

Atención a los efectos secundarios de la radioterapia

J. M. VERDÚ ROTELLAR, M. ALGARA LÓPEZ*, P. FORO ARNALOT**,
M. DOMÍNGUEZ TARRAGONA, A. BLANCH MON
CAP San Martí 10H. Barcelona. *Instituto de Oncología Radioterápica.
IMAS y Universidad de Pompeu Fabra. Barcelona.
**Instituto de Oncología Radioterápica. IMAS. Barcelona



Management of side effects of radiotherapy

RESUMEN

Más del 50% de pacientes con cáncer precisarán tratamiento con radioterapia para el control tumoral o como terapia paliativa. Pese a ello la radioterapia y sus efectos secundarios son poco conocidos para la mayoría de los profesionales de la Atención Primaria. Los efectos secundarios pueden ser agudos o crónicos y están relacionados con la dosis y su fraccionamiento, con el tamaño del tumor y extensión, volumen de tejido normal irradiado, tratamientos concomitantes y variables individuales del paciente. El objetivo de este artículo es informar al profesional de Atención Primaria de los principales efectos secundarios y su manejo.

Palabras clave: Radioterapia. Atención Primaria. Efectos secundarios.

ABSTRACT

More of 50% cancer patients will need radiation therapy, either tumor control or palliative. However, the radiotherapy and his side effects are quite unknown for Primary Health Care professionals. The side effects may be acute or late and they are in relation with dose and fractionation, tumor size and extent, normal tissue irradiated, concomitant chemotherapy and individual patient variables. The purpose of this article is to inform about the most important side effects and their management.

Key words: Radiotherapy. Side effects. Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia consiste en la utilización de radiaciones ionizantes como tratamiento de diversas enfermedades, especialmente neoplásicas. Aproximadamente el 50% de los enfermos neoplásicos recibirán radioterapia, bien como terapia única o coadyuvante a la quimioterapia y cirugía; con fines curativos (cáncer de mama, próstata, laringe,...), o paliativo (dolor por metástasis óseas, síndrome de cava superior, metástasis cerebrales, compresión medular,...).

La oncología radioterápica es una especialidad desconocida para la mayoría de los profesionales de la Atención Primaria. El objetivo de este artículo es ayudar al médico de familia a resolver las preguntas que sus pacientes pueden plantearles sobre los tratamientos con radiaciones, así como dar a conocer los principales efectos secundarios y su manejo en la consulta.

A tal efecto, además de la bibliografía primaria y la obtenida de ésta, se realizó búsqueda bibliográfica en Medline utilizando las palabras clave: *side effects and radiotherap* y. Se realizó a su vez búsqueda en las

web de las revistas: *Internacional Journal of Radiation Oncology Biology Physics* y *Radiotherapy and Oncology*, utilizando como palabras clave los efectos secundarios más frecuentes en radioterapia.

GENERALIDADES DE LA RADIOTERAPIA

La radiación impide el crecimiento y división de las células e incluso llega a la destrucción de las mismas; cuando se irradia una parte del organismo se producirá una destrucción de células tanto tumorales como sanas. Las células tumorales crecen y se dividen más rápidamente que las células sanas, son más radiosensibles y no son capaces de reparar las lesiones producidas por la radiación y por tanto mueren en mayor cantidad que las células normales. Este efecto diferencial entre ambos tipos celulares es la base biológica que explica cómo la radioterapia puede curar un cáncer².

En la clínica diaria las radiaciones utilizadas pueden provenir de isótopos radiactivos que se encuentran en la naturaleza, como el Cobalto-60 o ser generadas de forma artificial (rayos X) (Fig. 1). Existen dos tipos básicos de radioterapia, la teleterapia o irradiación a distancia y la braquiterapia o irradiación en contacto. La teleterapia se administra mediante unidades de cobaltoterapia o aceleradores lineales, colocando al paciente a una determinada distancia de la fuente radiante. La braquiterapia consiste en la colocación de material radiactivo en el seno del tumor (braquiterapia intersticial), en contacto con él, aprovechando los orificios naturales (braquiterapia endocavitaria) o incluso intracelularmente (braquiterapia metabólica).

En radioterapia, la unidad de medida es el Gray (Gy) que es la energía absorbida por unidad de masa, la dosis total varía en función de la intención del tratamiento (radical o paliativa), yendo de 8 a 70 Gy,

repartidos en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy (teleterapia) o administrados en dosis única (braquiterapia)³.

