



Universidad de Oviedo

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Grado en Medicina**

**“MANEJO MÉDICO DE LAS COMPLICACIONES POR  
RADIOTERAPIA”**

“Medical management of radiotherapy complications”

Autora: Alicia Gómez Sánchez

Tutor: Herminio Arturo González Suárez



Universidad de Oviedo

HERMINIO ARTURO GONZÁLEZ SUÁREZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo, Profesor asociado del Área de Radiología y Medicina Física terapéutica del Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo y Facultativo Especialista de Área de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Central de Asturias.

CERTIFICA:

Que el Trabajo Fin de Grado presentado por Dña. Alicia Gómez Sánchez, titulado “Manejo médico de las complicaciones por Radioterapia”, realizado bajo la dirección de D. Herminio Arturo González Suárez reúne a mi juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Grado de Medicina

Y para que así conste dónde convenga, firman la presente certificación en Oviedo a 25 de abril de 2023.

Vº Bº

Fdo. HERMINIO ARTURO GONZÁLEZ SUÁREZ

Director del Proyecto



## ÍNDICE:

1. Justificación.....	4
2. Introducción	
2.1 ¿Qué es la radioterapia?.....	5
2.2 Efectos biológicos producidos por las radiaciones ionizantes.....	5
2.3 Factores que modifican la respuesta de los tejidos a la radiación....	6
2.4 Modalidades de la radioterapia.....	7
2.5 Indicaciones de la RT.....	9
2.6 Tipos de complicaciones.....	9
3. Objetivos.....	11
4. Material y método.....	12
4.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
5. Resultados.....	16
5.1 Complicaciones orales relacionadas con el tratamiento con RT del cáncer de cabeza y cuello.....	16
5.2 Daño pulmonar inducido por RT.....	27
5.3 Daño cutáneo inducido por RT.....	29
5.4 Enfermedad cardíaca inducida por RT.....	31
5.5 Enteritis crónica en pacientes sometidos a RT pélvica.....	34
5.6 Neurotoxicidad cognitiva inducida por la RT cerebral en adultos....	36
6. Discusión.....	39
7. Conclusiones.....	41
8. Bibliografía.....	42

## **1. JUSTIFICACIÓN**

La "International Agency for Research on Cancer" estima que en el 2020 hubo 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma), y que esa cifra aumentará hasta los 27 millones en la próxima década. Además, el cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad.

La mitad de estos pacientes van a recibir tratamiento con radioterapia, ya sea con intención curativa o paliativa, por lo que considero imprescindible saber cuáles son las complicaciones asociadas (las cuales son bastante desconocidas, sobre todo si se comparan con las producidas por quimioterapia), así como su manejo y prevención.

### **JUSTIFICATION**

The "International Agency for Research on Cancer" estimates that in 2020 there were 18.1 million new cases of cancer in the world (excluding non-melanoma skin tumors), and that this figure will increase to 27 million in the next decade. In addition, cancer is one of the main causes of morbidity and mortality.

Half these patients are going to receive treatment with radiotherapy, either with curative or palliative intent, so I consider it is essential to know what the associated complications are (they are pretty unknown, especially if we compare them to the ones that are produced by chemotherapy), as well as their management and prevention.

## **2. INTRODUCCIÓN:**

### **2.1 ¿Qué es la radioterapia?**

La radioterapia (RT) se basa en el uso de radiaciones ionizantes en el tratamiento de distintos procesos patológicos, ya sean de etiología benigna o maligna. Aunque está indicada principalmente en el manejo de enfermedades malignas, cada vez es más frecuente su uso en procesos no neoplásicos como son las malformaciones arteriovenosas, los hemangiomas y adenomas hipofisarios. El objetivo principal del tratamiento es el control local o locorregional de la enfermedad, pero, ya que trae consigo una serie de efectos adversos, no debemos valorar solo su efectividad sino también la toxicidad que produce y cómo afectará a la calidad de vida de los pacientes<sup>1</sup>.

### **2.2 Efectos biológicos producidos por las radiaciones ionizantes:**

La RT, independientemente de su origen, provoca efectos biológicos sobre las células, tanto sanas como tumorales, debido a que lesiona la molécula de ADN.

El daño se puede generar a través de un mecanismo directo o indirecto (fig.1)<sup>2</sup>:

- Mecanismo directo: la radiación interacciona directamente con el ADN, dañándolo.
- Mecanismo indirecto: la radiación interacciona con moléculas intermedias, sobre todo con el agua, que es el componente más

abundante del medio, produciendo radiólisis y generando radicales libres<sup>3</sup>.

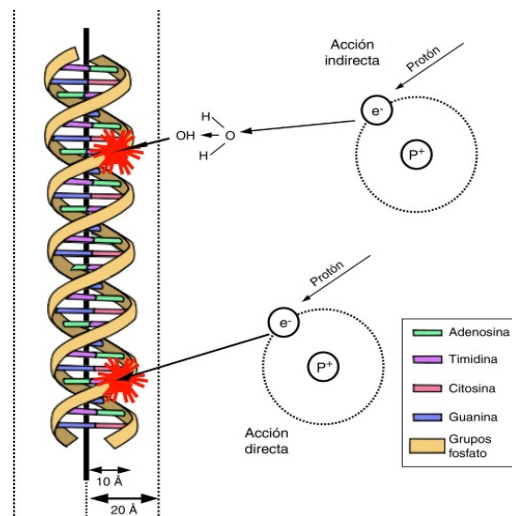


Figura 1. Mecanismo directo e indirecto de producción de daño en el ADN.

Efectos de la radiación sobre la molécula de ADN:

- Pérdida o cambio de las bases
- Rotura del enlace entre las dos cadenas de ADN
- Rotura del esqueleto de alguna o de ambas cadenas
- Rotura y unión cruzada de una misma molécula

Estos daños inducen la expresión de ATM y ATR, dos proteín-quinasas que activan a p53. Esta activación produce la sobreexpresión de un inhibidor de ciclina E/Cdk2 que induce la detención del ciclo celular en G1 y permite la reparación del ADN. Por otro lado, bloquean el ciclo en fase S para que no se sintetice más ADN mientras el proceso de reparación está en marcha.

Podemos obtener una reparación completa (lo más frecuente) donde la célula recupera su actividad normal, una reparación errónea donde la célula se muere tras alguna división o tiene demasiadas mutaciones para funcionar con normalidad e incluso una no reparación por liberación de enzimas líticas<sup>4</sup>.

