



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ”, MÉRIDA, YUCATÁN

TÍTULO DE LA TESIS

EFFECTIVIDAD DE GEL TÓPICO COMPARADO CON LA SULFADIAZINA DE  
PLATA PARA LA DISMINUCIÓN DE LA DERMATITIS INDUCIDA POR  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE  
AVANZADO, POSTMASTECTOMIZADAS TRATADAS CON RADIOTERAPIA  
NORMOFRACCIONADA

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. GEMMA CONCEPCIÓN ZÁRATE GARCÍA**

Facultad de Medicina



MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO  
2022.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ”, MÉRIDA, YUCATÁN

TÍTULO DE LA TESIS

EFFECTIVIDAD DE GEL TÓPICO COMPARADO CON LA SULFADIAZINA DE  
PLATA PARA LA DISMINUCIÓN DE LA DERMATITIS INDUCIDA POR  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE  
AVANZADO, POSTMASTECTOMIZADAS TRATADAS CON RADIOTERAPIA  
NORMOFRACCIONADA

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

**DRA. GEMMA CONCEPCIÓN ZÁRATE GARCÍA**

**Tutor Metodológico:**

Dra. Carolina Elizabeth Medina Escobedo

**Tutor Temático:**

Dra. Angélica Carolina Sandoval Méndez.

**Investigador colaborador:**

Dra. Amelia Esperanza Sarricolea Puch

Facultad de Medicina



MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO  
2022.



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ”, MÉRIDA, YUCATÁN.**

**EFFECTIVIDAD DE GEL TÓPICO COMPARADO CON LA SULFADIAZINA DE PLATA PARA LA  
DISMINUCIÓN DE LA DERMATITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, POSTMASTECTOMIZADAS, TRATADAS  
CON RADIOTERAPIA NORMOFRACCIONADA**

---

**Dr. Roberto Abraham Betancourt Ortiz**  
Director

---

**D. en C. Carolina Elizabeth Medina Escobedo**  
Directora de Educación e Investigación en Salud

---

**Dra. Reyna Guadalupe Gamboa León**  
Jefe de División de Educación en Salud

---

**D.A.D. Patricia Berenice Bolado García**  
Jefe de División de Investigación en Salud

---

**Dra. Amelia Esperanza Sarricolea Puch**  
Jefe del Departamento Clínico del servicio de Radio-Oncología

---

**Profesor Titular de la Especialidad en Radio-Oncología**  
Dra. Angélica Carolina Sandoval Méndez.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3203**.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Ignacio García Téllez

Registro COFEPRIS **17 CI 31 050 033**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 31 CEI 005 2017121**

FECHA Viernes, 09 de julio de 2021

**Dra. Carolina Elizabeth Medina Escobedo**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTIVIDAD DE GEL TÓPICO COMPARADO CON LA SULFADIAZINA DE PLATA PARA LA DISMINUCIÓN DE LA DERMATITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, POSTMASTECTOMIZADAS, TRATADAS CON RADIOTERAPIA NORMOFRACCIONADA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3203-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. ROBERTO ABRAHAM BETANCOURT ORTIZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3203



**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS:**

*Dice una frase: “Si una persona es perseverante, aunque sea dura de entendimiento, se hará inteligente; y aunque sea débil se transformará en FUERTE”.*

*Le pedí a Dios fuerzas para hacerme fuerte y me dio dificultades. Le pedí sabiduría y me dio problemas para resolver, le pedí prosperidad y me dio un cerebro y fuerzas para trabajar, le pedí valor, y me dio peligros para vencer, le pedí amor y Dios me llevó a personas con problemas para ayudar. Le pedí favores y me dio oportunidades. No recibí nada de lo que deseaba, pero me dio todo lo que necesitaba.*

*Gracias Dios y familia mía, les doy las gracias con todo mi corazón por sostenerme con todas sus fuerzas, acogerme, y velarme cada noche, a mi padre por darme fortaleza, amor incondicional y entrega total, a mi madre por su paciencia, su amor, su bondad y su amor incondicional, a mis hermanos que siempre estuvieron conmigo.*

*A mi Tío, que me enseñó tantas cosas, y que es curioso que todos sepan cuando expreso la frase y “¿mi tío?”. ¡Y Papá-Rafael mírame aquí estoy!*

*A la Dra. Sandoval por confiar en mí, a la Dra. Sarricolea por que aparte de confiar en mí, me dio la oportunidad de realizar este trabajo, porque a pesar de que el camino se veía difícil ambas confiaron en mí.*

*A la Dra. Carolina, por su paciencia y entrega total a nosotros los residentes.*

*Doy gracias a todo el personal y a mis queridas pacientes porque sin ellas tampoco nada hubiera sido posible.*



Imagen tomada de Revista Académica e Institucional de la UCPR pág. 4

# INDICE

II.INTRODUCCION.....	5
III.MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
IV.CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	23
V.RESULTADOS.....	24
VI.DISCUSIÓN.....	32
VII.CONCLUSIONES: .....	33
VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	34
IX.INDICE DE ANEXOS.....	37
X.ABREVIATURAS.....	43
XI.INDICE DE TABLAS.....	44
XII.INDICE DE FIGURAS.....	45
XII.GLOSARIO.....	46
XI.ANEXOS .....	39
X.ABREVIATURAS.....	42
XI.INDICE DE TABLAS.....	43

# EFFECTIVIDAD DE GEL TÓPICO COMPARADO CON LA SULFADIAZINA DE PLATA PARA LA DISMINUCIÓN DE LA DERMATITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, POSTMASTECTOMIZADAS, TRATADAS CON RADIOTERAPIA NORMOFRACCIONADA

Medina-Escobedo Carolina<sup>1</sup>, Sandoval-Méndez Angelica<sup>2</sup>, Amelia Esperanza Sarricolea Puch<sup>2</sup>,  
Gemma Concepción Zarate- Garcia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dirección de Educación e Investigación en Salud, <sup>2</sup> Servicio de Radio oncología  
Unidad de Alta Especialidad HE CMN “Ignacio García Téllez” Mérida, Yucatán.

**INTRODUCCIÓN:** La palabra cáncer proviene de una palabra griega Karkinos la cual se utilizaba para describir tumores en carcinoma por el médico Hipócrates (460-370ac). El cáncer de mama, en el género femenino ocupa el primer lugar en incidencia mundial. De acuerdo con el Globocan en México representa el primer lugar en incidencia de cáncer en ambos sexos, con una incidencia de 26% solo en mujeres. Ocupa el segundo lugar en mortalidad representando el 8.2% de cáncer en general en ambos sexos. En nuestro país se diagnostica la enfermedad en etapas localmente avanzadas (IIB-III) en 55.9%. Las modalidades de tratamiento comprenden, radioterapia, cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, y terapia hormonal entre otras. La radioterapia sigue siendo un importante tratamiento del cáncer con aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer que reciben radioterapia durante el curso de la enfermedad y contribuye al 40% aproximadamente del tratamiento curativo del cáncer. Hasta aproximadamente el 95% de los pacientes que reciben radioterapia experimentan algún grado de reacción cutánea (radiodermatitis) que puede incluir eritema, descamación seca, descamación húmeda. Se propone la comparación de 2 tipos de gel, uno llamado gel tópico para la dermatitis inducida por radioterapia versus sulfadiazina de plata para la disminución de la radiodermatitis.

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad de gel tópico comparado con la sulfadiazina de plata para la disminución de la dermatitis inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada.

**METODOLOGÍA:** Ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego simple, de tipo longitudinal, de intervención, analítico y prospectivo. Se incluyeron pacientes mujeres de edad igual o mayor a 18 años, en etapa tardía de cáncer de mama y que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Con asignación aleatoria se formaron dos grupos (intervención y control) cada uno con 15 sujetos, se evaluaron la radiodermatitis en la consulta de Radio-Oncología de la UMAE IMSS Mérida, así como los planes de tratamiento para obtener los datos de interés. La información se capturó en una base de datos de Excel para su análisis. Se realizó la estadística descriptiva y para la prueba de hipótesis U-Mann Whitney. Se consideró como valor estadísticamente significativo  $p < 0.05$  Procesamiento de datos con software SPSS ver. 23.0. Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas en la UMAE de Yucatán; la media de edad fue de  $55.6 \pm 13.8$  años. Todas las pacientes tenían ECOG 0 excepto una con ECOG1. El volumen clínico del tratamiento fue el mismo para todas las pacientes. La Dmax fue de  $5495 \pm 49.14$  en el grupo A y  $5471 \pm 54.63$  con una significancia de 0.23. La D95 fue de  $7754.60 \pm 108.02$  en el Grupo A y  $4783.13 \pm 40.87$  con una significancia de 0.34 y la inhomogeneidad fue de  $109.90 \pm 0.98$  en el grupo A, y  $109.51 \pm 1.06$  en el grupo B con una significancia de 0.31. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos respecto a la edad, estadio de cáncer de mama ni el fototipo, sin embargo el fototipo de Fitzpatrick III se encontró en tres casos más del grupo B. Respecto al estadio de cáncer de mama el IIIA se observó en el 33% (5) de los casos en ambos grupos. No se encontró diferencia estadística significativa en la aparición de radiodermatitis entre los grupos  $p = 0.775$ .

#### CONCLUSIONES:

Actualmente no existen intervenciones preventivas en la radiodermatitis. El arsenal de tratamiento se basa en esteroides tópicos, antihistamínicos y AINES. Sin embargo, no se ha demostrado que estos tratamientos disminuyan el tiempo de resolución de la radiodermatitis.

La aplicación de sulfadiazina de plata no produjo cambios significativos en la distribución de la dosis en comparación con la administración de la aplicación del gel tópico.

Tradicionalmente la sulfadiazina no se utiliza en forma profiláctica, sin embargo, en la metodología de este trabajo fue realizado desde el día 1, demostrando que es segura su implementación.

En cuanto a nuestro cuestionario de percepción hubo una diferencia estadística para el gel tópico en percepción de alivio y frescura al ponerse la crema, además ninguna de ellas percibió algún tipo de eventualidad ejemplo (picazón).

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia, radiodermatitis, gel tópico, sulfadiazina de plata.

## **II.INTRODUCCIÓN.**

El cáncer de mama, en el género femenino ocupa el primer lugar en incidencia mundial representando más de 2 millones de mujeres con este padecimiento. Y primer lugar en mortalidad representando más de 600 mil muertes en todo el mundo (1).

Se presentan 45% de los casos en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y 55% del total de mujeres por cáncer de mama ocurren en estos países (287100) (2).

En América latina desde el año 2000 la Organización Mundial de la Salud reportó que la principal tendencia era el incremento del cáncer de mama. En el 2008 la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) informó que se diagnosticaron en esta área 320,000 casos y se estimó para 2030 un incremento del 60% (2).

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas (2), (3). De acuerdo con el Globocan en México representa el primer lugar en incidencia de cáncer en ambos sexos, con una incidencia de 14.3%, y 26% solo en mujeres. Ocupa el segundo lugar en mortalidad representando el 8.2% de cáncer en general en ambos sexos (2).

Acorde al departamento de epidemiología de la secretaria de salud la incidencia se incrementó entre 2000 y 2013 llegando de 10.76 casos por 100.000 habitantes a 26.1 por cada 100.000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en 2013 (2).