El proceso que implica un tratamiento con radiaciones es complejo y comprende varias fases. En primer lugar el oncólogo radioterapeuta realiza la anamnesis y exploración para ver cuál es el tratamiento adecuado. A continuación, en un proceso denominado simulación, el médico definirá el volumen a irradiar, que normalmente es el tejido tumoral más unos márgenes y es comparable al volumen de escisión quirúrgico. Actualmente, este paso, puede realizarse de dos maneras, mediante unidades de radiodiagnóstico (simulación convencional en dos dimensiones), dotadas de la misma geometría que la unidad de tratamiento (simulador) que nos permitirá decidir las puertas de entrada del haz; se realizarán unas radiografías de comprobación y se marcará en la piel del paciente (con un pequeño tatuaje) las referencias que sean precisas; la segunda forma de simulación, se basa en imágenes de TC (tomografía computarizada); es una simulación virtual en tres dimensiones: al paciente se le realiza un TC, con una pequeña marca metálica que será tatuada en la piel como punto de referencia, posteriormente el médico dibujará el volumen que debe ser tratado y definirá los campos de irradiación, esto se hace en un ordenador diseñado para tal fin. Posteriormente se realiza la dosimetría clínica, por parte de los físicos, que consiste en el cálculo de la distribución de la dosis en el área irradiada intentando evitar la irradiación de tejido sano adyacente, a este efecto se confeccionan unos moldes de un material similar al plomo que se colocan en el haz de irradiación para proteger las estructuras sanas. Finalmente, el día que se inicie el tratamiento, se realizará una "radiografía" en la unidad de tratamiento que será comparada con la del simulador o con una imagen del ordenador y si está todo correcto se empezará la radiación. El paciente será tratado cada día y visitado una vez a la semana por el médico para comprobar y corregir si fuese necesario algún parámetro y para controlar la toxicidad. El tratamiento es indoloro, se administra de forma ambulatoria y dura pocos minutos. Generalmente, se administran 25-30 sesiones en 5-6 semanas (generalmente una sesión diaria de lunes a viernes). En algunos tumores como los de cabeza y cuello y pulmón, las terapias hiperfraccionadas (varias fracciones en el mismo día) e incluso terapias durante seis días de la semana con la misma dosis total han demostrado mejores resultados⁴. En los últimos años se están utilizando técnicas que permiten una mejor distribución de dosis y una mayor protección de los órganos sanos, la primera de ellas consiste en la incorporación de colimadores multiláminas que sustituyen a las protecciones convencionales y permiten un mejor ajuste al volumen clínico al poder realizar más campos de tratamiento, y la segunda, la intensidad modulada, que permite



Figura 1
Acelerador lineal

variar la intensidad del haz de irradiación en función de la densidad del órgano que atraviesa¹.

En la braquiterapia, el proceso es totalmente diferente. Primero se colocarán las fuentes radiactivas en un radioquirófano, éstas suelen ser de iridio en forma de alambres, cápsulas o semillas. El médico las coloca en el seno del tumor o en contacto con él aprovechando los orificios naturales como vagina, recto, etc⁵. En el mismo radioquirófano se realizarán unas radiografías para comprobar que la técnica es satisfactoria y que servirán para llevar a cabo la dosimetría clínica. Como el paciente será portador de un material radiactivo durante unas horas o días, deberá permanecer en una habitación radioprotegida y con visitas controladas hasta que finalice el tratamiento. La braquiterapia metabólica es la administración por vía endovenosa de un fármaco radioactivo que se fija selectivamente en un órgano determinado, es el caso del yodo radiactivo para el tumor de tiroides y del estroncio como tratamiento paliativo en las metástasis óseas. En este caso el paciente también permanece aislado y hospitalizado.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA TOXICIDAD

Atribuir cualquier síntoma o signo que aparezca durante la radioterapia a toxicidad radioinducida es una afirmación gratuita. Las radiaciones presentan unos efectos secundarios que siempre estarán en relación con el volumen irradiado. Así será imposible que se presente toxicidad más allá de los campos de irradiación. También estará en relación con la dosis recibida y su fraccionamiento, de tratamientos concomitantes (cirugía o quimioterapia) y de la susceptibilidad individual. Según el momento de aparición esta toxicidad se divide en aguda y crónica.

La toxicidad aguda aparece durante la radioterapia, entre la primera y segunda semana del inicio del tratamiento y normalmente desaparece a las dos o tres semanas de finalizado éste. Se observa normalmente en aquellos tejidos con alto recambio celular (piel y anejos, mucosa digestiva y genital, médula ósea,...). La radiación producirá la muerte inmediata de las células que se encuentren en división, esta depleción celular provocará una disminución funcional del órgano, que suele ser autolimitada ya que se trata de tejidos con una gran capacidad regenerativa. Sin embargo, se ha comprobado que una proporción de la toxicidad tardía (*consequential late effects*) tienen relación directa con esta fase de daño celular y su toxicidad aguda asociada².

Se denomina toxicidad tardía a la que ocurre a partir de los noventa días del tratamiento y comprende un proceso más complejo, que involucra a las células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales. Si la dosis recibida es suficiente se producirán fenómenos de edema, fibrosis y apop-

tosis celular. La reducción de capilares ocasionará atrofia e hipoplasia, en el tejido conectivo. La fibrosis es el cambio que principalmente produce la radioterapia. Todo ello conlleva cambios tisulares irreversibles que ocasionan un daño permanente^{2,6,7}.

CONSEJOS AL PACIENTE QUE RECIBE RADIOTERAPIA

En la mayoría de servicios de radioterapia, antes de iniciarla, los pacientes reciben un folleto informativo con consejos generales y específicos en función del área a irradiar (Anexo I)⁸.