### 2.3 Factores que modifican la respuesta de los tejidos a la radiación:

- Factores químicos: las sustancias internas de las células pueden modificar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, si empleamos un fármaco radiosensible, la respuesta va a ser mayor.
- Factores físicos: dependientes del tipo de radiación que se use y de las propiedades de la misma (dosis, tasa de dosis, calidad...).
- Factores ambientales: hidratación, temperatura.
- Factores biológicos:
  - Grado de diferenciación celular: las células indiferenciadas son las más radiosensibles.
  - Fase del ciclo celular: en G2 y M las células son más sensibles a las radiaciones ionizantes.
  - Capacidad de división y reparación celular: las células que más se dividen son las que presentan mayor radiosensibilidad.

## 2.4 Modalidades de la RT:

Según la situación de la fuente:

- RT externa o teleterapia: se basa en la administración de radiaciones a través de un aparato cuya fuente de radiación está lejos del

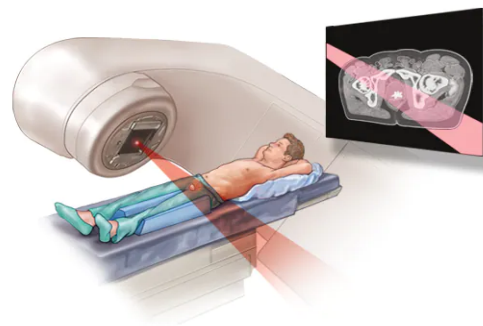


Figura 2. RT de haz externo para el cáncer de próstata.

paciente (en ningún momento entra en contacto con él) (fig.2).

Antiguamente se usaban fuentes naturales de cobalto radiactivo, pero en la actualidad se han sustituido por aceleradores lineales ya que la



protección radiológica es mayor. Con esta modalidad, el paciente no porta ninguna fuente radiactiva tras acabar la sesión.

- Braquiterapia o terapia de contacto: en este caso, el isótopo radiactivo entra en contacto directo con el tejido a tratar, pudiendo incluso ser introducido en los tumores. Según donde esté colocada la fuente radiactiva la podemos dividir en braquiterapia de contacto o intersticial:
  - De contacto: se divide a su vez en endocavitaria si la fuente de radiación se coloca dentro de una cavidad corporal como el cérvix o el útero, endoluminal si se coloca dentro de un órgano tubular como el esófago o la tráquea y superficial si está en contacto con la piel<sup>5</sup>.
  - Intersticial: la fuente de radiación se coloca dentro de un órgano macizo, en contacto con el tumor. Existen tres tipos: implantes con índice de dosis alta (HDR) si la fuente de radiación permanece de 10 a 20 minutos en el tejido, implantes con índice de dosis baja (LDR) si permanece de 1 a 7 días, y los implantes permanentes (fig.3) que permanecen indefinidamente en el tejido<sup>6</sup>.

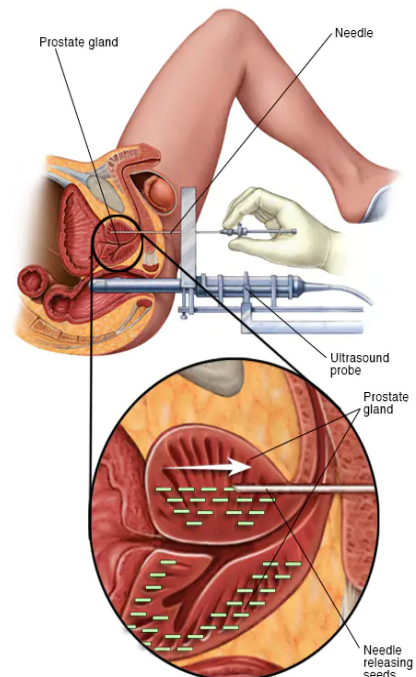


Figura 3. Braquiterapia permanente de próstata.

- Radioterapia metabólica: Se basa en la administración por vía oral o intravenosa de un radiofármaco, como el  $I^{131}$ . Su mecanismo de acción se basa en la capacidad de la glándula tiroidea para almacenar yodo,

que se usará posteriormente en la producción de hormonas tiroideas. Al administrar el  $I^{131}$ , se consigue dañar las células foliculares, pero no los tejidos circundantes<sup>7</sup>.

### **2.5 Indicaciones de la radioterapia:**

-Radioterapia curativa (60% de los casos): su finalidad es eliminar el tumor.

- Radioterapia radical o exclusiva: es una buena alternativa a la cirugía ya que se administra en varias sesiones y aporta un menor impacto funcional y estético.
- Radioterapia complementaria: se administra junto con la cirugía. Se divide en:
  - Radioterapia preoperatoria o neoadyuvante: tratamiento estándar en tumores localmente avanzados ya que permite su reducción y facilita la cirugía.
  - Radioterapia postoperatoria o adyuvante: mejora los índices de recidivas locales.

-Radioterapia paliativa (40%): su finalidad es aliviar síntomas producidos por el tumor o las metástasis. Existen varios tipos como la radioterapia analgésica que se usa para reducir el dolor (se usa en metástasis óseas) o la radioterapia desobstructiva (para el síndrome de la vena cava superior).

### **2.6 Tipos de complicaciones:**

- Agudas: surgen entre la primera y la segunda semana desde el inicio del tratamiento y suelen desaparecer dos o tres semanas después de

finalizar el mismo. Se producen en tejidos con alto recambio celular como la piel<sup>8</sup>.

- Crónicas: Aparecen meses o años después de finalizar el tratamiento, estando el límite en los 90 días<sup>9</sup>.

### **3. OBJETIVOS DEL TRABAJO:**

Objetivo primario:

1. Establecer cuáles son las principales complicaciones producidas por la radioterapia y cuál es su tratamiento.

Objetivos secundarios:

1. Conocer las principales manifestaciones clínicas de las complicaciones del tratamiento radioterápico.
2. Proponer medidas preventivas eficaces para la prevención de secuelas tras la RT.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODO:

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando diversas fuentes entre las que se encuentran artículos científicos y manuales especializados en oncología radioterápica en formato digital.

Los principales buscadores empleados para obtener la información necesaria para realizar esta revisión fueron “PubMed”, “Google Académico” y “ScienceDirect” y algunas de las palabras clave utilizadas fueron: *complications, radiotherapy, management, toxicity treatment, acute, heart, lung, skin y oral* (Tabla 1).

#### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PALABRAS EMPLEADAS</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>E</b>
<b>PubMed</b>	Radiotherapy complications management	15272	42	4
	Acute radiotherapy complications	6145	35	1
	Radiotherapy toxicity management	6144	45	2
	Radiation-induced heart disease	1440	3	1
	Radiation-induced skin injury	3999	18	1
	Radiation-induced lung injury	1775	15	3
	Oral complications of radiotherapy	5567	22	2
<b>Science Direct</b>	Radiotherapy toxicity management	49824	27	3
	Radiation-induced skin damage	48003	4	1

	Radiation-induced lung damage	42257	2	1
	Oral complications of radiotherapy	38590	39	2
	Osteoradionecrosis	124	1	1
<b>Google Académico</b>	Radiotherapy complications management	3160	10	1
	Oral complications of radiotherapy	2230	7	2
	Radiotherapy enteritis	446	2	0
	Radiotherapy neurotoxicity	186	3	1
<b>TOTAL</b>		<b>225162</b>	<b>275</b>	<b>26</b>

R=Resultados; S=Seleccionados; E=empleados

Tabla 1: Estrategia de búsqueda

#### 4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Para la elección del material seleccionado, se usaron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos que se centren en el manejo de las complicaciones más frecuentes asociadas a la radioterapia.
- Artículos y revisiones sistemáticas que hayan sido publicados en los últimos 15 años (desde el 2007).
- Artículos publicados en inglés o en su defecto en español.
- Publicaciones de acceso libre.

Por el contrario, los criterios de exclusión fueron:

- Artículos que se centren en el manejo de complicaciones poco frecuentes o asociadas a la quimioterapia.

- Artículos y revisiones sistemáticas de más de 15 años (anteriores al 2007).
- Artículos que no hayan sido publicados en inglés o en español.
- Artículos que requieran una suscripción de pago.
- Artículos repetidos.
- Reportes de casos.

De un total de 225162 artículos encontrados, se excluyeron 224887; 84101 por ser publicados hace más de 15 años, 218 por no estar relacionados con el tema del trabajo, 107539 por no ser de acceso abierto, 131 por no estar ni en español ni en inglés y 33173 por no haber sido revisados. De los 275 seleccionados, se eliminaron 249; 63 eran artículos repetidos, 91 reportes de casos y 95 contenían poca información o eran resúmenes. Finalmente, 26 artículos fueron elegidos para llevar a cabo este trabajo (fig. 4).

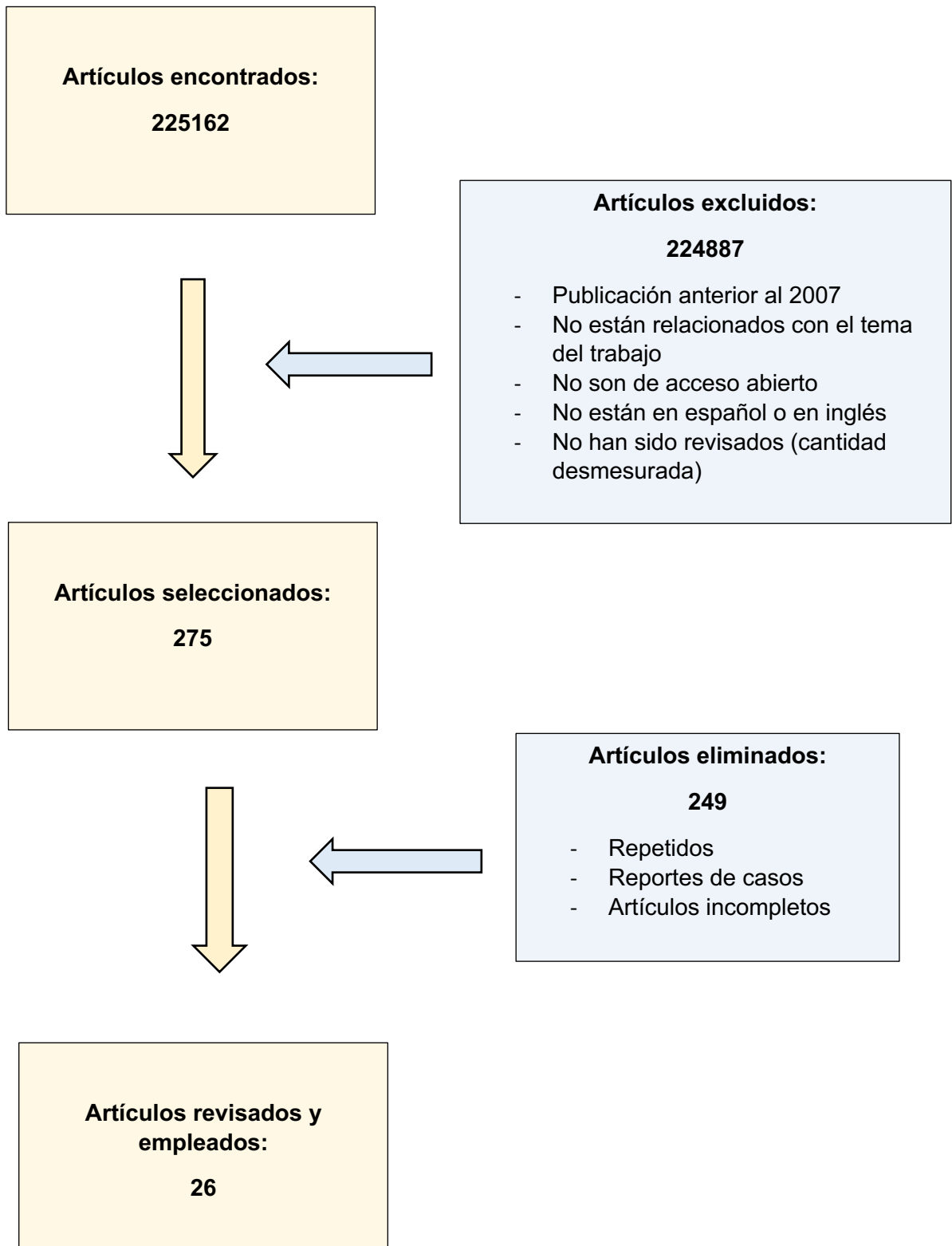


Figura 4: Proceso de selección y extracción de datos.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Complicaciones orales, relacionadas con el tratamiento con RT del cáncer de cabeza y cuello:

La radioterapia (RT) se usa para tratar aproximadamente al 80% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello<sup>10</sup> y tiene un alto potencial para generar daño directo en los tejidos de la cavidad oral o incluso, en la producción de células hematopoyéticas debido a su alta tasa de recambio celular (entre 7 y 14 días)<sup>11</sup>.