En ellos han influido muchos factores como el envejecimiento poblacional, “la occidentalización” del estilo de vida, la educación e información deficientes relativas a la enfermedad, la carencia de un programa nacional de detección oportuna, la dilatación en la atención en las instituciones públicas, la insuficiencia de recursos humanos, materiales y técnicos para el tratamiento y la carencia de unidades mamarias especializadas (2).

En México ha habido un incremento constante en la expectativa de vida desde la década de 1970, llegando a tener una vida media 77 años las mujeres y 75 años los hombres. Esto ha ocasionado un envejecimiento poblacional, incorporando cada año un número importante de mujeres a la edad de riesgo (>40años) esperando que para este año 2020 haya alrededor de 30millones de mujeres en este grupo (2).

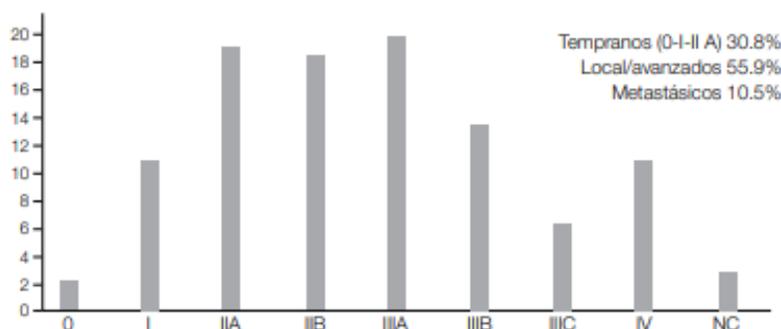
El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en su actualización 2020, a nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más, las mayores tasas (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua,

Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur. Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, 1% son jóvenes de 15 a 29 años, 13% tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte (38%), está entre los 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48%) (4).

Con base en el número anual de nuevos casos de cáncer de mama, de 2010 a 2019 se observa un incremento en la incidencia de esta enfermedad. En 2019 se ubica la tasa más alta (cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas de 20 años o más). También para 2019, se presenta la tasa de incidencia más alta para las mujeres (35.24 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más) (4).

La mayoría fallece después de los 59 años (48%). Las tasas más altas de mortalidad (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur (4).

A partir de 2007, el seguro popular incorporó el cáncer de mama al programa de gastos catastróficos, lo que garantiza el acceso gratuito al tratamiento integral de esa enfermedad a los pacientes no derechohabientes de seguridad social. No obstante, en nuestro país se diagnostica la enfermedad en etapas localmente avanzadas (IIB-III) en 55.9% (2). (ver fig 1)



**Fig 1.** Secretaría de Salud México. Seguro Popular. Informe sobre cáncer de mama 2015.

Más de 95% de las neoplasias de la mama, surgen del epitelio como tal, por lo que son carcinomas. A grandes rasgos, los carcinomas de mama se pueden dividir en 2 grandes grupos: carcinoma in situ y carcinoma infiltrante (3).

El cáncer de mama no metastásico se considera ampliamente en dos categorías basados en la clasificación de TNM:

Etapa inicial: incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de la enfermedad en estadio IIB (T2N1) (2) (3).

Localmente avanzado: incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC (2).

#### ROL DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

La radioterapia post mastectomía está indicada para pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como aquellos con cáncer que afecta los márgenes quirúrgicos y los ganglios linfáticos axilares afectados patológicamente, o inadecuada linfadenectomía.

Siguen las siguientes recomendaciones: (5), (6).

\*Tumores iniciales T3 o T4.

\*Ganglios axilares positivos

Se puede considerar la radioterapia posmastectomía para pacientes con múltiples factores de recurrencia de alto riesgo, incluidos tumores centrales / mediales o tumores > 2 cm con otras características de alto riesgo, como edad temprana y / o LVI extenso (6).

Para las mujeres que se someten a una mastectomía, la pared torácica se puede tratar con campos tangenciales y con fotones. La administración de una dosis adecuada a la piel de la pared torácica es importante y se debe tener en cuenta el efecto conservador de la piel de los fotones (7).

El papel de la radioterapia después de la mastectomía, radioterapia posmastectomía (PMRT), ha evolucionado durante las últimas décadas desde la publicación de los ensayos aleatorizados de la Agencia del Cáncer de Columbia Británica y el Grupo Cooperativo Danés de Cáncer de Mama. Estos ensayos fueron los primeros que utilizaron técnicas de radiación modernas y terapia sistémica para demostrar que la PMRT no solo redujo las recurrencias locorregionales (LRR), sino que también mejoró la supervivencia (7).

#### DOSIFICACION Y TRATAMIENTO CON RADIACION DE HAZ EXTERNO

La cantidad de radiación que recibirá la paciente se mide en unidades llamadas Gray (Gy). A menudo la dosis se expresa en centigray (cGy) que es la centésima parte de un Gy (8).

Para la radiación externa, la dosis total a menudo se divide en varias dosis más pequeñas llamadas fracciones que se dan con mayor frecuencia durante varias semanas. Esto permite la mayor dosis al tumor con la menor dosis a los tejidos normales (8).

Con fines de este trabajo solo definiremos el fraccionamiento convencional o estándar como aquel que otorga 1.8 a 2gy por día en una única fracción, durante 5 semanas (8).

## RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE CANCER Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS

Hasta aproximadamente el 95% de los pacientes que reciben radioterapia experimentan algún grado de reacción cutánea (radiodermatitis) que puede incluir eritema, descamación seca, descamación húmeda (9).

La radioterapia es un tratamiento no quirúrgico importante para el cáncer y se puede utilizar solo o junto con cirugía y quimioterapia (9).

El objetivo de la radioterapia es entregar una dosis medida con precisión de radiación ionizante a un volumen tumoral definido con el mínimo daño posible al tejido sano circundante, lo que resulta en la erradicación del tumor, alta calidad de vida y prolongación de la supervivencia a un costo razonable (10).

La Radioterapia utiliza alta energía, partículas u ondas, como rayos X, rayos gamma, haces de electrones o protones, para destruir o dañar las células cancerosas (8).

Cada vez que la radioterapia es otorgada se debe vigilar que haya un equilibrio entre destruir las células cancerosas y minimizar el daño a las células normales. La radiación no siempre destruye las células cancerosas o las células normales de inmediato. Podría llevar días o incluso semanas de tratamiento para que las células comiencen a morir, y pueden continuar muriendo por meses después de finalizado el tratamiento (10).

El tratamiento con radiación puede causar una variedad de reacciones físicas en la piel y contribuye al dolor, malestar, irritación, picazón y ardor. Los cambios en la piel por radiación pueden afectar las actividades de la vida diaria y calidad de vida (11).

La reacción cutánea (radiodermatitis, dermatitis por radiación, reacciones cutáneas inducidas por radiación o lesión por radiación) es el efecto secundario más común de la radioterapia. Incluso con los beneficios de lo contemporáneo, técnicas de radiación para preservar la piel, hasta el 95% de los pacientes experimentan algún grado de reacción (10, 12).

La radiodermatitis puede incluir eritema, descamación seca y descamación húmeda en especial las pacientes que reciben tratamiento para cáncer de mama tienden a presentar diferentes grados de esta reacción. (11).

Cuando ocurren los cambios cutáneos en la RT se clasifican comúnmente como agudos, consecuentes tardíos o crónicos. Según el momento de aparición de las lesiones, La radiodermatitis aguda la produce la energía de la radiación tras un periodo de latencia de 7 a 10 días desde la exposición y con dosis acumuladas de más de 7 Gy (13). Ver tabla 1.

**Tabla 1.** Hallazgos cutáneos agudos dependientes de la dosis después de la exposición a la radiación local. *Dermatol Ther (heidelb)* (2016).

Reacción cutánea aguda observada	Dosis de radiación (Gy)	Comienzo de los hallazgos
Eritema transitorio	2	Horas
Eritema leve y depilación	6-10	7-10 días.
Definido como eritema e hiperpigmentación	12-20	2-3 semanas
Descamación seca	20-25	3-4 semanas
Descamación húmeda	30-40	4 semanas o mas
Ulceración	>40	6 semanas o mas

La dermatitis aguda por radiación es una de las reacciones más frecuentes a la RT y generalmente ocurre dentro de los 90 días de la exposición. (13, 14).

La intensidad de la reacción cutánea depende principalmente de los parámetros de RT (p. Ej., Dosis por fracción, dosis total, uso de dispositivos modificadores del haz, tipo y energía de la radiación, tamaño del campo de tratamiento y sitio tratado) y terapia sistémica, quimioterapia (CHT) o terapia dirigida (2-4). Aunque en menor medida, otros factores que intervienen en la determinación de la intensidad de la dermatitis por radiación están representados por las comorbilidades y los hábitos de los pacientes (por ejemplo, obesidad, diabetes y tabaquismo) y la susceptibilidad individual (15).

La piel es un órgano que se renueva continuamente está compuesta por la epidermis y la dermis. La epidermis, que incluye la capa cornificada exterior y la capa basal más profunda, se renueva continuamente a través de un equilibrio, producción de nuevas células de la capa basal en respuesta al desprendimiento normal de la capa cornificada. La capa basal de la epidermis contiene células madre o germinales que se dividen y diferencian en células maduras de la piel. Aproximadamente el 10% del basal, las células sufren mitosis todos los días. Como las celdas externas de la capa cornificada se desprenden y son reemplazadas por células recién diferenciadas de la capa basal. Este proceso normal implica tanto proliferación y diferenciación o maduración de células de la piel para reemplazar completamente la epidermis capa aproximadamente cada 4 semanas (11).

Después de una dosis inicial de radiación, se destruye un porcentaje fijo de células basales. Las células restantes se cornifican y se desprenden más rápidamente, lo que resulta en una interrupción en el equilibrio entre la producción normal de células en la capa basal de la piel y la destrucción de células en la superficie de la piel (11).

Aunque las células basales están frecuentemente entrando en el ciclo celular, algunas se encuentran en interfase o fuera de ciclo celular, esta es la causa de que se encuentre una destrucción continua de las células basales en el curso del tratamiento de radiación. Adicionalmente, ocurre una respuesta inflamatoria con secreción de histamina y serotonina, así como una respuesta vascular con lesión de células extracapilares y dilatación capilar. El daño a la dermis altera el proceso normal de repoblación de células de la piel, que inicialmente resulta en eritema debido a la dilatación de los vasos dérmicos acompañada de edema debido al aumento de la vascularización y obstrucción. Los cambios en la pigmentación son causados por la migración de melanina a las capas más superficiales de la epidermis (10, 16).

A dosis más altas de radioterapia, se produce un mayor daño y la piel intenta compensar aumentando su tasa de mitosis en la capa basal de células de queratinocitos. Sin embargo, como el recambio de células nuevas es más rápido que el desprendimiento de células viejas, esto conduce a piel engrosada y escamosa (descamación seca). Con dosis de radiación aún más altas, la capa basal no puede recuperarse y se libera un exudado; esto se conoce como descamación húmeda (12).

Las glándulas sudoríparas y sebáceas pueden destruirse permanentemente después de aproximadamente 30 Gy en 15 tratamientos (es decir, 2 Gy por día) durante un período de 3 semanas. Esto puede conducir a una piel reducida, poca lubricación que causa sequedad y prurito (11).