EFFECTOS SECUNDARIOS GENERALES

Astenia

Es el único efecto general atribuible a las radiaciones. Sin embargo, no se han podido identificar factores etiopatogénicos específicos. Esta astenia no depende del lugar irradiado ni del tipo de tumor. Diversos estudios han demostrado que declina al finalizar el tratamiento, si bien en ocasiones no se recupera el nivel de energía anterior. Se han utilizado psicoestimulantes y más frecuentemente corticoides en su tratamiento aunque no existe evidencia científica para recomendar su uso⁵.

EFFECTOS SECUNDARIOS CUTÁNEOS

Alopecia

Se produce por la afectación de las células del folículo piloso. Sólo se afecta el área radiada de manera total o parcial y es irreversible por encima de los 50 Gy. Con dosis menores, el pelo puede reaparecer tras el tratamiento, ocasionalmente de textura y color diferente al original.

Dermatitis aguda

La dermatitis aguda es el efecto más frecuente de la radioterapia externa, ya que las radiaciones siempre atraviesan la piel. Es más importante en los tumores de mama, pulmón y cabeza y cuello. El eritema inicial puede aparecer en las primeras veinticuatro horas y alcanza un máximo a partir de los 20-40 Gy (segunda-cuarta semana de tratamiento)¹⁰ (Fig. 2). Se produce prurito por obliteración de las glándulas sebáceas, existe una depleción de células proliferativas basales lo que ocasiona una descamación seca. La dermatitis puede mantenerse en estos cambios o bien evolucionar a un siguiente estadio con dolor y edema,

ANEXO I

CONSEJOS GENERALES AL PACIENTE QUE INICIA RADIOTERAPIA

Información general	<p>Sentirá cansancio, no realice esfuerzos innecesarios.</p> <p>Su apetito disminuirá: coma cuando tenga apetito aunque no sea la hora de comer, realice pequeñas comidas frecuentes (frutos secos, leche, zumos, quesos frescos). Coma acompañado.</p> <p>La piel irradiada suele irritarse y enrojecerse: trate su piel con delicadeza, evite el calor y frío excesivo. No emplee jabones irritantes, perfumes, cosméticos, linimentos. Evite ropas apretadas, cremalleras, collares sobre la zona de tratamiento. No use esparadrapo sobre la piel irradiada. Cuando se lave utilice sólo jabones recomendados, no se frote, no restriegue ni se rasque. Protéjase del sol. No utilice hojas de afeitar sino máquinas eléctricas.</p>
Cabeza y cuello	<p>Para aliviar las irritaciones orales tome en cuenta las siguientes recomendaciones: lávese los dientes con una pasta fluorada después de cada comida con un cepillo blando, enjuáguese la boca, no utilice productos comerciales, una solución útil es cuarto de litro de agua con una cucharada de sal de mesa y una cucharada de levadura.</p> <p>Si tiene dificultad para tragar o masticar: tome alimentos blandos, páselos por la batidora o córtelos en trozos pequeños, mézclelos con leche, yogur o mahonesa, incluya en su dieta líquidos fríos, cremas, natillas, gelatinas, flanes, batidos, no coma picantes o alimentos difíciles de tragar (vegetales crudos, nueces, galletas secas). Su médico puede administrar un suplemento líquido.</p> <p>Pueden afectarse sus glándulas salivares, notará falta de gusto a los alimentos o cambios en los sabores habituales. Evite los fritos, beba tanta agua y líquidos como pueda, chupe cubitos de manzanilla helada o pequeños pedazos de fruta, puede pedir a su médico algún preparado de saliva artificial.</p> <p>Puede perder el pelo total o parcialmente. Si vuelve a crecer puede ser de distinto color y textura.</p>
Abdomen	<p>Si después del tratamiento tiene náuseas y vómitos pruebe a venir en ayunas al servicio, si por el contrario se encuentra mal antes del tratamiento acuda habiendo comido unas tostadas o un zumo de frutas.</p> <p>Coma y beba despacio, no se obligue más de lo que le apetezca, haga pequeñas comidas y frecuentes, siga dietas a base de caldos y zumos de fruta, especialmente de manzana. Coma alimentos fácilmente digeribles (galletas, tostadas, yogures,...).</p> <p>Para controlar la diarrea: dieta abundante en líquidos, beba los líquidos a temperatura ambiente, suspenda la leche si empeora su diarrea, no coma alimentos flatulentos, ni café, ni alimentos condimentados o dulces, no masque chicle, coma poco y a menudo, cuando vaya cediendo la diarrea introduzca alimentos pobres en residuos (arroz, cereales, puré de patata, pan blanco, galletas no integrales).</p>
Tórax	<p>Puede sufrir irritación de pulmón traquea y esófago que puede manifestarse como tos seca de predominio nocturno, en ocasiones puede expectorar moco manchado o sanguinolento, no se asuste, esto tenderá a desaparecer, de todos modos: no fume, no frecuente ambientes polucionados, ni muy fríos o calientes, respire por la nariz, humidifique el ambiente (recipiente con agua sobre la calefacción o humidificador de aire).</p> <p>La irritación del esófago provoca dolor en la zona central del pecho, molestia al tragar y ardor. Siga los consejos alimenticios de la sección de cabeza y cuello. No fume ni beba.</p>
Mama	<p>No utilice sujetador habitual hasta las tres semanas del final del tratamiento, vístase con una camiseta de algodón de manga corta.</p> <p>No se depile la axila ni emplee desodorante, lávese la axila dos veces al día con un algodón mojado en una solución antiséptica que le indicaremos, deje secar sola la piel.</p>



