. Villanueva Ramos T, Alcalá Pérez D, Vega Gonzales M, Peralta PEderero ML, Medina Bojórquez A, Barrera Cruz A. Guía de práctica clínica para prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda. *Dermatol Rev Mex*. 2012;56:11.

47. Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1048-52.
48. Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83:e29-34.
49. Gee A, Moffitt D, Churn M, Errington RD. A randomised controlled trial to test a non-metallic deodorant used during a course of radiotherapy. *J Radiother Pract.* 2000;1:205-12.
50. Pardo Masferrer J, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M, Alvarado Astudillo A, Hernández Armenteros ML, Macías Hernández V, et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:43-8.
51. Becker-Schiebe M, Mengers U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical Use of a Silymarin-Based Preparation to Prevent Radiodermatitis. *Strahlentherapie und Onkol.* 2011;187:485-91.