#### DIAGNOSTICO DE LA RADIODERMITIS

La radioterapia se usa comúnmente como terapia adyuvante para el cáncer de mama. La toxicidad aguda suele estar relacionada con la inflamación y la dermatitis, mientras que la toxicidad tardía se asocia con fibrosis y vascularización reducida (17).

El diagnóstico de radiodermatitis es clínico por el médico radio-oncólogo el cual ocupa diferentes herramientas de evaluación. Síntomas: hiperpigmentación, eritema leve, descamación seca, ardor superficial, picazón y malestar leve (17).

Dos ensayos aleatorios demostraron una disminución del eritema y la descamación en pacientes que se lavaron con agua y jabón durante la RT como opuesto a no lavarse o usar agua sola. Roy et al. Encontraron una mayor incidencia de descamación húmeda en el grupo que no se lavó en comparación con el grupo de lavado (33% versus 14%). Sin embargo, no hubo diferencia en puntuaciones máximas de eritema (18).

Existen herramientas de evaluación de la dermatitis inducida por radioterapia (RID). Las herramientas de evaluación o calificación utilizadas comúnmente para la evaluación y documentación de RID (18). Las escalas más utilizadas para evaluar toxicidades (Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG)). (15,19-21) (ver tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación de la radiodermatitis de acuerdo con el Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) efectos agudos.

<b>Grado 0</b>	Ningún cambio
<b>Grado 1</b>	Eritema leve o descomposición seca, depilación disminución de la sudoración.
<b>Grado 2</b>	Eritema moderado a brillante en descamación húmeda parcheada confinada a pliegues, eritema moderado.
<b>Grado 3</b>	Descamación húmeda confluyente, de diámetro igual o mayor de 1.5cm no confinada a pliegues; edema intenso
<b>Grado 4</b>	Necrosis de la piel o ulceración del espesor total de la dermis, puede incluir sangrado no inducido por trauma menos o abrasión ulceración hemorragia, necrosis.

Durante la tercera a sexta semana de tratamiento con una dosis de radiación acumulativa de aproximadamente 20 Gy. Puede desarrollarse descamación seca. Una reacción más severa se observa la descamación húmeda cuando la radiación total es de 40Gy o más. En este momento hay pérdida de exudados fibrinosos de la capa epidérmica con formación potencial de ampollas y una alta propensión a la infección. Una descamación húmeda extensa puede provocar ulceraciones, hemorragia, y necrosis de la piel que cicatrizan con dificultad (20). (Ver tabla 3).

**Tabla 3.** Reacciones de la piel a la radiación. Basado en información recopilada de Feight et al. Glover and Hamer.

Síntoma	Definición	Patogénesis	Dosis de inicio (cGy)
<b>Eritema</b>	Piel enrojecida que puede estar edematosa y sentirse caliente	Liberación de sustancias similares a la histamina debido a la destrucción de los queratinocitos basales Dilatación de capilares y RBC extravasación.	2000-4000
<b>Descamación seca</b>	Piel seca y escamosa, prurito	Mitosis compensatoria para reemplazar las células dañadas nuevas células producidas más rápido que las células dañadas eliminadas.	>3000
<b>Descamación húmeda</b>	Drenaje seroso típicamente alrededor de las regiones de fricción	Apoptosis de células madre y desprendimiento de la epidermis. La piel puede ampollarse, humedecerse y edematizarse, puede haber exudado	>4000

La regeneración epidérmica ocurre alrededor de la tercera a la quinta semana después de la radiación con curación completa, dentro de 1 a 3 meses (14).

A pesar del desarrollo significativo de las técnicas de radioterapia, todavía faltan intervenciones eficaces en la prevención de reacciones cutáneas agudas y la evidencia actual no puede proporcionar pautas adecuadas para el manejo de este efecto secundario. Los estudios han examinado numerosos agentes tópicos como el aloe vera, crema acuosa, caléndula, vaselina y crema de sulfato como un medio para reducir la deshidratación, efectos de la dermatitis por radiación. Sin embargo, los resultados en términos de manejo y tratamiento de la dermatitis por radiación el dolor relacionado no ha sido clínicamente significativo. Los corticosteroides tienen propiedades antiinflamatorias y se sabe que regulan negativamente la expresión de genes de citocinas, lo que los hace efectivos para controlar o reducir la incidencia de la dermatitis por radiación (16).

En cuanto a la prevención de las dermatitis agudas inducidas por radiación se han probado gran variedad de enfoques, pero ninguno ha sugerido claramente como superior a los demás (17).

La mayoría de las medidas disponibles actualmente para prevenir estas reacciones agudas son la higiene adecuada de la piel y los esteroides tópicos, que limitan la gravedad y disminuyen los síntomas (16).

#### USO DE GEL TÓPICO PARA LA DERMATITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN TRATAMIENTO DE RADIODERMITIS RADIOINDUCIDA

Existe evidencia reciente de la utilización de una nueva fórmula dérmica gel tópico para el tratamiento de radiodermatitis en pacientes que están siendo tratados con radioterapia por diferentes tipos de cáncer (15).

En junio del 2017 se publica por Dr. Nicola Alessandro Lacovelli et al., un estudio piloto monocéntrico del Centro de referencia para el tratamiento y manejo del cáncer de Milán Italia El estudio valoró a pacientes mayores de 18 años con estado funcional  $\geq 2$ ; con confirmación histológica de Carcinoma epitelial confirmado de orofaringe, nasofaringe, laringe, hipofaringe, senos paranasales y glándulas salivales; a los que al menos se les planeaba un tratamiento de Radioterapia con 50 Gy a tumor primario y mínimo hasta el segundo nivel ganglionar de cuello a dichos pacientes se les evaluó la toxicidad cutánea durante el tratamiento y hasta 2 semanas posteriores al término (15).

A todos los pacientes irradiados se les instruyó para la aplicación de una película de gel tópico dos veces al día en la zona irradiada, evitando la aplicación de 1 a 4 horas antes de la terapia de radiación desde el primer día de inicio de tratamiento de radioterapia hasta 2 semanas después de la aplicación (15). Los pacientes fueron evaluados cada semana por dos médicos entrenados en radiodermatitis, los resultados de estudio reportan que el tratamiento con gel tópico para la dermatitis inducida por radioterapia podría disminuir hasta en un 20% la tasa de toxicidad cutánea por G2-3 en pacientes tratados con RT (15).

El gel tópico, clasificado como dispositivo médico clase IIA con Aprobación de la FDA, EMEA y COFEPRIS (Grado Farmacéutico en Medical Device, no es grado cosmético) (17). Fue diseñado específicamente para la dermatitis inducida por RT. Cuando se aplica el gel tópico en las áreas de la piel objetivo forma una película protectora, reduciendo el efecto de pérdida de agua transdérmica inducida por factores externos. (15, 17). Los componentes responsables de la formación de esta película son Gluconolactona, Poliacrilamida, Goma de xantano y ácido hialurónico principalmente. Además, incluye aceite de almendras conocido por sus propiedades emolientes, suavizantes, nutritivas y calmantes restableciendo sus niveles de hidratación fisiológica (15).

En una revisión sistemática el ácido hialurónico confirmó su perfil de seguridad total y resultó efectivo en la disminución de la inflamación, mejorando la salud de los tejidos y los síntomas relacionados (22). La molécula clave involucrada en la humedad de la piel es el hialuronano o ácido hialurónico (HA), un glicosaminoglicano (GAG) con una capacidad para unir y retener moléculas de agua (22).

El Ácido Hialurónico es un polisacárido que presenta función estructural siendo especialmente abundante en los tejidos conectivos, pero también en el tejido nervioso y epitelios. Es una molécula extremadamente larga con una gran capacidad de hidratación que aporta a los tejidos resistencia a presiones mecánicas y físicas, pero también otras funciones relacionadas con la comunicación y diferenciación celular. El ácido hialurónico ayuda a crear la trama de la matriz extracelular mediante sus interacciones con los proteoglicanos o el colágeno (23). Cuando está muy concentrado puede interactuar consigo mismo creando mallas o entramados que le aportan al tejido unas propiedades visco - elásticas particulares. Las células tienen receptores específicos para el ácido hialurónico, tales como el CD44, TSG6, RHAMM y LYVE -1. Así, más allá de sus propiedades mecánicas e hídricas, se le ha

implicado como señal molecular en la regulación de la proliferación, diferenciación y migración celular. El más importante es el CD44, que se expresa en la mayoría de las células. Una alta concentración de ácido hialurónico en la matriz extracelular favorece la estabilidad celular e integridad tisular, mientras que la degradación favorece procesos de remodelación tisular (22).

La Goma Xanthano es un polisacárido natural de alto peso molecular. Es industrialmente producido por la fermentación de cultivos puros del microorganismo *Xantomonas campestris* (24).

La rigidez estructural de la molécula de Goma Xanthano produce varias propiedades funcionales inusuales como estabilidad al calor, buena tolerancia en soluciones fuertemente agrias y básicas, viscosidad estable en un rango amplio de temperatura, y resistencia a degradación enzimática (24).

Un estudio comparativo por Michelle J. Huntl en 1992 gluconolactona vs peróxido de Benzoilo demostró que ambos ayudan a reducir el número de lesiones inflamatorias en el tratamiento del acné. La Gluconolactona refuerza la barrera de la piel, mejora su luminosidad y reduce visiblemente las señales de envejecimiento sin causar malestar ni irritación. Posee propiedad humectante y antioxidante. Su nombre químico es delta-lactona del ácido glucónico. Obtenido por la oxidación de la glucosa del maíz y encontrado naturalmente en nuestra piel, es un nutriente que participa en la vía metabólica del azúcar a nivel celular. La presencia de esos grupos hidroxilos, capaces de atraer y fijar el agua, explican la fuerte propiedad humectante de la gluconolactona. Ser un eficaz antioxidante es, además, otra de sus características más importante, en la piel, esta característica proporciona beneficios adicionales en la prevención del foto-envejecimiento efecto que se acelera con los fotones de la Radioterapia (25, 26).

La gluconolactona proporcionó hasta un 50% de protección contra la radiación ultravioleta, medida en un modelo de sistema in vitro de fotoenvejecimiento cutáneo (25).

No hay reportes en la literatura de efectos secundarios hasta la fecha, el proveedor solo recomienda restricción de su uso cuando el paciente se conozca alérgico a alguno de sus componentes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta aproximadamente el 95% de los pacientes que reciben radioterapia experimentan algún grado de reacción cutánea (radiodermatitis) que puede incluir eritema, descamación seca, descamación húmeda.

Debido al desarrollo de la radiodermatitis aguda grado 1 a grado 4 durante los tratamientos de dosis radicales de la radioterapia, según los criterios de toxicidad de RTOG deriva en la suspensión de los tratamientos hasta por 7 días, en pacientes con tumores de mama lo que representa la disminución del control local hasta del 1.2% por día de suspensión, impactando en el control loco regional y de manera indirecta en la supervivencia global de estas pacientes. En este contexto, el manejo de la radiodermatitis representa una prioridad en el establecimiento y la prestación de cuidados de apoyo durante la RT para estos pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas (2).

La radioterapia sigue siendo un importante tratamiento del cáncer con aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer que reciben radioterapia durante el curso de la enfermedad y contribuye al 40% aproximadamente del tratamiento curativo del cáncer (2).