Figura 2
Dermatitis aguda

continuar su evolución a dermatitis húmeda con vesículas o ampollas o incluso a ulceraciones, hemorragias y necrosis que exijan, excepcionalmente la suspensión temporal de la radioterapia^{7,11}. El tratamiento además de analgésicos, antiinflamatorios y antihistamínicos para paliar el dolor y el prurito, se realiza con cremas emolientes, apósitos vaselinados, pomada básica o ungüento emulsionado acuoso¹². En ensayos clínicos con crema de sucralfato y ácido hialurónico administrados profilácticamente se observó una disminución de la incidencia de dermatitis severas, además con el sucralfato la recuperación fue más precoz. En caso de sobreinfección se pautará antibioterapia oral (cloxacilina o amoxiclavulánico) y pomadas de ácido fusídico. Durante la radioterapia no deben aplicarse sobre la piel compuestos que contengan metales en su composición ya que provocarían un aumento de la dosis recibida a este nivel.

En cuanto al tratamiento con corticoides tópicos existe controversia. La dermatitis aguda es una reacción inflamatoria y los corticoides tópicos actúan produciendo vasoconstricción, disminución de la capilaridad vascular e inhibiendo la migración leucocitaria, si bien existe el peligro añadido de atrofia cutánea. La mometasona, un corticoide de potencia media y bajo riesgo de atrofia, aplicado una vez al día hasta tres semanas de terminada la radioterapia ha demostrado disminuir la intensidad de la dermatitis frente a la crema emulsinante sola, si bien no demuestra disminuir síntomas como el picor o la quemazón¹³.

Otros efectos cutáneos agudos

Son menos frecuentes y podemos citar el eritema multiforme y el síndrome de Stevens Jonhson cuando se administra la radioterapia conjuntamente a la toma de ciertos fármacos (antiepilépticos, antineo-

plásicos, metotrexate, simvastatina, antituberculos-táticos). Estos mismos fármacos pueden también, al ser administrados incluso años después del tratamiento radioterápico, provocar una recidiva de la dermatitis aguda (*recall dermatitis*)^{11,14}.

Dermatitis crónica

Ocurre tras un periodo de latencia que puede oscilar entre los dos y diez años: la piel se vuelve delgada y vulnerable, con telangectasias, hiper o hipopigmentación, la proliferación del tejido conectivo conduce a la fibrosis actínica, pequeños traumatismos provocan ulceraciones de difícil cicatrización. El tratamiento, excluyendo los corticoides, es el mismo de la dermatitis aguda y también se utiliza la orgoteína¹⁵.

EFECTOS SECUNDARIOS ORALES

Se producen fundamentalmente en los pacientes tratados en cabeza y cuello y son especialmente importantes la mucositis y la xerostomía ya que comprometen la calidad de vida de los pacientes y acarrear serios problemas nutricionales.

Mucositis

Es la inflamación de la mucosa oral como consecuencia de la depleción del epitelio basal producida por la radiación. Suele complicarse con sobreinfección por cándidas y normalmente cede a las seis u ocho semanas de terminar el tratamiento. Las zonas habitualmente más comprometidas son el suelo de la boca, la cara ventral de la lengua, el labio y el paladar blando¹⁶. Las lesiones van desde el eritema, reacción pseudomembranosa, confluencia de las membranas, ulceración a la necrosis⁷. El 60-90% de los pacientes irradiados en cabeza y cuello desarrollan una mucositis grave, que en ocasiones obliga a suspender o discontinuar el tratamiento^{16,17}. El paciente puede presentar dolor, quemazón, dificultad para deglutir, sequedad de boca. La adecuada nutrición del paciente puede convertirse en un auténtico problema que obligue a la nutrición enteral¹⁸.

El tratamiento es fundamentalmente preventivo y paliativo. Se ha utilizado preventivamente el sucralfato, las soluciones de clorhexidina y antibióticos como polimixina o bacitracina tópica, apreciándose con la utilización de éstos últimos una menor frecuencia de sobreinfecciones. Sin embargo, los mismos estudios recomiendan no utilizar las soluciones de clorhexidina ya que aumentan la sensación de quemazón y el dolor¹⁶. En cuanto al tratamiento paliativo se recomienda seguir una dieta blanda, poco condimentada, evitar alimentos irritantes, abstenerse del alcohol y

tabaco, seguir una higiene dental meticulosa con dentífrico fluorado, enjuagues con bicarbonato, no utilizar dentaduras postizas durante la radioterapia y al menos hasta dos meses de la desaparición de los síntomas. También pueden utilizarse agentes de revestimiento como el sucralfato o leches magnésicas, si existe odinofagia se recomienda el uso de colutorios anestésicos con lidocaína viscosa al 2% antes de las comidas, además de la utilización de analgésicos¹⁸. El uso de esteroides tópicos es controvertido¹⁶.