Complicaciones agudas:

- **Mucositis:**

Los pacientes que reciben radioterapia durante seis o siete semanas, ya presentan en las dos primeras eritema de la mucosa oral que evoluciona a ulceración y aparición de pseudomembranas (fig.5)<sup>12</sup>. La mucositis suele durar otras dos o cuatro semanas tras finalizar el tratamiento, aunque los pacientes necesitarán alguna semana más para recuperarse por completo, a excepción de aquellos que presenten lesiones muy graves o que hayan sido tratados con quimioterapia o con terapia dirigida.



Figura 5. Mucositis en labios y en cara lateral de la lengua.

Los tejidos más susceptibles a la aparición de mucositis son los no queratinizados como la mucosa oral, el paladar blando o el suelo de la boca<sup>13</sup>.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y la principal morbilidad asociada a la mucositis es el dolor causado por las lesiones que afecta a su vez a la nutrición del paciente, pudiendo causar una pérdida de peso excesiva que requiera soporte nutricional<sup>14</sup>.

Prevención y tratamiento:

- Cuidado oral siguiendo protocolos estandarizados.
- Para el dolor se recomienda utilizar un enjuague que contenga un 0,2% de morfina y un 0,5% de doxepina. Debido a la falta de evidencia clínica, no se recomienda la utilización del “enjuague bucal mágico” que consiste en una preparación cuyas formulaciones no son fijas pero que suele contener agentes anticolinérgicos como la difenhidramina, antiácidos o protectores de la mucosa como el hidróxido de aluminio y anestésicos como la lidocaína<sup>15</sup>.
- Bencidamina en enjuague: es un antiinflamatorio y analgésico tópico que se usa para tratar la mucositis y otras afectaciones de la cavidad oral en los pacientes que reciben dosis moderadas de RT (hasta 50Gy).
- Terapia con láser de baja potencia: se usa como método de prevención.
- Suplementos de Zinc: sirven como profilaxis o bien para ayudar a la reparación de las lesiones una vez producidas.

- Nutrición por vía enteral antes de iniciar al tratamiento para prevenir la aparición de desnutrición y de deshidratación o durante el propio tratamiento en el caso de que el paciente ya esté desnutrido.

Frecuentemente se coloca un tubo de gastrostomía.

- **Candidiasis:**

Es una complicación frecuente y presenta una clínica muy variable que va desde ausencia de síntomas hasta sensación de quemazón, dolor, odinofagia, alteración del sentido del gusto o disfagia. Es más, la disfagia severa conduce a una imposibilidad total y definitiva de alimentarse por vía oral en un 20-30% de los pacientes.

El diagnóstico puede ser complicado debido a que los síntomas de la candidiasis se solapan en muchas ocasiones con los de la mucositis por lo que para diferenciarlas debemos fijarnos en la presencia de queilitis angular, eritema y pseudomembranas (fig. 6)<sup>16</sup>.



Figura 6. La imagen de la izquierda se corresponde con una queilitis angular mientras que la de la derecha se corresponde con un eritema difuso, ambos típicos de la candidiasis oral.

Prevención y tratamiento:

Las guías que se utilizan hoy en día para el manejo de estos pacientes se basan en ensayos clínicos realizados sobre pacientes con VIH. Se recomiendan tratamientos orales tópicos para las formas leves de candidiasis:

- Nistatina y Anfotericina B, aplicándolas de 4-6 veces al día en forma de crema, suspensión o pastilla para chupar.
- Fluconazol en enjuague: en un estudio comparativo se demostró que es más efectivo que la Anfotericina B.
- Clotrimazol en crema o en pastilla para chupar
- Miconazol tópico: tiene un amplio espectro de actividad frente a diferentes especies de *Candida* y se debe aplicar solo una vez al día.

En caso de fallo del tratamiento tópico, en las formas graves o en pacientes inmunodeprimidos o con otras comorbilidades, debemos emplear tratamiento sistémico:

- Fluconazol sistémico: de los azoles sistémicos es el que presenta el menor número de interacciones medicamentosas. Dosis: 200 mg el primer día y posteriormente 100 mg/día. También se puede usar como profilaxis en caso de recurrencias frecuentes (de 50 a 200 mg/día o de 100 a 400 mg/semana).
- Voriconazol y Posiconazol: han demostrado ser eficaces en las formas graves (como la candidiasis esofágica) y en pacientes inmunodeprimidos. No debemos usarlos de inicio ni en las formas leves.

Complicaciones crónicas:

- **Hipofunción de las glándulas salivales y xerostomía:**

Es la manifestación crónica más común, aunque también puede aparecer de forma aguda siendo un importante factor pronóstico en el desarrollo de disfagia tardía<sup>17</sup>. Actualmente se cree que el daño a largo plazo se debe a la pérdida de células acinares a causa de la radiación, a la lesión de estructuras vasculares y a la alteración de la inervación parasimpática<sup>18</sup>.

Los pacientes presentan xerostomía persistente, mucosa frágil y seca, dolor, dificultad para hablar y alteración de la masticación y de la formación y translocación del bolo alimenticio ya que la saliva también participa en estos procesos. Por otro lado, la saliva tiene un importante papel antimicrobiano, por lo tanto, los pacientes con hipofunción de las glándulas salivales tienen un riesgo aumentado de desarrollar infecciones de la cavidad oral por distintos microorganismos, entre ellos *Candida*. En general, la calidad de vida de estos pacientes se ve reducida drásticamente.

Prevención:

- Uso de radioterapia de intensidad modulada ya que permite una mejor preservación del tejido sano que está alrededor del tumor (entre el que se encuentran las glándulas salivales).
- Uso de radioprotectores como la amifostina y la pilocarpina.

La amifostina se acumula en las células sanas y ejerce una acción protectora inactivando los radicales libres e induciendo anoxia celular. Su acumulación en células sanas es 100 veces mayor que en células tumorales<sup>19</sup>.