La mayoría de las pacientes desarrollará radiodermatitis a partir de la tercera semana de tratamiento. No hay terapia específica para prevenirla o evitarla. De 10% a 15% de las pacientes presentará radiodermatitis húmeda en pliegues cutáneos, la cual no es causa de suspensión de tratamiento (2). Sin embargo, en los casos en los que se desarrolla radiodermatitis aguda grado 3 y grado 4 durante los tratamientos de dosis radicales de la radioterapia se requiere suspender los tratamientos por un intervalo de 3 a 7 días lo que representa disminución del control local del 0.8 a 1.2% por día de suspensión, impactando en el control loco regional y de manera indirecta en la supervivencia global de estas pacientes. Derivado de lo anterior y toda vez que en la Unidad Médica de Alta Especialidad se cuenta con los recursos disponibles para la realización del estudio de la evolución clínica de la radiodermatitis se propone la siguiente:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la efectividad de gel tópico comparado con la sulfadiazina de plata para la disminución de la dermatitis inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada?

## **HIPÓTESIS**

El gel tópico es más efectivo comparado con la sulfadiazina de plata para la disminución de la radiodermatitis inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar la efectividad de gel tópico comparado con la sulfadiazina de plata para la disminución de la radiodermatitis inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada.

## **ESPECIFICOS**

1. Identificar la presencia de radiodermatitis en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada manejadas con gel tópico y con sulfadiazina de plata.
2. Comparar el grado de radiodermatitis y la dosis máxima en el plan de tratamiento en ambas intervenciones.
3. Comparar la protracción del tratamiento de radioterapia y el grado de radiodermatitis en ambas intervenciones.
4. Comparar la relación entre el fototipo y el grado de radiodermatitis en ambas intervenciones.
5. Identificar posibles efectos secundarios en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama normofraccionada en ambas intervenciones.

### **III.MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **DISEÑO**

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple.

#### **TIPO DE ESTUDIO**

Analítico, longitudinal, de intervención y prospectivo.

#### **PROPÓSITO**

Evaluar el efecto de la intervención del gel tópico comparado con la sulfadiazina de plata en la radiodermatitis inducida por radioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado postmastectomizadas.

#### **LUGAR DEL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Unidad Médica de Alta Especialidad HE CMN “Ignacio García Téllez” en Mérida, Yucatán.

**UNIVERSO:** Pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad HE CMN “Ignacio García Téllez” en Mérida, Yucatán.

**POBLACIÓN:** Pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad CMN “Ignacio García Téllez” en Mérida, Yucatán con diagnóstico de cáncer de mama que fueron sometidas a mastectomía radical y adyuvancia con radioterapia.

**PERIODO:** Tiempo de reclutamiento del estudio 10 semanas y seguimiento de 3 meses.

**SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Se seleccionó a todas las pacientes que hayan sido postmastectomizadas y como tratamiento adyuvante fueron tratadas con radioterapia de tipo normofraccionada.

#### **Tipo de muestreo:**

Muestreo probabilístico aleatorio.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se consideró la prevalencia de radiodermatitis de 95% (1); estableciendo un nivel de confianza para una seguridad de 95%=1.64 con una precisión de 20% y considerando encontrar una diferencia de 0.5 entre grupos:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

$$n = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

Dónde:

- $n$  = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha}$  = Nivel de confianza, 95%=1.64 (bilateral)
- $p$  = Proporción de la prevalencia de radiodermatitis establecida en la literatura, 95%
- $q = (1-p)$ , 0.05
- $d$  = Precisión deseada para el estudio, 20%

Se estimaron las posibles pérdidas de participantes para lo cual se utiliza la fórmula de muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1 / 1-R)$

- $R$  = proporción esperada de pérdidas (15%)

Se formarán dos grupos:

- A) El grupo de intervención con gel tópico que incluyó 15 sujetos.
- B) El grupo control con sulfadiazina de plata que incluyó 15 sujetos

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 15 sujetos en el primer grupo y 15 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.4 y el grupo 2 de 0.9. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%. GRANMO.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas con mastectomía radical y radioterapia normofraccionada.
- Edad de 18 años o más.
- ECOG 0 a 2
- Cualquier tipo histológico de carcinoma epitelial.
- Pacientes con apego terapéutica a la radioterapia (no más de 2 faltas al tratamiento de radiación).
- Todos los tonos de piel según la clasificación de Fritz Patrick

## **CRITERIO DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de origen no epitelial como sarcomas, melanoma, neuroecrodermico, enfermedades benignas
- Edad menor de 18 años.
- ECOG 3 y 4
- Pacientes con enfermedades dérmicas sistémicas como lupus eritematoso sistémico, dermatomiosis, artritis reumatoide.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades atópicas de piel
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades micóticas, virales o bacterianas al inicio de la radioterapia.
- No querer participar en el protocolo de investigación o que no firmen consentimiento informado.
- Historia de trastornos psiquiátricos significativos, incluidos trastornos psicóticos, demencia o ataques que impedirían al paciente ente otorgar el consentimiento informado y que interferiría en el cumplimiento de los cuidados de la radiodermatitis y administración del medicamento.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no completen o abandonen el tratamiento de radioterapia.

## **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.**

### **Variable Dependiente.**

Radiodermatitis

### **Variable Independiente.**

Gel Tópico

Sulfadiazina de plata

### **Efectividad.**

Encontrar la disminución de la radiodermatitis inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada en la intervención del gel tópico comparado con la sulfadiazina de plata.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Ver anexo 4.

### DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

**Edad:** Se determinó edad por años cumplidos sin tomar en cuenta meses transcurridos.

**ECOG:** El ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente en pacientes oncológicos. Se determinó Grado I y II en nuestro estudio:

- 1.- Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario.
- 2.- Ambulatorio y capaz de auto cuidarse. Incapaz para trabajar. Levantando más del 50% del tiempo despierto.
- 3.- Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto.
- 4.- Incapacidad total. Silla-cama del 100%.

**Toxicidad cutánea:** Tablas de toxicidad definida por la RTOG en 4 grados

- 1.- Eritema ligero dolor
- 2.- Eritema, úlceras no confluentes, dolor moderado.
- 3.- Úlceras confluentes. Enantema, exantema dolor severo.
- 4.- Necrosis dérmica.

**Tono de piel:** Nivel de fotosensibilidad por Fitz-Patrick. Tablas de fotosensibilidad medidas por Fitz Patrick 0-7.

Fototipo I: Muy sensible a la luz solar.

Fototipo II: Sensible a la luz solar.

Fototipo III: Sensibilidad Normal a la luz solar.

Fototipo IV: La piel tiene tolerancia a la luz solar.

Fototipo: V: La piel es oscura y su tolerancia es alta.

**Dosis de RT adyuvante:** Se incluirán pacientes que serán tratadas con radioterapia 50Gy en 25 fracciones.

**Dmax:** Es la dosis máxima dentro del PTV, es decir dentro del volumen de tratamiento.

**D95:** El porcentaje de la dosis mínima que cubre el 95% del volumen objetivo

**Porcentaje de cobertura a PTV:** porcentaje de cobertura del volumen a tratar en cada plan de tratamiento.

## **PROCEDIMIENTO**

Previa aprobación del Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la Unidad se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego simple, de tipo longitudinal, de intervención, analítico y prospectivo; con un muestreo probabilístico aleatorio se incluyeron pacientes mujeres de edad igual o mayor a 18 años, en etapa tardía de cáncer de mama, postmastectomizadas que acudieron a la consulta de valoración de radio-oncología de primera vez; una vez explicado el propósito del estudio quienes aceptaron participar se les solicitó la firma del consentimiento informado (anexo 1). Una vez seleccionadas las pacientes se asignaron de manera aleatoria 15 pacientes a cada uno de dos grupos: Grupo A (gel tópico), Grupo B (sulfadiazina de plata). Para fines de la descripción de la intervención a ambos tratamientos de les denominó “crema”.

## **INTERVENCIÓN**

Previa aceptación de la paciente se obtuvo la imagen fotográfica de la zona a tratar, posteriormente se desarrolló el plan de tratamiento de radioterapia. Se le indicó a la paciente que el primer día de tratamiento se aplicara la crema que corresponde al grupo de estudio, 4 horas antes del inicio de su tratamiento de la zona a radiar, después de la Radioterapia se aplicara de forma inmediata en la zona radiada y una capa delgada después de 6 horas, es decir 3 dosis al día, de lunes a domingo en la mitad de campo previamente designada para cada tratamiento.

A cada paciente se le asignó un número de identificación que se registró en la hoja de recolección de datos y fue la única identificación del paciente, a efecto de coordinación, análisis de datos y confidencialidad del paciente.

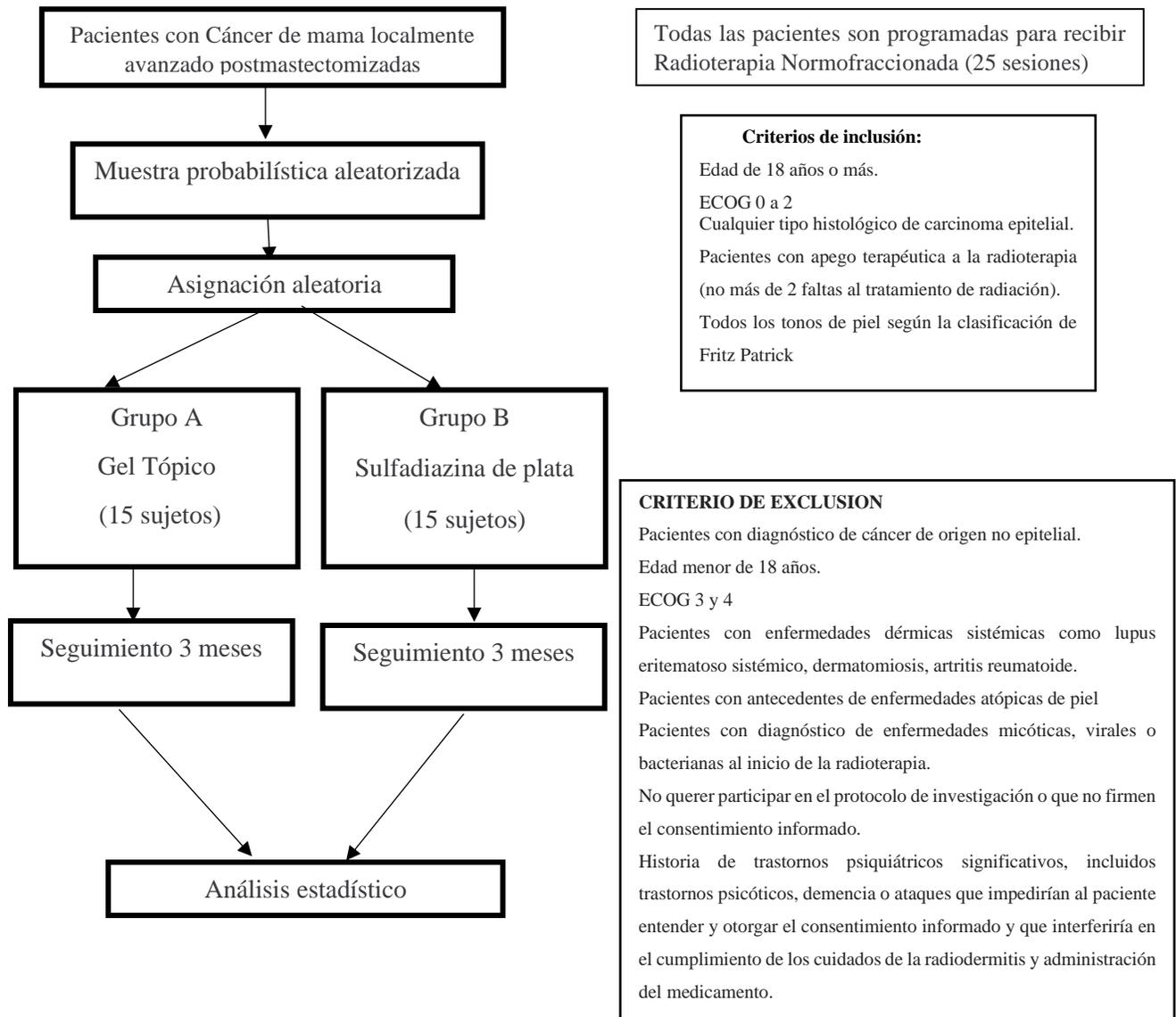
La periodicidad de revisión de la consulta con toma de foto fue, antes del inicio de radioterapia, en fracción 15 (cuando presenta ya la dermatitis aguda indicando en que fracción inició con los cambios dérmicos), fracción 25 (la cual es la última fracción) y 14 días al término de la radiación y a los 90 días del término de esta, cada una de las fotos fue membretada de manera personal por el investigador (radio-oncólogo).