Respecto a las infecciones concomitantes, en su mayoría candidiásicas, pueden pautarse cotrimazol tópico de mayor eficacia que las soluciones con nistatina, si bien debido a la inflamación de la mucosa se tolera mejor el tratamiento sistémico con ketocanazol o fluconazol^{16,18}.

Xerostomía

Las glándulas salivares son muy sensibles a la irradiación en su aspecto funcional ya durante la primera semana se produce una disminución del flujo de aproximadamente el 50%, que irá disminuyendo con la continuación del tratamiento. La saliva se vuelve densa, pegajosa y viscosa. La xerostomía quedará como secuela irreversible al tratamiento con radioterapia, si bien la mejoría que los pacientes pueden experimentar transcurrido un año, se atribuye a la reparación de las glándulas menos irradiadas, aunque también es posible el efecto de acostumbamiento. La hiposaliva favorece también la sobreinfección, sobre todo por candidas y el aumento de la frecuencia de caries. La depleción de las papilas gustativas, va a ocasionar cambios en el sentido del gusto^{15,19}.

Además de las medidas ya citadas para la mucositis, se recomienda eliminar aquellos fármacos que puedan producir xerostomía, evitar comidas secas, ingerir alimentos que precisen masticación para incrementar la saliva y el sentido del gusto, evitar productos con azúcares refinados (dulces, bollería, pasteles), utilizar chicles sin azúcar, beber con frecuencia entre las comidas, utilización de fármacos fluidificantes como la N-acetilcisteína. Existen sustitutos artificiales de la saliva con mucina o metilcelulosa, producen alivio subjetivo de 5 a 10 minutos, debido a su corta duración la mayoría de los pacientes prefieren humedecer su boca con agua¹⁹. La pilocarpina es un agonista colinérgico estimulante salivar que precisa la existencia de cierta función glandular, comienza su acción a los 20-30 minutos de administrada y su actividad se mantiene durante unas tres horas. Se administra a la dosis de 5 mg/ 8 horas, presenta como efectos secundarios sudoración, aumento de la frecuencia miccional, lagrimeo, rinitis, y está contraindicada en enfermedades cardiovasculares, hipertensión inestable, ulcus, asma, glaucoma, tratamiento con betabloqueantes y anticolinérgicos²⁰. Más

recientemente y de uso exclusivamente hospitalario, se utiliza amifostina como radioprotector por vía subcutánea o endovenosa, 20 minutos antes de la radioterapia diaria, con resultados alentadores²¹.

Complicaciones tardías

Son resultado del daño vascular, salivar, conectivo y óseo que produce atrofia de la mucosa, fibrosis submucosa, ulceraciones, fragilidad y compromiso de la función oral. La complicación tardía más frecuente es la caries dental secundaria a la disminución y alteración de la saliva, por ello se recomiendan dentífricos ricos en fluor o fluorificaciones. Deberán evitarse las exodoncias de las zonas irradiadas durante el año siguiente al tratamiento por el riesgo de osteoradionecrosis que ello comporta.

La *osteo-radionecrosis mandibular* es una infrecuente complicación oral tardía que suele presentarse como dolor, hipostesia o anestesia, fístulas o infección y pueden causar fractura patológica. Se confirmará el diagnóstico mediante técnicas de imagen (ortopantomografía, TC). En estadios iniciales se utilizan antisépticos locales, analgésicos, AINEs y esteroides orales para control de síntomas y progresión. La mayoría de los pacientes precisarán el uso de oxígeno hiperbárico y la resección quirúrgica de los focos de necrosis.

EFFECTOS SECUNDARIOS DIGESTIVOS

Enteritis aguda

La enteritis aguda es la manifestación de la necrosis de las células de las criptas que conlleva dilatación de éstas y atrofia de las vellosidades. A los pocos días de iniciada la irradiación del abdomen, pelvis o recto, puede aparecer diarrea, anorexia, borborigmo, dolor cólico abdominal o tenesmo, pueden aparecer también proctitis, estreñimiento o rectorragias. Se altera la absorción intestinal objetivándose malabsorción de grasas, lactosa, sales biliares y vitamina B12. Suele autolimitarse en un máximo de ocho semanas tras la irradiación si bien habitualmente lo hace a las dos o tres semanas. Como complicación aguda ocurre en el 70% de los pacientes que reciben dosis totales mayores de 50 Gy. Entre el 5 y el 15% pueden sufrir enteritis crónica. En el desarrollo y gravedad de la enteritis además de los factores generales intervienen otras variables individuales como la cirugía previa o la existencia de enfermedad intestinal inflamatoria²²⁻²⁴.