La pilocarpina es un agonista de receptores muscarínicos con cierta actividad beta adrenérgica que estimula las glándulas exocrinas en los seres humanos<sup>20</sup>. Estudios recientes indican que el efecto beneficioso de la pilocarpina depende de la distribución de la radiación sobre la glándula parótida y que, cuando la dosis acumulada excede los 40 Gy es cuando el fármaco ahorra saliva y reduce la xerostomía. Esta protección es estadísticamente significativa a partir de los 12 meses.

- Transferencia quirúrgica de glándula submandibular al espacio submentoniano en pacientes seleccionados que ha demostrado ser superior a la administración de pilocarpina.

Tratamiento:

- Empleo de sialogogos como la pilocarpina, que también se usa para la prevención.
- Estimulación masticatoria y gustativa mediante pastillas para chupar o caramelos ácidos.
- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea o estimulación intraoral.
- Uso de sustitutivos de la saliva o lubricantes de la mucosa oral.
- Nutrición por vía enteral en caso de disfagia severa y malnutrición.

A pesar de todas estas opciones de tratamiento, ninguna sirve para restaurar la función de la glándula, por eso se están llevando a cabo estudios muy prometedores sobre terapia génica y transferencia de células madre.

- **Desórdenes neurosensoriales:**

-Dolor en la mucosa oral: hasta 2/3 de los pacientes afirman padecer sensibilidad en la mucosa un año después de que la mucositis se haya resuelto. No existe profilaxis efectiva pero sí tratamiento: se emplean fármacos antiepilépticos como la gabapentina y la pregabalina que también están indicados en el dolor neuropático, benzodiacepinas como el clonazepam y antidepresivos tricíclicos. También existen tratamientos alternativos como la acupuntura o la terapia con láser de bajo nivel.

-Cambios en el sentido del gusto: aparecen en el 75% de los pacientes y se traducen en una reducción de la ingesta de alimentos (tanto por la cantidad como por el tipo de alimentos que el paciente elige) y, por lo tanto, en déficits nutricionales. Estos cambios pueden ser reversibles, recuperándose el paciente entre dos y seis semanas después de la finalización del tratamiento o irreversibles.

Tratamiento:

- Consejos por parte de un nutricionista que le explique al paciente qué tipo de alimentos comer y cómo prepararlos (por ejemplo, incrementar el picante de las comidas si el paciente lo tolera).
- Fármacos que actúan a nivel central como el clonazepam, la gabapentina o el megestrol.

- **Fibrosis post-radiación:**

Los efectos de la RT pueden afectar a las diferentes estructuras que se encuentran en la región que ha sido radiada y causar fibrosis a largo plazo:

- La afectación de los músculos linguales y constrictores de la faringe altera la función de la lengua y de la salivación.
- La afectación de los músculos masticadores, especialmente de los pterigoideos laterales, produce *trismus* que dificulta a su vez comer, salivar, hablar e incluso llevar a cabo una correcta higiene de la boca o de las prótesis.
- La afectación de los músculos de la ATM causa inflamación que deriva en fibrosis. Debido a esta fibrosis, se producirá enfermedad temporomandibular.

Prevención y tratamiento:

Los datos son limitados, pero según las guías internacionales que se basan en la evidencia:

- Se puede usar Pentoxifilina y vitamina E para reducir la fibrosis, pero no hay datos suficientes sobre su eficacia.
- La terapia de luz de bajo nivel tiene potencial tanto para la prevención como para el tratamiento y ya se están llevando a cabo varios estudios para evaluar su eficacia.
- Empleo de aparatos específicos para el trismus como el “TheraBite” pero tampoco hay evidencia de su eficacia.

Según guías locales la fibrosis inducida por radioterapia se puede prevenir si se realizan estiramientos activos y pasivos de los músculos de la masticación durante el tratamiento.



- **Periodontitis:**

Tiene una prevalencia muy elevada y se caracteriza por la pérdida del tejido de soporte del diente, incluido el hueso alveolar. Este efecto de la RT es dosis dependiente.

La periodontitis puede culminar en dolor, infección de los huesos de la mandíbula alrededor de las raíces dentales y pérdida de dientes. Al igual que lo que ocurre con las caries, la hiposalivación y pérdida del efecto protector proporcionado por la saliva predispone al desarrollo de periodontitis.

Prevención y tratamiento:

- Los pacientes deben ser examinados y tratados por un dentista:

El paciente debe llevar a cabo un plan de cuidado e higiene bucal de por vida.

Si las piezas dentales de la región donde vamos a aplicar la RT están comprometidas antes de iniciar el tratamiento, podemos extraerlas de forma preventiva. Si el daño se produce post-radioterapia la extracción también es la primera opción.

- **Caries** (fig. 7)<sup>21</sup>: Su prevalencia está por encima del 25% y se deben a la hiposalivación, concretamente al desequilibrio entre la desmineralización y la remineralización que culmina en pérdida mineral y formación de cavidades.

Prevención y tratamiento:



Figura 7. Paciente con caries muy agresivas y destrucción prácticamente total de las piezas dentarias. No se llevaron a cabo medidas preventivas.

- Como profilaxis se recomienda llevar a cabo un plan de higiene oral que incluye visitas regulares al dentista para detectar lesiones de forma precoz. También se recomienda la aplicación de flúor y calcio para favorecer la remineralización. El flúor se debe mantener tanto tiempo como persista la hiposalivación.
- Si la hiposalivación ya ha generado desmineralización, debemos emplear productos remineralizantes como calcio y fosfato, así como flúor vía tópica. Se puede considerar el uso de clorhexidina para reducir los microbios productores de caries y de sialogogos para estimular la producción de saliva.

- **Osteorradionecrosis:**

Habitualmente tarda unos 18 meses en aparecer tras finalizar la radioterapia<sup>22</sup> y es una de las complicaciones más graves, pero no una de las más frecuentes gracias al uso de RT de intensidad modulada, pero que llega a tener una incidencia del 25% si el paciente presenta factores de riesgo asociados como uso de dentaduras postizas mal ajustadas, cirugía alveolo-dental post-tratamiento o mala higiene bucal.

Con dosis de 60 Gy e incluso a dosis menores de 40 Gy se producen lesiones vasculares: la estructura normal del vaso es sustituida por fibrosis y tejido hialino no organizado que hace que se estreche la luz vascular y se produzca necrosis de los tejidos. La osteorradionecrosis aparece normalmente en la mandíbula (fig. 8) y cursa con la siguiente clínica: dolor que va desde leve a

muy severo, tumefacción, *trismus* y en los casos más graves afectación total de la mandíbula y fracturas patológicas.