Todos los pacientes de ambos brazos recibieron las mismas indicaciones higiénico-dietéticas en la consulta de radioterapia y también se dieron por escrito.

Se le explicó al paciente la adecuada aplicación en las zonas indicadas y de no ser así y que no se cumplieran con las instrucciones el paciente se excluiría del protocolo de investigación, así también aquellos pacientes que desarrollaran reacción alérgica.

En caso de que las pacientes presentaran alguna reacción alérgica sería excluida del estudio y sería dependiendo del tipo de reacción atendida por el médico tratante o enviada a servicio de Atención Media Continua de este Hospital.

## DIAGRAMA CONSORT



La información se concentró en una hoja de cálculo de Excel 2016 (Microsoft ©, Redmont, Washington) para conformar una base de datos, la cual se analizó mediante estadística descriptiva, con frecuencias, porcentajes, para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas. Toda vez que la variable de respuesta es cualitativa ordinal en grupos independientes el

estadístico de prueba que se utilizó es la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideró un nivel de significancia de  $<0.05$ .

Hipótesis estadística:

H<sub>0</sub>= El gel tópico es no más efectivo comparado con la sulfadiazina de plata.

H<sub>1</sub>= El gel tópico es más efectivo comparado con la sulfadiazina de plata.

Criterios de decisión:

Si  $p < 0.5$  se rechaza la  $H_0$  y se acepta la H<sub>1</sub>

Si  $p \geq 0.5$  se acepta la  $H_0$  y se rechaza la H<sub>1</sub>

El análisis de información se realizó utilizando el programa IBM® SPSS Statistics® (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) versión 23.0. Los resultados son presentados en tablas y gráficas adecuadas al tipo de variables.

#### **IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente trabajo de investigación está sustentado en lo siguiente: fue clasificado como un estudio de **Tipo II b, Investigación con riesgo leve**. Su objetivo principal es establecer la seguridad y eficacia, por lo que están estrechamente controlados y monitoreados. Demostrar la efectividad es igualmente importante y es lo que permite decidir si se efectuará un ensayo de mayor tamaño.

El trabajo de investigación cumplió con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil en 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumplió con lo establecido por la Ley General de Salud y el Instituto Nacional de Acceso a la Información (INAI), en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales, respectivamente. Se requirió la firma de consentimiento informado de cada paciente.

## V.RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple, se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, tratadas en la UMAE de Mérida Yucatán; el promedio de edad fue de  $55.6 \pm 13.8$  años (ver tabla 4).

**Tabla 4.** Edad promedio de los sujetos participantes en el estudio.

<b>Características</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Significancia</b>
	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	
<b>Edad (años)</b>	55.6 $\pm$ 14.8	55.6 $\pm$ 12.8	0.9

Todas las pacientes tenían ECOG 0 excepto una con ECOG1. El volumen clínico del tratamiento fue el mismo para todas las pacientes: Parrilla costal y relevos ganglionares (axilares I, II, III, supraclavicular ipsilateral). Se asignaron de manera aleatoria 15 pacientes a cada grupo. Se identificaron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que desarrollaron radiodermatitis grado 1 y 2 durante el tratamiento de radioterapia convencional. (ver tabla 5)

**Tabla 5.** Descripción del estadio de la mama afectada en el grupo control y de intervención y Fototipo de Fitzpatrick

<b>Características</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Significancia</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Estadio de CaMama</b>			0.6
<b>IIA:</b>	1 (7%)	3 (20%)	
<b>IIB:</b>	3 (20%)	4 (27%)	
<b>IIIA:</b>	<b>5 (33%)</b>	<b>5 (33%)</b>	
<b>IIIB:</b>	3 (20%)	1 (7%)	
<b>IIIC:</b>	3 (20%)	2 (13%)	
<b>Fototipo de Fitzpatrick</b>			0.6
<b>I:</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>II:</b>	4 (26.6%)	3 (20%)	
<b>III:</b>	4 (26.6%)	<b>7 (47%)</b>	
<b>IV:</b>	3 (20%)	5 (33%)	

<b>V:</b>	4 (26.6%)	0 (0%)
<b>VI:</b>	0 (0%)	0 (0%)

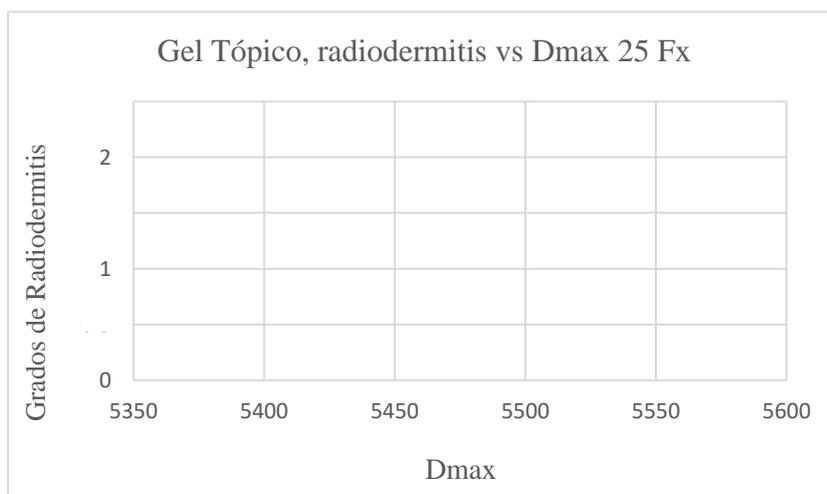
Se dio tratamiento con una dosis de 50Gy en 25 fracciones a todas las pacientes con técnica de 3D-CRT, IMRT, VMAT en ambos grupos de tratamiento, sin diferencia estadística significativa (ver tabla 6).

**Tabla 6.** Características dosimétricas utilizadas en el grupo control y de intervención.

<b>Característica</b>	<b>Grupo A</b> <b>Media ± DE</b>	<b>Grupo B</b> <b>Media ± DE</b>	<b>Significancia</b>
Dmax (cGy)	5495 ± 49.14	5471 ± 54.63	0.23
D95 (cGy)	4754.60 ± 108.02	4783.13 ± 40.87	0.34
Inhomogeneidad (%)	109.90 ± 0.98	109.51 ± 1.06	0.31

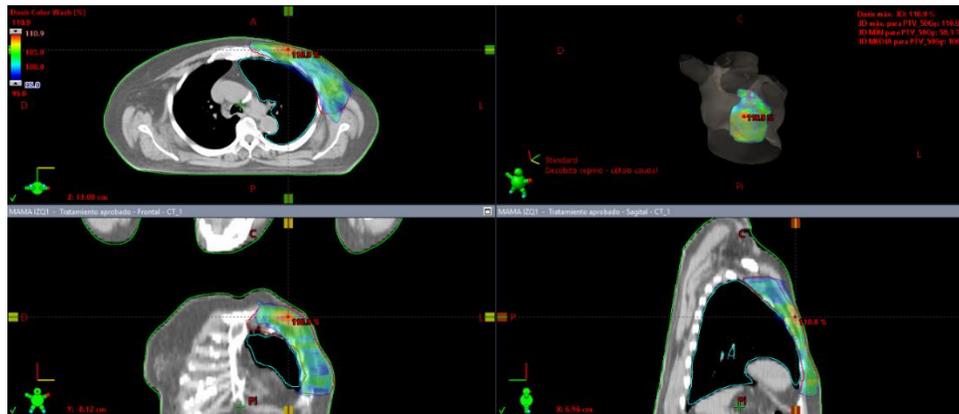
Prueba de T para muestras independientes. Significancia considerada < 0.05.

En el grupo de gel tópico se observó radiodermatitis grado 1 en la dosis máxima de 5547 cGy sin diferencia estadísticamente significativa, alcanzando una  $p=1.36$ . La dosis máxima donde se observó radiodermatitis grado 2 fue de 5513 cGy . La dosis máxima en la paciente del grupo de gel tópico que presentó radiodermatitis grado 2, fue de 5513.2 la cual fue en la región supraclavicular (ver figura 2).



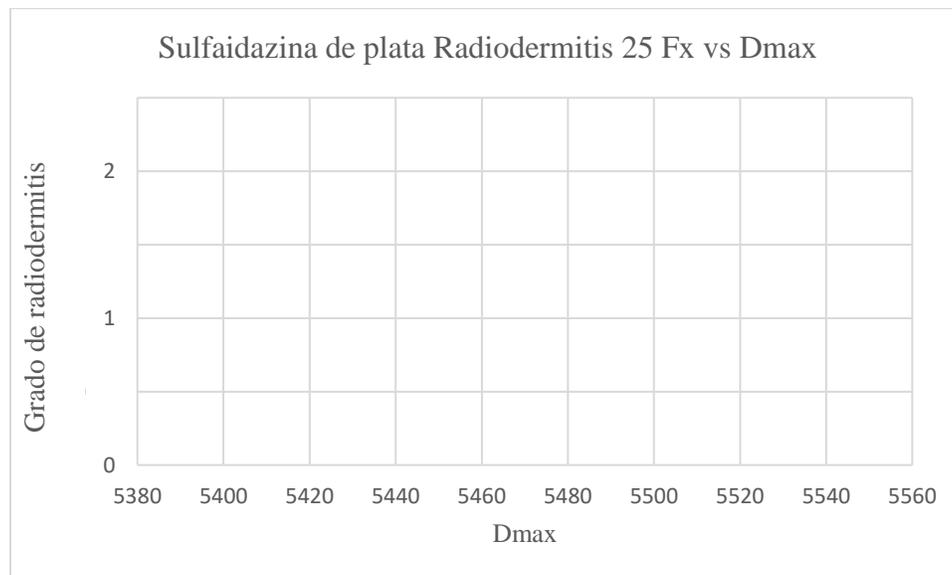
**Figura 2.** Presencia de radiodermatitis Grado 1 en las pacientes tratadas con gel tópico vs Dmax.