El tratamiento incluye una dieta libre de lactosa y grasas, baja en residuos, evitar el café, el té, el alcohol y el tabaco. El dolor se tratará siguiendo la esca-

la analgésica, los antiespasmolíticos no han mostrado ventajas. Pueden administrarse antidiarreicos como la loperamida a dosis de 4 mg/4 h, no debiendo exceder los 32 mg diarios, siendo recomendable, por su efecto acumulativo, no administrarla más de cuatro días consecutivos. Otros tratamientos utilizados son la sulfasalazina y la colesteramina a dosis de 1 g/12 horas. Algunos ensayos con sucralfato a dosis de 2 g/8 horas han mostrado ventajas frente a placebo²², si bien otros estudios no han apreciado diferencias significativas²⁵. En los casos de rectitis han demostrado su utilidad los enemas de sucralfato incluso en casos de sangrado. Los enemas de corticoides son ampliamente utilizados para la proctitis establecida pese a no existir ningún estudio concluyente sobre su efectividad. Un reciente estudio demuestra la mejoría de la rectitis aguda tratada con supositorios de misoprostol²⁶.

Enteritis crónica

Se presenta habitualmente transcurrido un año de la irradiación, pero pueden aparecer en cualquier momento de la vida del paciente, aparecen cambios como pérdida y fibrosis de las vellosidades, ulceraciones, atrofia del tejido linfático, daño severo de la submucosa, hialinización de arteriolas y pequeñas arterias, distorsión y fibrosis de la muscularis. Por técnicas de imagen podremos apreciar adelgazamiento submucoso, estenosis y adherencias. Cursa con dolor cólico abdominal, diarrea sanguinolenta, tenesmo, estatorrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos y menos frecuentemente con obstrucción intestinal, fístulas y perforación. Debe descartarse siempre la recidiva tumoral. El tratamiento médico es el mismo que en la enteritis aguda. El 2% de los afectados precisará tratamiento quirúrgico^{23,27}.

Esofagitis

En los pacientes irradiados de cabeza y cuello, pulmón o del área esofágica puede aparecer inflamación de la mucosa esofágica, aproximadamente a las dos semanas de iniciada la terapia, manifestándose como dolor retroesternal, pirosis, incluso disfagia. La utilidad del sucralfato viene avalada por algunos ensayos clínicos, sin embargo, en otros no han demostrado diferencias significativas ante placebo²⁸. Pese a su amplia utilización en la actualidad no hemos encontrado estudios que analicen la utilidad de los inhibidores de la bomba de protones en estos pacientes. La disfagia aparece por disfunción del peristaltismo esofágico causado por el daño muscular, suele aparecer entre los tres y seis meses postratamiento.

Vómitos

Su etiopatogenia no está del todo establecida, interviene la liberación de sustancias como la serotonina de las células enterocromafines de tubo digestivo, sobre todo en la irradiación de la parte superior del abdomen o neurotransmisores como la dopamina y catecolaminas en la irradiación craneal. Suelen aparecer entre las seis y ocho horas tras la irradiación, si bien la sensación nauseosa puede comenzar en las primeras dos horas. Existen evidencias de las ventajas de los antiserotoninérgicos como el ondasetrón frente a los metoclopramida sola o en asociación a los corticoides^{29,30}.

EFFECTOS SECUNDARIOS GENTOURINARIOS

Cistitis

Se produce por la afectación del epitelio vesical en la irradiación pélvica, llegando a afectar hasta al 37% de los pacientes irradiados por adenocarcinoma de próstata. Se utilizan AINEs y antibióticos si se asocia infección. Los resultados de estudios sin aleatorización describen la utilidad de antagonistas de los receptores alfa1 (terazosina), en la disminución de la frecuencia y urgencia miccional. Las infecciones y el tenesmo pueden mantenerse durante años³¹.

La cistitis hemorrágica suele aparecer tras más de tres años de terminada la radioterapia, cursa con diversos grados de severidad y su tratamiento puede incluir diversas terapias (lavados vesicales, oxígeno hiperbárico, derivación quirúrgica, antibioterapia, etc.)³².

Impotencia

La padecerán entre el 30 y el 70% de los irradiados de la región pélvica. Aunque en un principio se pensaba en un componente exclusivamente relacionado con el daño sufrido por los nervios responsables de la erección, se ha comprobado que al menos en un 40% existe afectación vascular (restricción del flujo y disminución del retorno venoso). Si no existen contraindicaciones, el tratamiento de elección será el sildenafil con una efectividad de un 70%³³. Otras opciones son las inyecciones intracavernosas de alprostadil y las cámaras de vacío.

Disfunción hormonal

La irradiación de la región pélvica en mujeres puede afectar a la función del ovario, de forma transitoria durante la radiación y en distinto grado, que se manifestará a los meses o años del tratamiento. Una dosis de 5 a 20 Gy puede ser suficiente para provocar

la pérdida de función gonadal y una dosis de 30 Gy provoca menopausia precoz en el 60% de las mujeres. También la irradiación de esta zona puede afectar al epitelio vaginal y a sus vasos pudiendo desarrollarse estenosis vaginal que se manifieste como dolor a la exploración y dispareunia. Se recomienda el uso de pomada lubricante, y estrógenos locales en las mujeres postmenopáusicas. Con el fin de evitar gestaciones anormales por el posible desarrollo de mutaciones, se recomienda evitar el embarazo en el año siguiente al tratamiento.