Figura 8. Fístula provocada por una osteoradionecrosis mandibular. Este paciente presentaba además *trismus* y mala higiene oral. No se llevaron a cabo medidas de prevención.

#### Prevención y tratamiento:

Para la prevención debemos tratar la enfermedad oral preexistente y mejorar la higiene bucal del paciente no solo para disminuir el riesgo de padecer osteoradionecrosis sino para evitar intervenciones invasivas como extracciones dentales.

Para el tratamiento, los protocolos incluyen medicación, ultrasonidos y resección quirúrgica.

- Como se ha comprobado que la fibrosis forma parte del proceso de desarrollo de la enfermedad, se recomienda el uso de medicamentos antifibróticos como tocoferol, clodronato y pentoxifilina.
- Estudios recientes aseguran que para facilitar la reparación ósea se pueden utilizar proteína morfogénica ósea 2 y células madre de médula ósea.
- Empleo de terapia láser de intensidad baja para reparar los tejidos blandos y promover la regeneración ósea.

- En casos graves, cuando hay riesgo de fractura patológica por fallo del tratamiento médico o si ya se ha producido la misma, se recomienda resección y reconstrucción con injerto vascular.

## **5.2 Daño pulmonar inducido por radioterapia:**

La toxicidad pulmonar es una complicación severa de la RT torácica cuya incidencia se sitúa entre el 5 y el 58%<sup>23</sup>.

- **Neumonitis y fibrosis por radiación:**

La radiación destruye las células epiteliales y endoteliales por lo que se pierde la función de la barrera alveolar. Es entonces cuando se activa la respuesta inflamatoria que puede durar días o incluso semanas. Por otro lado, se activan los macrófagos que liberan citoquinas proinflamatorias, proangiogénicas y profibróticas que perpetúan la respuesta inflamatoria y no permiten que el tejido cicatrice, generando daños crónicos.

Llegar a un diagnóstico puede ser difícil ya que los síntomas son inespecíficos y pueden achacarse a las patologías previas del paciente<sup>24</sup>. Las manifestaciones pueden ser de dos tipos: agudas (neumonitis) o tardías (fibrosis). En la afectación aguda (4 a 12 semanas post-tratamiento), los pacientes experimentan exacerbación de sus síntomas respiratorios previos o nuevas manifestaciones como tos o disnea. Aunque no es lo habitual, también pueden presentarse síntomas graves como hipoxia y fallo respiratorio.

Prevención y tratamiento:

- Tratamiento de primera línea: si el paciente presenta sintomatología leve como disnea, tos o dolor en el pecho se le administra 1 mg/kg/día de prednisona por vía oral y se va disminuyendo la dosis progresivamente en las siguientes 3 a 12 semanas. Si el paciente presenta síntomas más graves como hipoxia o fallo respiratorio se le administran de 2 a 4 mg/kg/día por vía intravenosa (fig. 9)<sup>25</sup>.

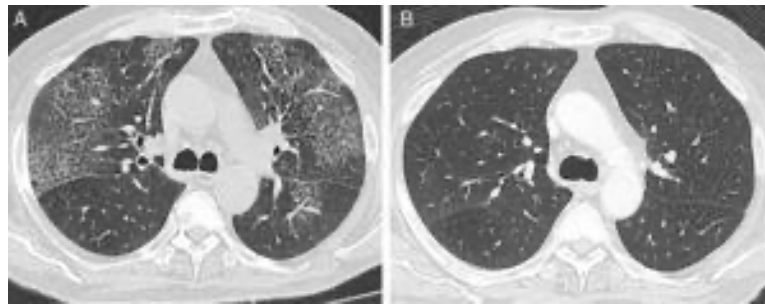


Figura 9. **A:** TAC en el que se aprecian lesiones en vidrio deslustrado y engrosamiento de los septos interlobulillares a causa de una neumonitis post-radiación. **B:** TAC posterior al tratamiento con corticoides donde las lesiones pulmonares se han resuelto.

- Nuevas estrategias: se usan principalmente para la profilaxis y en las etapas iniciales de la enfermedad para evitar la progresión a fibrosis.
- Pentoxifilina: dosis de 400 mg por vía oral. Tiene efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de TNF- alfa.
- Empleo de nuevas técnicas como la radioterapia guiada por imágenes (IGRT).
- Uso de radioprotectores como la amifostina
- Nintedanib: parece beneficiar a los pacientes con fibrosis pulmonar que comparten una fisiopatología similar, aumentando su capacidad vital forzada.





- IECA: tienen actividad antifibrótica contra los acúmulos de colágeno de los pulmones<sup>26</sup>.

### 5.3 Daño cutáneo producido por radioterapia:

El tipo de lesión cutánea que pueden desarrollar los pacientes sometidos a RT está determinado por su edad, el tipo de piel, el estado previo de la misma y la localización, dosis y duración del tratamiento. La incidencia de casos se sitúa entre el 85 y el 95%<sup>27</sup>.

- **Radiodermatitis:**

La forma aguda aparece de 10 a 14 días tras finalizar el tratamiento. En las fases iniciales, las manifestaciones más frecuentes son la descamación de la piel y la aparición de eritema leve, mientras que en las fases finales aparecerán úlceras y placas necróticas (Tabla 2)<sup>28</sup>.

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Lesiones de la piel</b>	Eritema débil y descamación de la piel	Eritema moderado y descamación húmeda	Eritema intenso, edema con fovea, descamación húmeda	Ulceración y placas necróticas
<b>Necrosis de la epidermis</b>	No	No	Superficial	Profunda
<b>Localización</b>	Folicular	Confinada en las capas de la piel	Más allá de las capas de la piel	Más allá de las capas de la piel
<b>Otros signos</b>	Pérdida de cabello y despigmentación	Edema moderado	Zonas hemorrágicas tras traumatismos	Hemorragia espontánea
<b>Ejemplos</b>				

--	--	--	--	--

Tabla 2. Escala de severidad de la radiodermatitis aguda según el NCI (National Cancer Institute).

La forma crónica aparece más tarde, meses o años después del fin del tratamiento y sus manifestaciones son: poiquilodermia, hiperqueratosis, áreas hipo o hiperpigmentadas, atrofia, xerosis, pérdida de pelo o de uñas y telangiectasias, debiéndose estas últimas al daño irreversible que se produce sobre el endotelio de la microvasculatura, y apareciendo por tanto de forma más tardía. Otra forma de presentación es la fibrosis que causa la sustitución de la dermis y del tejido celular subcutáneo por tejido fibroso y fibroblastos atípicos.