Se presenta la imagen del plan de tratamiento y de la Dmax del grupo de intervención, la cual cumple con los criterios de ESTRO (ver figura 3).

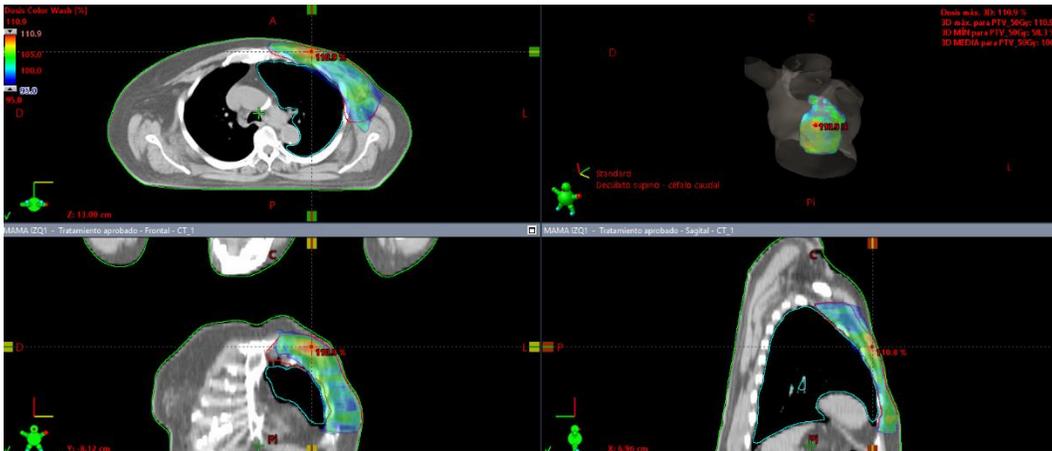


**Figura 3.** Plan donde se muestra la Dosis máxima de la paciente con 5547.3 cGy, en una de las pacientes del grupo gel tópico.

En el grupo de sulfadiazina de plata se observó radiodermatitis grado 1, excepto en una paciente que presentó radiodermatitis grado 2 la cual tuvo una Dmax de 5525.4 cGy. La Dmax encontrada en estas pacientes fue de 5547.3 cGy, sin diferencia estadísticamente significativa (figura 4).

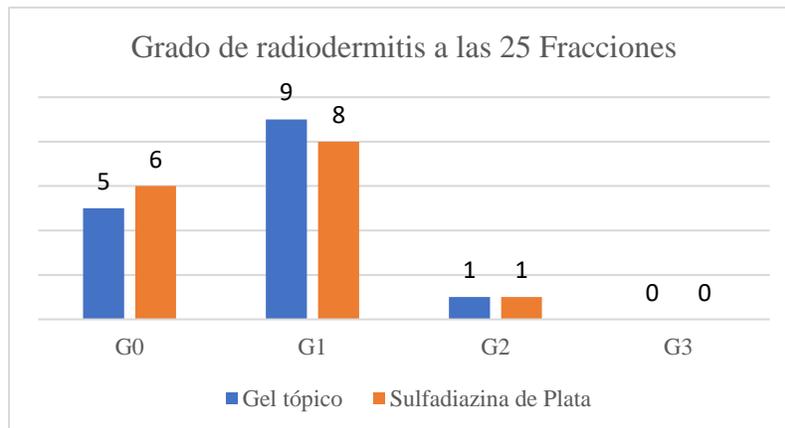


**Figura 4.** Presencia de radiodermatitis Grado 1 en las pacientes tratadas con Sulfadiazina de plata vs Dmax  
Se presenta la imagen del plan del tratamiento y de la Dmax del grupo control, la cual cumple con los criterios de ESTRO (ver figura 5).



**Figura 5.** Plan donde se muestra paciente tratada con sulfadiazina de plata con dosis máxima de 5513.2 cGy

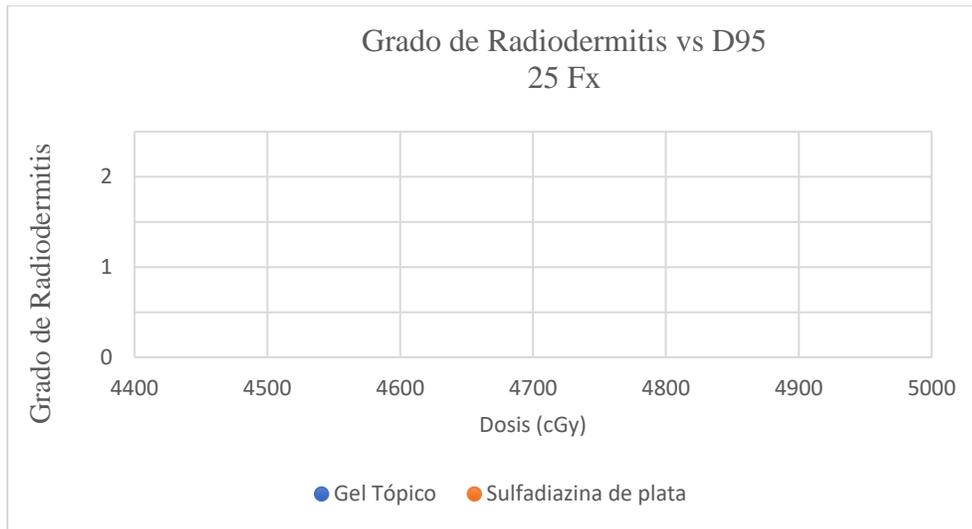
A las 25 fracciones se observó un total de 9 (60%) pacientes tratadas con gel tópico (grupo de intervención) y 8 (53.3%) pacientes tratadas con Sulfadiazina de Plata (grupo control) presentaron radiodermatitis con una  $p = 0.775$ . Se encontró radiodermatitis grado 2 en una paciente, en cada uno de los tratamientos (ver figura 6).



\*Prueba de U de Mann-Witney  $p = 0.775$

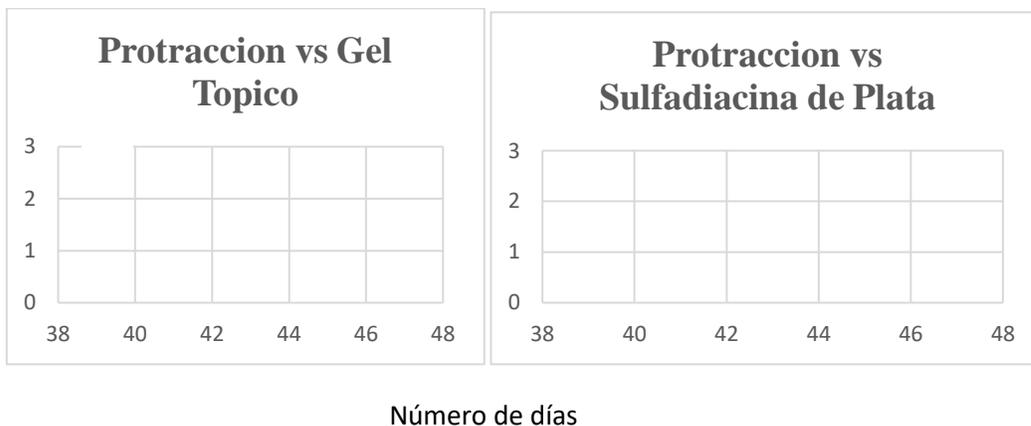
**Figura 6.** Presencia de radiodermatitis en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada manejadas con gel tópico y sulfadiazina de plata a las 25 fracciones.

La D95 más alta que encontramos en el estudio fue de 4848.97 cGy pero la paciente presentaba grado 0 de radiodermatitis. El valor de  $p$  fue no significativo (ver figura 7).



**Figura 7.** Grado de radiodermatitis vs Dosis cGy

En la figura 8 se observa la protracción del tratamiento de radioterapia y el grado de radiodermatitis, se observó un mínimo 40 días, máximo 46 días; las pacientes tuvieron radiodermatitis grado 1. (ver fig 8)



**Figura 8.** El grado de radio dermatitis en ambas intervenciones vs la protracción del tratamiento de radioterapia.

Las pacientes con fototipo II, II y IV presentaron radiodermatitis grado 1 en ambos grupos, excepto en una paciente con fototipo II. Se observó que las pacientes con fototipo 2, tuvieron en ambas intervenciones grado 2 de radiodermatitis.

En cuanto al fototipo de las pacientes no se observó ningún paciente con fototipo I ni fototipo tipo 6. No se encontró diferencia estadística significativa respecto al fototipo y la presencia de radiodermatitis. (ver tabla 7)

**Tabla 7.** Comparación del fototipo Fitz-Patrick con el grado de radio dermitis.

Fototipo de Fitzpatrick	Grupo A	Grupo B
	n (%) Radiodermatitis	n (%) Radiodermatitis
<b>I:</b>	0	0
<b>II:</b>	1 (G1) / 1 (G2)	0 (G1) / 1 (G2)
<b>III:</b>	4 (G1) / 0 (G2)	4 (G1) / 0 (G2)
<b>IV:</b>	1 (G1) / 0 (G2)	4 (G1) / 0 (G2)
<b>V:</b>	3 (G1) / 0 (G2)	0 (G1) / 0 (G2)
<b>VI:</b>	0	0

\*G: grado de radiodermatitis. \*Prueba de U de Mann-Witney p = 0.486

Durante nuestro estudio, se realizó una serie de preguntas a las pacientes al final del tratamiento (ver tabla 8).

Percepción	Grupo de tratamiento A (Gel tópico)				Grupo de tratamiento B (Sulfadiazina de plata)				Significancia
	Nunca	Rara vez	A veces	Siempre	Nunca	Rara vez	A veces	Siempre	
Siento alivio al ponerme la crema				15			13	2	p = 0.0
Siento frescura al ponerme la crema			1	14			13	2	p = 0.0
Siento que sin la crema el proceso fuera más difícil			12	2			12	2	p = 1.00
Siento picazón cuando me aplico la crema	15				15				p = 1.00
Siento que la crema funciona en mi piel				15				15	p = 1.00
Siento más humectada la piel con la crema				15				15	p = 1.00
Me preocupa que la crema sea ineficaz				15				15	p = 1.00

\*Prueba de U de Mann-Witney

**Tabla 8.** Cuestionario de Percepción.

Se presenta una serie de imágenes de pacientes tratadas en el grupo A de intervención (gel Tópico y el grupo de control (sulfadiazina de plata).

### GRUPO A:

Femenino 48 años con diagnóstico Oncológico de Ca de mama Derecha EC IIIA por T3 N1M0. Fue tratada con PO mastectomía radical modificada derecha el 24.02.2021

Qt adyuvante con esquema secuencial 8 ciclos + trastuzumab. Se dio RT adyuvante 50Gy/25 Fx. (ver figura 9).



**Figura.9** seguimiento de la paciente del grupo A. es decir del gel tópico

ECOG 0, Fototipo III

Durante el tratamiento presento fatiga. Recibió tratamiento con gel tópico para la radiodermatitis inducida por RT.

### Grupo B:

Femenino de 66 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama derecha EC IIIC + Quimioterapia neoadyuvante + mastectomía radical modificada, recibió RT 50Gy/25 Fracciones.

ECOG 0, Fototipo III (ver figura 10).

Ningún síntoma durante el tratamiento. Recibió tratamiento con sulfadiazina de plata.