Mientras que la afectación del ovario se manifiesta de forma diferida, el testículo lo hace de forma aguda, necrosis de espermatogonias y células germinales, que a dosis por debajo de los 5 Gy no son permanentes (se produce una oligospermia temporal que puede durar de semanas a meses)²⁷.

OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

A nivel de otros órganos se producen otros efectos secundarios, no menos importantes y frecuentes, pero por su magnitud y manejo tal vez queden fuera del ámbito del profesional de Atención Primaria. Creemos no obstante necesario el conocimiento de sus síntomas y tratamiento²⁷.

Sistema nervioso central

Con la irradiación del cerebro puede aparecer cefalea, somnolencia, déficit intelectual y de memoria, convulsiones. Suelen presentarse a partir de los seis meses. Los efectos secundarios agudos son debidos al edema producido por el tratamiento y los tardíos a necrosis y gliosis. Mediante técnicas de imagen (TC, RNM, SPECT) se deberá realizar diagnóstico diferencial con recurrencia o progresión del tumor. El tratamiento será sintomático: analgésicos, anticonvulsivos, esteroides en caso de edema. En ocasiones es necesario el tratamiento quirúrgico para eliminar focos de necrosis.

En la irradiación de la médula espinal pueden aparecer parestesias, disfunciones motoras, pérdida de control esfinteriano, síndrome de L'Hermitte, incluso síndrome de Brown-Sequard. Suele precisarse tratamiento con corticoides intravenosos a grandes dosis.

Pulmón

Puede ocurrir, más frecuentemente en el caso de quimioterapia concomitante una neumonitis aguda entre las 8-16 semanas de iniciada la terapia que cursa como distrés respiratorio del adulto. Es más frecuente una reacción local en el campo de trata-

miento que cursa con tos, esputo hemoptoico y dolor de características pleuríticas que suele aparecer meses después de terminada la terapia. A largo plazo puede aparecer fibrosis pulmonar con alteración de la función ventilatoria. Debe realizarse diagnóstico diferencial con recurrencia del proceso o metástasis. Suelen utilizarse corticoides (prednisona 50 mg), los síntomas suelen desaparecer en las 48 primeras horas, puede ser necesario el mantenimiento de los esteroides si los síntomas reaparecen.

Corazón

Puede aparecer derrame pericárdico, habitualmente entre los seis y doce meses postratamiento y coronariopatía a los quince o veinte años, sobre todo en los pacientes menores de veinte años, por lo que en estos pacientes habremos de incidir especialmente en el control de los factores de riesgo cardiovascular.

Hígado

Puede aparecer distinto grado de afectación de los vasos centrolobulillares que puede cursar simplemente con aumento transitorio de las transaminasas gammaGT y fosfata alcalina, o en grados más severos con hepatomegalia y ascitis. Suele aparecer entre las dos y seis semanas postratamiento o más tempranamente en el caso de quimioterapia concomitante.

Riñón

Entre los seis y doce meses postratamiento puede aparecer nefropatía aguda, entre los doce y dieciocho hipertensión maligna, hipertensión hiperreninémica o nefropatía crónica. Sintomáticamente puede presentarse como cefalea, oliguria y edemas y puede objetivarse aumento de la presión arterial, hematuria y proteinuria y disminución del aclaramiento de creatinina. Puede ser necesaria la biopsia renal para su diagnóstico.

Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas son debidas a la irradiación de la médula ósea y la consecuente pérdida de las células progenitoras hemopoyéticas³⁴. La gravedad de estas alteraciones dependerá del volumen de médula irradiado, de la dosis y de su fraccionamiento y del uso de quimioterapia concomitante. En caso de irradiación de la médula ósea en su totalidad (irradiación corporal total) se producirá una aplasia total e irreversible que requerirá trasplante de progenitores hemopoyéticos, es la terapia utilizada en

las leucemias. En el resto de casos (irradiación parcial de médula ósea) podrá observarse linfopenia y neutropenia en las primeras semanas de tratamiento y trombocitopenia a las dos o tres semanas de la aparición de los trastornos de la serie blanca. La anemia puede objetivarse a los dos o tres meses postratamiento y es infrecuente en tratamientos de radioterapia sin quimioterapia concomitante. Actualmente se administran factores de crecimiento de granulocitos (GCSF, GMCSF), eritropoyetina (EPO) que permiten reducir los periodos de aplasia medular y los requerimientos transfusionales.

CONCLUSIÓN

Los efectos secundarios de la radioterapia aparecen en la región irradiada y dependen de la dosis, el fraccionamiento y la concomitancia o no de otros tratamientos (quimioterapia, cirugía), el conocimiento de los efectos secundarios más frecuentes evitará atribuir a la radioterapia cualquier síntoma que aparezca durante el tratamiento.

El médico de Atención Primaria debe conocer los consejos generales que deben darse al paciente tratado con radioterapia, reforzando su cumplimiento:

debe tranquilizar al paciente ante la aparición de efectos secundarios esperados (astenia, alopecia, dermatitis, xerostomía, mucositis,...) informando de su posible intensidad y duración. El conocimiento de estos efectos secundarios y su tratamiento en estadios iniciales y de intensidad leve, evitará derivaciones innecesarias en aquellos periodos en los que el enfermo no acuda al servicio de radioterapia (fines de semana, periodo postratamiento).