Prevención y tratamiento:

- Cuidado de la piel: es necesario lavar las zonas que están afectadas con un jabón suave para evitar que se sobreinfecten y para disminuir el malestar físico que causan este tipo de lesiones.
- Los pliegues cutáneos deben ser expuestos al aire ya que es la zona más frecuentemente afectada por la RT.
- El uso de corticoides tópicos está indicado para tratar la radiodermatitis ya establecida y para mejorar la calidad de vida del paciente ya que reducen el picor y la sensación de quemazón, pero no deben emplearse como profilaxis ya que no existe evidencia de su eficacia.
- Si sospechamos de sobreinfección bacteriana, debemos hacer un cultivo e iniciar la antibioterapia.

- Factor de crecimiento epidérmico: favorece la proliferación de fibroblastos, células madre epiteliales y queratinocitos.
- La terapia con láser de luz pulsada parece ser útil para tratar las telangiectasias persistentes.
- El tratamiento de la fibrosis puede ser complicado, se emplea pentoxifilina a dosis de 800 mg/día en combinación con vitamina E.

#### **5.4 Enfermedad cardíaca inducida por RT:**

La enfermedad cardíaca inducida por radiación afecta en torno al 10-30% de los pacientes y hasta el 88% presentan alteraciones anatómicas asintomáticas que pueden evolucionar a complicaciones graves. El principal factor de riesgo es la utilización de RT mediastínica que se emplea en el tratamiento del linfoma de Hodgkin o del cáncer de mama<sup>29</sup>.

Tipos de complicaciones cardíacas post-radioterapia:

- **Pericarditis:**

Es la complicación más precoz y antiguamente una de las más comunes con una incidencia del 20% que se ha reducido al 5% gracias a las nuevas técnicas. Puede manifestarse de dos formas:

- Aguda: se debe al uso de altas dosis de RT (>40 Gy o >50 Gy si se aplica directamente sobre el corazón). Aparece durante el tratamiento o unas semanas después de finalizarlo. Se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio y un exudado rico en proteínas a nivel del pericardio debido a un aumento de la permeabilidad.



- Crónica: complicación cardíaca más frecuente relacionada con la radiación. Su incidencia es > 50% si se emplean dosis elevadas (por encima de los 60 Gy). Puede aparecer entre tres meses y diez años una vez finalizado el tratamiento. Se caracteriza por engrosamiento fibroso del pericardio, adherencias y sustitución de la grasa por colágeno. En ocasiones puede presentarse como pericarditis constrictiva.

- **Miocardopatía inducida por RT:**

El riesgo de desarrollarla aumenta a partir del quinto año desde la finalización del tratamiento y se precisan dosis acumuladas de 40 Gy. Se caracteriza por inflamación que progresa a fibrosis en parches, pérdida de la distensibilidad, disfunción diastólica y por último, trastornos de la motilidad de la pared.

- **Enfermedad valvular:**

La mayoría de los pacientes que presentan esta complicación (entre el 6 y el 40%) permanecen asintomáticos. Se caracteriza por la aparición de retracciones valvulares que producen insuficiencia valvular en los primeros 10 años y fibrosis y calcificaciones en las válvulas que producen estenosis hasta 20 años después de finalizar la RT.

- **Enfermedad coronaria:**

La arteria descendente anterior es la que se ve afectada más frecuentemente ya que es la más cercana al campo de radiación. Se forman placas fibrosas con poco componente lipídico (es la principal diferencia con las placas de ateroma). Es una complicación crónica que aparece años después de la exposición y tiene una mortalidad elevada.

- **Arritmias y enfermedad del sistema de conducción:**

También es una complicación crónica e incluye desde prolongación del intervalo QT hasta bloqueos AV siendo lo más frecuente el bloqueo de rama derecha.

Prevención:

- Fraccionamiento: 1,8 a 2 Gy por día.
- Minimización de campos de radiación en tórax.
- Eliminar los factores de riesgo relacionados con el paciente como el tabaquismo o las cifras elevadas de colesterol<sup>30</sup>.
- Uso de la técnica de inspiración profunda mantenida durante la RT (se introdujo para disminuir la cantidad de radiación que llega a los órganos próximos a la mama).

Tratamiento:

- Pericarditis aguda: empleo de AINEs y drenaje mediante pericardiocentesis en pacientes con derrame y compromiso hemodinámico.
- Pericarditis crónica: si se presenta con taponamiento pericárdico hay que realizar pericardiocentesis de entrada y si es recurrente hacer pericardiotomía.
- Miocardiopatía: tratamiento sintomático con IECAs y betabloqueantes pudiendo añadirse, según el estado del paciente, ARA II y antagonistas de la aldosterona. Se puede considerar el trasplante cardíaco en pacientes seleccionados que se encuentren en el estadio terminal de su cardiopatía.

- Enfermedad valvular: el tratamiento es el mismo que el de los pacientes con valvulopatías debidas a otras causas.
- Enfermedad coronaria: manejo farmacológico y empleo de técnicas de revascularización coronaria como la angioplastia y colocación de “stent”.

### **5.5 Enteritis en pacientes sometidos a RT pélvica:**

La radiación de los tumores de la cavidad pélvica puede provocar mucositis a nivel intestinal cuya principal manifestación es la enteritis. La enteritis aguda surge en las tres primeras semanas de tratamiento o en las 6 semanas posteriores a la finalización del mismo y se caracteriza por la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, dolor tipo cólico abdominal, flatulencias y malabsorción, mientras que la enteritis crónica surge meses o años después y se caracteriza por la aparición de estenosis local, sobrecrecimiento bacteriano, úlceras en la mucosa, fístulas y malabsorción de nutrientes<sup>31</sup>.

La enteritis aguda es la forma de presentación más frecuente. En el caso de la enteritis crónica, algunos estudios afirman que la prevalencia está por encima del 50% aunque es difícil de establecer ya que depende de las escalas utilizadas para el diagnóstico, las características del paciente (edad, sexo, IMC, modalidad de tratamiento empleada) y sus comorbilidades (diabetes, hipertensión). Además, con el uso de las nuevas técnicas de RT, esta cifra ha disminuido. Por otro lado, las guías prácticas afirman que el porcentaje es mucho menor, situándose entre el 1 y el 5%<sup>32</sup>.