**Figura.10** Se presenta el seguimiento fotográfico de la paciente intervenida con sulfadiazina de plata.

Se muestran a continuación imágenes de una paciente tratada con radioterapia 50 Gy en 25 fracciones e intervención con gel tópico durante el tratamiento de radioterapia con las medidas necesarias y explicadas previamente, y se observa una mancha en la región supraclavicular desde la fracción 14 y convirtiéndose en una pequeña lesión a las 25 fracciones, mantuvo utilizando la crema hasta los 14 días posteriores al tratamiento y se observa cuidadosamente que la lesión prácticamente ha desaparecido. (ver fig. 11)



**Figura. 11.-** Paciente con radiodermitis grado 2 que recibió tratamiento con 3 gel tópico.

**DMax:** 5525.4 cGy

**D95:** 4747.18 cGy

**IH:** 110.508

Observamos el plan de la paciente y vemos que la dosis máxima no estaba en la región supraclavicular como hubiéramos supuesto, sino en la región de la parrilla. (ver fig. 12).



**Figura.12.** Plan de tratamiento de la paciente con Dmax de 5435.4cGy

## **VI.DISCUSIÓN**

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas (2), (3). De acuerdo con el Globocan, en México representa el primer lugar en incidencia de cáncer en ambos sexos, con una incidencia de 14.3%, y 26% solo en mujeres.

Las modalidades de tratamiento comprenden, radioterapia, cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, y terapia hormonal entre otras. La radioterapia sigue siendo un importante tratamiento del cáncer con aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer que reciben radioterapia durante el curso de la enfermedad y contribuye al 40% aproximadamente del tratamiento curativo del cáncer. Hasta aproximadamente el 95% de los pacientes que reciben radioterapia experimentan algún grado de reacción cutánea (radiodermatitis).

La radioterapia sigue siendo un importante tratamiento del cáncer con aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer que reciben radioterapia durante el curso de la enfermedad y contribuye al 40% aproximadamente del tratamiento curativo del cáncer (2).

El tratamiento con radiación puede causar una variedad de reacciones físicas en la piel y contribuye al dolor, malestar, irritación, picazón y ardor. Los cambios en la piel por radiación pueden afectar las actividades de la vida diaria y calidad de vida (11).

De 10% a 15% de las pacientes presentará radiodermatitis húmeda en pliegues cutáneos, la cual no es causa de suspensión de tratamiento (2). Sin embargo, en los casos en los que se desarrolla radiodermatitis aguda grado 3 y grado 4 durante los tratamientos de dosis radicales de la radioterapia se requiere suspender los tratamientos por un intervalo de 3 a 7 días lo que representa disminución del control local del 0.8 a 1.2% por día de suspensión, impactando en el control loco regional y de manera indirecta en la supervivencia global de estas pacientes. En nuestro protocolo, aunque no existe aún un tratamiento definitivo para la radiodermatitis no se encontró una diferencia estadística ni clínica en estas pacientes en ambos grupos de tratamiento, pero se realizó una evaluación de la percepción de las pacientes, y se encontró que en ambos grupos de intervención percibían una mejoría a partir de la segunda semana de tratamiento.

Se aconseja a los pacientes que mantengan la piel hidratada durante el curso de la radiación para ayudar con la curación diaria del tejido cutáneo sano (28).

Actualmente contamos con productos de alta gama con resultados positivos para el manejo de la radiodermatitis, este estudio muestra que sus beneficios no son inferiores a las practicas realizadas en una institución pública en forma tradicional.

**Limitaciones:**

La medición de la evolución del tratamiento se realizó de manera fotográfica solo del área de tratamiento iniciando con el primer día de radioterapia, 14 sesiones, 25 sesiones y al final 14 días posterior al tratamiento de radioterapia. Es de comentar que se tomaron las fotografías en diferentes lugares del servicio ya que no contábamos con consultorio.

Quizás con una mayor cantidad de pacientes observaríamos mejores resultados.

**VII.CONCLUSIONES:**

- Actualmente no existen intervenciones preventivas en la radiodermatitis.
- El arsenal de tratamiento se basa en esteroides tópicos, antihistamínicos y AINES.
- Sin embargo, no se ha demostrado que estos tratamientos disminuyan el tiempo de resolución
- La aplicación de sulfadiazina de plata no produjo cambios significativos en la distribución de la dosis en comparación con la administración de la aplicación de sulfadiazina de plata.
- Tradicionalmente la sulfadiazina no se utiliza en forma profiláctica, sin embargo, en la metodología de este trabajo fue realizado desde el día 1, demostrando que es segura su implementación 15 de 15 pacientes refirieron alivio y frescura de las molestias (calor) y 15 de las 15 pacientes no sintieron picazón ni alguna otra molestia.
- El gel tópico respondió muy bien en las pacientes, no tuvo ninguna eventualidad como alergias, y se observó que fue mejor en percepción de alivio y frescura en el cuestionario que se realizó.

## VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Global Cancer Observatory. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages.2020.
2. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol.* 2019;18(3):141–231.
3. Castillo GM, Ávila EJF. Cancer de mama: Etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico y tipos histológicos más frecuentes en mujeres que acuden a un hospital de segundo nivel. *Arch Inv Mat inf.* 2010,2(2):85-90
4. Roo Q, Potos SL, Le N, California B, Sur BC. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). INEGI. 2020. 462 / 20. 1-2
5. Therese B Bevers et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. 2009; 7(10): 1060-1096
6. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer. *J R Soc Med* 2016;70(8):515.7.
7. Bellon JR, Macdonald SM, Wong JS, Intensity-Modulated Radiation Therapy for Breast Cancer. En Nancy En Nancy . Lee. *Radiation Therapy Techniques and Treatment Planning for Breast Cancer.*New York. Springer; 2016. p. 99-118
8. Felipe Calvo. Oncología Radioterapica principios, gestion y practica clinica. In: Felipe Calvo. *Oncología Radioterapica principios, gestion y practica clinica.*Arán. Madrid;2010. p. 718-795.
9. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast : Executive summary of an American Society for Radiation Oncology ( ASTRO ) evidence-based guideline. 2018; 1-8.
10. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: Development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002;11(1):33–43.
11. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. *Semin Oncol Nurs.* 2011;27(2):e1–17.
12. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277–92.
13. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):185–206.
14. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):28–46.
15. Lacovelli NA, Naimo S, Bonfantini F, Cavallo A, Bossi P, Fallai C, et al. Preemptive treatment with Xonrid , a medical device to reduce radiation induced dermatitis in head and neck cancer

- patients receiving curative treatment : a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017. p. 1-9.
16. Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients:A systematic review and meta-analysis.*Anticancer Res*.2017;37(10):5343–53.
  17. Ingargiola R, Santis MC De, Iacovelli NA, Facchinetti N, Cavallo A, Ivaldi E, et al. A monocentric , open-label randomized standard-of-care controlled study of XONRID ® , a medical device for the prevention and treatment of radiation-induced dermatitis in breast and head and neck cancer patients. 2020;1–12.
  18. Bridget F. Koontz M. Radiation therapy treatment effects. 2018. New York: Demos; 2018.
  19. Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events ( CTCAE ). 2017;
  20. Cox JD, Stetz J. Of The Radiation Therapy Oncology And The European Treatment Group And the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 1995.
  21. Gokhan Ozyigit. Prevention and managenement of acude and late toxicities in Radiation Oncology. Switzerland. Springer. 2020
  22. Cosentino D, Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects : a systematic review. 2018;7562–72.
  23. Taylor P, Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G, Papakonstantinou E, Roth M, et al. Hyaluronic acid : A key molecule in skin aging A key molecule in skin aging Hyaluronic acid. 2012;37–41.
  24. Santos VE, Casas JA, Go E. Xanthan gum : production , recovery , and properties. 2000;18.
  25. Age WA. The Polyhydroxy Acid Gluconolactone Protects Against Ultraviolet Radiation in an In Vitro Model of Cutaneous Photoaging. 2004;189–96.
  26. Hunt MJ. A Comparative Study Of Gluconolactone Versus Benzoyl Peroxide In The Treatment Of Acne. 1992;131–4.
  27. Julie Y. Ramseier Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women; *Int J Womens Dermatol*. 2020 Dec
  28. Jill Remick; Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy, Last Update: January 8, 2021.
  29. Fackrell D, Kirby D, The effect of silver sulfadiazine and zinc oxide creams on dose distribution during radiotherapy. 19 January 2015. Cambridge UniversityPress2015

## IX.INDICE DE ANEXOS

### Anexo 1. Carta de consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación  
(adultos)**

Nombre del estudio:	“Efectividad De Gel Tópico Comparado Con La Sulfadiazina De Plata Para La Disminución De La Dermatitis Inducida Por Radioterapia En Pacientes Con Cáncer De Mama Localmente Avanzado, Postmastectomizadas, Tratadas Con Radioterapia Normofraccionada
Patrocinador externo (si aplica) *:	Ninguno
Lugar y fecha:	Mérida, Yucatán.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	El tratamiento con radiación es el tratamiento que se da para un control local del tumor sin embargo puede causar una variedad de reacciones físicas en la piel y contribuye al dolor, malestar, irritación, picazón y ardor. Los cambios en la piel por radiación pueden afectar las actividades de la vida diaria y calidad de vida. La reacción cutánea (radiodermatitis, dermatitis por radiación, reacciones cutáneas inducidas por radiación o lesión por radiación) es el efecto secundario más común de la radioterapia. Hasta aproximadamente el 95% de los pacientes que reciben radioterapia experimentan algún grado de reacción cutánea. Cuando ocurren los cambios cutáneos en la RT se clasifican comúnmente por grados del 1 al 4 es decir que puede ir desde enrojecimiento de la piel, hasta descamación seca, descamación húmeda, las cuales provocan ardor, dolor tipo quemadura. En este contexto, el manejo de la Radiodermatitis representa una prioridad en el establecimiento y la prestación de cuidados de apoyo durante la RT para estos pacientes. Se propone la comparación de 2 tipos de gel, uno llamado gel tópico para la dermatitis inducida por radioterapia y sulfadiazina de plata con el propósito de disminuir los efectos causados por la radiación.
Procedimientos:	Se aplicará crema tópica en comparación con sulfadiazina de plata con la intención de comparar y disminuir los efectos de la radiación en la piel. Se aplicará la crema que corresponda al grupo de estudio, 4 horas antes del inicio de su tratamiento de la zona a radiar, después de la Radioterapia se aplicará de forma inmediata en la zona radiada y una capa delgada después de 6 horas, es decir 3 dosis al día, de lunes a domingo en la mitad de campo previamente designada para cada tratamiento. La periodicidad de revisión de la consulta con toma de foto será: antes del inicio de radioterapia, en fracción 15, fracción 25 y 14 días al término de la radiación y a los 90 días del término de la radiación, cada una de las fotos será membretada de manera personal por el investigador (radio oncólogo).
Posibles riesgos y molestias:	Reacción alérgica a los componentes como comezón, enrojecimiento en forma aguda.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejoría de los efectos de la radiación cutánea de la zona a tratar como hidratación de la piel, disminución de los efectos secundarios de la radioterapia.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados se escribirán en un reporte electrónico
Participación o retiro:	Usted es libre de decidir si participa en este estudio y podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibe del Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Su nombre y número de afiliación al IMSS se considerarán información confidencial y no se divulgará en ninguna forma cuando se den a conocer los resultados.
<b>Declaración de consentimiento:</b>	
Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Sí acepto participar y que los resultados de ultrasonido se usen para este estudio únicamente.
<input type="checkbox"/>	Sí acepto participar y que los resultados de ultrasonido se usen para este estudio y estudios futuros por hasta ____ años y que luego sean eliminados.
<b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b>	
Investigadora o Investigador	Dra. Carolina Medina Escobedo (99-91-29-63-56)
Responsable:	
Colaboradores:	Dra. Gemma Concepción Zarate García (95-11-59-71-40), Dra Angélica Carolina Sandoval (99-99-02-13-02)
Dra. Amelia Sarricolea Puch (99-92-18-34-76).	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación N° 32038 de la UMAE Mérida, calle 34 # 439 por 41, col. Industrial en Mérida, Yuc. Teléfono directo: 999 469 5696, correo electrónico: investigacion.uma.eimss@gmail.com.	
_____ Nombre y firma de paciente	_____ Nombre y firma de familiar o acompañante
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