También se ha de tener presente la posible aparición de complicaciones tardías que pueden aparecer incluso años después de recibir el tratamiento (osteoradionecrosis, enteritis crónicas, dermatitis crónica,...). Ante cualquier efecto secundario que por su intensidad o manejo excedan la capacidad del profesional, se consultará al servicio de referencia o se procederá a la derivación del paciente.

CORRESPONDENCIA:

J. M. Verdú Rotellar
CAP S. Martí
Plaza de la Infancia, s/n.
Barcelona
e-mail: arnalot@ctv.es

Bibliografía

- Symons RP. Recent advances: Radiotherapy. *BMJ* 2001; 323: 1107-10.
- Jung H, Beck-Bonhold HP, Svoboda VH, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 233-46.
- Valls A, Algara M. Radiobiología. Madrid: Eurobook, 1994.
- Overgaard J, Sandhansen H, Overgaard M, Bastholt L, Specht L, Evenson J, et al. Conventional radiotherapy as primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A randomised multicentre study of 5 versus 6 fractions per week. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1997; 39 (Supl. 2): 188.
- Radiation therapy and you. Disponible: <http://www.cancer.gov>
- Ferrer E, Algara M, Rubio A, Valls A. Complicaciones y secuelas de la radioterapia en el tratamiento de los tumores de la esfera orofaríngea, su profilaxis y tratamiento. *Archivos de Odonto-Estomatología* 1989; 5: 9.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47: 13-7.
- Servei de Radioterapia de l'IMAS. Hospital de l'Esperanza. Guía de Radioterapia. Barcelona: CSB, 1999.
- Greenberg DB, SawicKa J, Einsenthal S, Ross D. Fatigue syndrome due to localized radiation. *Journal of Pain and Symptom Management* 1992; 7: 38-45.
- Spittle MT. Radiotherapy and reactions to ionizing radiation. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJC. *Textbook of Dermatology*. 5ª ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1992. p. 3089.
- Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 59: 237-45.
- Vázquez-Doval FJ. Efectos de los Rayos X sobre la piel. En: Bork K, Braüninger W. *Atlas de Dermatología práctica-patologías más frecuentes*. 1ª ed. española. Barcelona: EDIMSA, 2001. p. 27.
- Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh B. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 59 (3): 257-65.
- García Berrocal MI. Necrosis epidérmica tóxica tras radioterapia. *Oncología* 2001; 24: 49-50.
- Ruiz V, Algara M, Foro P, Reig A, Valls A. Eficacia de la orgoteína en el tratamiento de la fibrosis y xerostomía radioinducidas. *Oncología*, 1995; 18 (2): 60-4.
- Sutherland S, Browman G. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 49: 917-30.
- Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47:1-2.

18. Viñals H, Chimenos E. Patología y pseudopatología lingual. *FMC* 2001; 8: 290-306.
19. Rovirosa A. Xerostomía radioinducida. Barcelona: Hospital Clinic i Universitari, 2000.
20. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwald JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997; 5: 281-8.
21. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, Oster W, Zhang J, Peeples PJ, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 48: 1035-9.
22. Valls A, Pestchen I, Prats C, Pera J, Aragón G, Vidarte M, et al. Ensayo clínico multicéntrico doble ciego comparativo de sucralfato y placebo en la prevención de la diarrea secundaria a la irradiación pélvica. *Med Clin (Barcelona)* 1999; 113: 681-4.
23. O'Brien P. Radiation Injury of the rectum. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 60: 1-14.
24. Stryker A, Bartholomew M. Failure of lactose restricted diets to prevent radiation-induced diarrhea in patients undergoing whole pelvis radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1986; 12: 789-92.
25. Elsaid AA, Elasal S. Sucralfate with pelvic irradiation: sense or no sense? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999; 42 (Supl. 1): 283.
26. Khan AM, Birk JW, Anderson JC, Georgosson M, Park TL, Smith CJ. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in the prostatic cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1961-6.
27. Rubin P, Constine LS, Williams P. Late effects of cancer treatment: Radiation and drug toxicity. En: Perez CA, Brady W. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1997. p. 155-201.
28. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 47: 149-53.
29. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 2971-94.
30. Tramer MR, Reynolds DJ, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy of 5HT3 receptor antagonist in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *European Journal of Cancer* 1998; 34: 1836-44.
31. Zelefsky MJ, Ginor R, Fucks Z, Leibel SA. Efficacy of selective alpha-1 blocker therapy in the treatment of acute urinary symptoms during radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999; 45: 567-70.
32. Miralles L, Casado E. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la toxicidad crónica por la radioterapia. *Medicine* 2001; 57: 3071-4.
33. Incrocci L, Koper P, Hop W, Slob AK. Sildenafil citrate (viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 51:1190-5.
34. Valls A, Algara M. Efecto de las radiaciones ionizantes sobre la hemopoyesis. Revisión de la literatura. *Biol Clin Hematol* 1993; 15: 23-32.