## ANEXO 2. DATOS DE PLAN DE TRATAMIENTO

Parrilla Costal que tratar		
Dosis en Gy a PTV Parrilla		
Dosis en Gy a ASCV		
Dosis Máxima (Inhomogeneidad)		

**Fecha de inicio de tratamiento con RT:** \_\_\_\_\_

**Fecha de inicio de fin de tratamiento con RT:** \_\_\_\_\_

### Toxicidad Aguda:

Radiodermatitis Grado 1	
Radiodermatitis Grado 2	
Radiodermatitis Grado 3	
RADIodermatitis Grado 4	

## ANEXO 3. VALORACIÓN DE LA PERCEPCIÓN DEL EFECTO DE LA CREMA.

Estas preguntas tratan de conocer la percepción durante y después del tratamiento en relación con la piel en la zona tratada con radioterapia. Marque la respuesta a como más se ha sentido.

Percepción	Nunca	Rara vez	A veces	Siempre
Siento alivio al ponerme la crema				
Siento frescura al ponerme la crema				
Siento que sin la crema el proceso fuera más difícil				
Siento picazón cuando me aplico la crema				
Siento que la crema funciona en mi piel				
Siento más humectada la piel con la crema				
Me preocupa que la crema sea ineficaz				

**Efectos adversos:**

---

#### ANEXO 4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años
<b>ECOG</b>	Cualitativa	Ordinal	ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4 ECOG 5
<b>Radiodermatitis Toxicidad Cutánea</b>	Cualitativa	Ordinal	Puntaje Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
<b>Fototipo</b>	Cualitativa	Ordinal	ESCALA Puntaje I Puntaje II Puntaje III Puntaje IV
<b>Dosis de RT adyuvante</b>	Cuantitativa	Continua	Gray 1= 50Gy
<b>Dmax</b>	Cuantitativa	Continua	Gray
<b>D95</b>	Cuantitativa	Discreta	Gray

## ANEXO 6. GUIA ESTRO PARA DELINEACIÓN.

**Table 1**  
ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins –>level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

ALND = axillary lymph node dissection.

## ANEXO 6. CLAVE DE GEL TÓPICO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"IGNACIO GARCÍA TELLEZ"  
DIRECCIÓN MÉDICA  
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA 2020

### SOLICITUD PARA INCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS A CPM

<b>FECHA DE SOLICITUD:</b>	10 DICIEMBRE 2020	<b>SERVICIO SOLICITANTE:</b>	RADIOTERAPIA
<b>NOMBRE DEL MEDICAMENTO A INCLUIR (PRINCIPIO ACTIVO) y CLAVE INSTITUCIONAL.</b>	Gel Tópico para la Dermatitis Inducida Por Radioterapia, Clave: 060 435 0025 0001	<b>NOMBRE DEL MEDICAMENTO A MODIFICAR (PRINCIPIO ACTIVO)</b>	Amifostina, actualmente no se está adquiriendo
<b>COSTO DEL PRODUCTO A INCLUIR (COSTO MENSUAL O DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO):</b>	\$892.00 más IVA3 fascos x tratamiento, costo: \$2676 más IVA	<b>COSTO DEL PRODUCTO ACTUAL (COSTO MENSUAL O DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO)</b>	\$47,727 La duración de este tratamiento es de 1.5 meses
<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON EL MEDICAMENTO A INCLUIR</b>	3 meses	<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON EL MEDICAMENTO ACTUAL</b>	Actualmente no se adquiere, por costo y eficacia

#### JUSTIFICACIÓN (PUNTOS QUE SUSTENTEN LA SUSTITUCIÓN DE LA CLAVE, PRIORIZANDO JERÁRQUICAMENTE :

La Radiodermitis o Dermatitis Inducida por Radioterapia es un efecto toxico muy frecuente de la radioterapia, se estima que del 75% al 85% de los pacientes que reciben tratamiento pueden manifestar reacciones en piel que pueden ir de G1 a G4, siendo G1 la más leve y G4 la más severa. Es importante señalar que estas reacciones toxicas de la radioterapia además de ser Incomodas para los pacientes son muy dolorosas y afectan la continuidad de la Radioterapia. La aparición de Radio dermatitis puede reducirse o eliminarse con el Gel Tópico para la Radioterapia el cual está indicado en la prevención y tratamiento de la dermatitis inducida por radioterapia.

#### NUMERO DE ARTICULOS REVISADOS Y NIVEL DE SEGURIDAD ESTABLECIDO:

Se revisó MASCC y RTOG.

Wong, R, Bernadoun, C,Boers-Daets, J, Bryce, A, Chan, J, Epstein, B, Eady-Sandy, M, Lacouture, *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group Support Care Cancer (2013) 21:2933-2948*

Sharon R. Hymes, MD, Eric A. Stram, MD, Caroline Fife, MD *Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. J AM ACAD DERMATOL VOL 54; 1 : 28-45*

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN AL TRATAMIENTO:

Se deben incluir los tipos de tumores que con seguridad desarrollarán una Radiodermitis como:

Cáncer de Mama, Cabeza y Cuello

Así mismo debe aplicarse al 100% de pacientes que en las primeras semanas manifiesten alguna toxicidad Grado 1 para evitar que esta evolucione



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"IGNACIO GARCÍA TELLEZ"  
DIRECCIÓN MÉDICA  
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA 2020

**MECANISMOS DE CONTROL ADMINISTRATIVO:**

Se dispensarán 3 Frascos por paciente

**MECANISMOS DE CONTROL CLÍNICO (ESPECIFICANDO LOS CRITERIOS DE RESPUESTA ADECUADA O ESPERABLE Y SI NO TIENE RESPUESTA, ESPECIFICANDO LOS INTERVALOS DE TIEMPO DE LOS MISMOS):**

Se monitorea al paciente para evaluar el desarrollo de lesiones G1,G2,G3

El Gel Tópico para Dermatitis por Radioterapia en la mayoría de los pacientes eliminará la toxicidad o bien aparecerá, pero el Grado más leve G1

Se espera que el G3 no aparezca

De acuerdo a la bibliografía el Gel Tópico tuvo un beneficio en más del 90% de los pacientes, ya que tiene el potencial de disminuir el grado de lesión, es decir si el paciente iba a desarrollar una Radiodermitis Grado 3, el paciente solo desarrollará G1 o G2

**CRITERIOS PARA SUSPENSIÓN DEL FÁRMACO:**

Reacción alérgica a cualquiera de los componentes de la fórmula

**BIBLIOGRAFIA QUE RESPALDE [MENOS DE 5 AÑOS ]**

A monocentric, open-label randomized standard-of-care controlled study of XONRID® a medical device for the prevention and treatment of radiation-induced dermatitis in breast and head and neck cancer patients.

Rossana Inghiola1 et al. Radiation oncology 2020

Preemptive treatment with Xonrid®, a medical device to reduce radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients receiving curative treatment: a pilot study

Nicola Alessandro Iacovelli et al. Radiation Oncology 2017

**NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DE DEPARTAMENTO QUE SOLICITA**

**NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DE DIVISIÓN QUE AUTORIZA**

--	--

**OBSERVACIONES DEL COMITÉ DE FARMACIA**

## **X.ABREVIATURAS**

cGy: centésima parte de un Gray

ESTRO: sociedad Europea de Radioterapia y Oncología

HA: Acido Hialuronico

PMRT: radioterapia postmastectomia

RT: radioterapia

RTOG: Grupo Oncologico de Radioterapia

RIB: Dermatitis inducida por radioterapia

RBC: extravasación

SPSS: Stadistical software.

Tx: Tratamiento

## **XI.INDICE DE TABLAS**

**Tabla 1.** Hallazgos cutáneos agudos dependientes de la dosis después de la exposición a la radiación local. Dermatol Ther (heidelb) (2016).

**Tabla 2.** Clasificación de la radiodermatitis de acuerdo con el Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) efectos agudos.

**Tabla 3.** Reacciones de la piel a la radiación. Basado en información recopilada de Feight et al. Glover and Hamer.

**Tabla 4.** Edad promedio de los sujetos participantes en el estudio.

**Tabla 5.** Descripción del estadio de la mama afectada en el grupo control y de intervención y Fototipo de Fitzpatrick.

**Tabla 6.** Características dosimétricas utilizadas en el grupo control y de intervención.

**Tabla 7.** Comparación del fototipo Fitz-Patrick con el grado de radio dermatitis.

**Tabla 8.** Cuestionario de Percepción

## **XII.INDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Secretaría de Salud México. Seguro Popular. Informe sobre cáncer de mama 2015.

**Figura 2.** Presencia de radiodermatitis Grado 1 en las pacientes tratadas con gel tópico vs Dmax.

**Figura 3.** Plan donde se muestra la Dosis máxima de la paciente con 5547.3 cGy, en una de las pacientes del grupo gel tópico.

**Figura 4.** Presencia de radiodermatitis Grado 1 en las pacientes tratadas con Sulfadiazina de plata vs Dmax

**Figura 5.** Plan donde se muestra paciente tratada con sulfadiazina de plata con dosis máxima de 5513.2 cGy

**Figura 6.** Presencia de radiodermatitis en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama postmastectomizadas, tratadas con radioterapia normofraccionada manejadas con gel tópico y sulfadiazina de plata a las 25 fracciones.

**Figura 7.** Grado de radiodermatitis vs Dosis cGy

**Figura 8.** El grado de radio dermitis en ambas intervenciones vs la protracción del tratamiento de radioterapia.

**Figura.9** seguimiento de la paciente del grupo A. es decir del gel tópico.

**Figura.10** Se presenta el seguimiento fotográfico de la paciente intervenida con sulfadiazina de plata.

**Figura. 11.-** Paciente con radiodermatitis grado 2 en 3 gel tópico

**Figura.12.-** Plan de tratamiento de la paciente con Dmax de 5435.4cGy

## **XII.GLOSARIO**

**Dmax:** Es la dosis máxima dentro del PTV, es decir dentro del volumen de tratamiento.

**D95:** El porcentaje de la dosis mínima que cubre el 95% del volumen objetivo

**ECOG:** El ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente en pacientes oncológicos.

**ESTRO:** Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología.

**Gray: Unidad derivada de la dosis de radiación**

**Porcentaje de cobertura a PTV:** porcentaje de cobertura del volumen a tratar en cada plan de tratamiento.