Prevención y tratamiento:

#### Forma aguda:

- El primer paso consiste en cambiar los hábitos dietéticos, restringiendo el consumo de ciertos alimentos como los vegetales crudos, la bollería industrial, la comida basura, alimentos ricos en grasas, embutidos, frutos secos y las bebidas estimulantes como el café o el té e iniciando el consumo de alimentos bajos en residuos como fruta, patata cocida, vegetales cocidos, pescado y carne blanca cocida o al horno, agua o bebidas no carbonatadas, yogures y productos lácteos fermentados.
- En casos especialmente graves de enteritis, el paciente tendrá que recurrir a dietas parcial o totalmente digeridas e incluso a la nutrición por vía parenteral.
- Si los cuidados dietéticos no son suficientes, se pueden utilizar preparados probióticos y antidiarreicos como la loperamida y la colestiramina o análogos de la somatostatina como el octreótido para controlar la diarrea<sup>33</sup>, enzimas digestivos para mejorar la flatulencia, opioides y hioscina para paliar los dolores intensos.

#### Forma crónica:

- Uso de antidiarreicos, dieta baja en residuos, grasas y lactosa para controlar la diarrea y la esteatorrea.
- En casos graves, uso de dietas predigeridas y complementos nutricionales para la malabsorción y uso de colestiramina y enzimas pancreáticos si el paciente no mejora.
- Como última alternativa, en el caso de que la clínica no remita, podemos usar corticoides sistémicos.

## **5.6 Neurotoxicidad cognitiva inducida por la RT cerebral en adultos:**

En 1954 Chao et al. informaron de la mejoría sintomática producida en 1/3 de los pacientes con metástasis cerebrales que recibieron tratamiento con RT.

Desde entonces, se emplea como tratamiento de los tumores cerebrales, tanto con intención paliativa como curativa, e incluso como tratamiento preventivo en el caso del carcinoma de célula pequeña de pulmón donde ha conseguido una disminución de la incidencia de metástasis cerebrales asociadas<sup>34</sup>. Hoy en día la técnica más empleada en pacientes con tumores cerebrales primarios es la radioterapia focal (RTF), ya que permite delimitar mejor el área tumoral disminuyendo así la afectación del parénquima circundante. Sin embargo, la radioterapia holocraneal (RTH) que irradia de manera uniforme todo el cerebro, se sigue utilizando en pacientes con metástasis cerebrales, incluidas las secundarias a carcinoma de célula pequeña de pulmón y en el linfoma cerebral primario<sup>35</sup> mejorando la supervivencia en estos pacientes en comparación con el tratamiento único con corticoesteroides.

La toxicidad cognitiva puede aparecer entre 3 y 4 meses después de finalizar el tratamiento con RTH en casi un 50-90% de los pacientes.

Podemos clasificar la toxicidad cognitiva inducida por RT en:

- Encefalopatía aguda: surge en las primeras semanas tras la RT. Se produce un aumento de la permeabilidad debida al daño vascular que genera edema. Clínicamente se manifiesta como cefalea, focalidad neurológica y náuseas.

- Encefalopatía tardía temprana: suele ser transitoria y reversible y aparece de 1 a 6 meses tras la RT. Tiene lugar un proceso de desmielinización lo que genera somnolencia, fatiga y deterioro cognitivo.
- Encefalopatía tardía crónica: suele aparecer 6 meses después de finalizar el tratamiento y su principal manifestación es la demencia radioinducida, que es un deterioro progresivo e irreversible de características subcorticales.
- Necrosis radioinducida: ocurre entre 6 y 24 meses después del tratamiento.

#### Prevención y tratamiento:

- Medidas no farmacológicas: algunos estudios afirman que la rehabilitación cognitiva y el ejercicio físico pueden minimizar el deterioro cognitivo secundario a la RT.
- Medidas farmacológicas:
  - Memantina: es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA que, al unirse a los mismos, bloquea el exceso de actividad glutamatérgica. También se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer moderada o grave<sup>36</sup>.
  - Donepecilo: es un inhibidor de la colinesterasa que genera un aumento de los niveles de acetilcolina en el cerebro.
  - Metilfenidato y modafinilo: el primero es un psicoestimulante que inhibe competitivamente al transportador de dopamina y de

norepinefrina<sup>37</sup>, y el segundo es un agente simpaticomimético que promueve la vigilia.

- Antiinflamatorios: actualmente se están estudiando algunos como la pioglitazona, el ramipril o el losartán debido a su potencial efecto protector frente al deterioro cognitivo secundario a la radiación.
- Uso de nuevas técnicas de RT que eviten la radiación del hipocampo: el daño producido por la RT en las células madre del hipocampo afecta a la función neurocognitiva en muchos aspectos, entre los que se incluyen incluida la memoria verbal y no verbal, la función ejecutiva, la capacidad de atención y la velocidad de procesamiento de la información.

## **6. DISCUSIÓN:**

Las complicaciones producidas por la radioterapia pueden aparecer en un corto periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento, siendo común que surjan en las dos primeras semanas y llegar al diagnóstico puede ser complicado ya que los síntomas se solapan, son inespecíficos o pueden explicarse por las comorbilidades del paciente. Además, estas complicaciones llegan a ser incapacitantes y empeoran mucho la calidad de vida de los pacientes, como es el caso de las complicaciones orales que, aunque son diversas, en último término todas producen dolor y disfagia que afecta a la nutrición del paciente generando pérdida excesiva de peso y siendo necesaria la nutrición por vía enteral en algunos casos. Por ello debemos centrarnos en aplicar las medidas preventivas disponibles.

Todos los artículos coinciden en que la utilización de técnicas más precisas como la radioterapia de intensidad modulada o la RT guiada por imágenes (IGRT), el fraccionamiento de dosis y el uso de radioprotectores son las medidas preventivas más efectivas y han conseguido que la incidencia de complicaciones se reduzca significativamente. Un buen ejemplo es el caso de la neurotoxicidad cognitiva, que aparece hasta en un 90% de los pacientes en los que se emplea la RT holocraneal, disminuyendo este porcentaje cuando se sustituye por la RT focal que delimita mejor el área tumoral. Por otro lado, la prevención también incluye medidas relativamente sencillas como hacer cambios en el estilo de vida para eliminar los factores de riesgo relacionados con el paciente como el tabaquismo o las cifras elevadas de colesterol o tener una buena higiene oral. Como medida alternativa, muchos autores coinciden en que el uso de terapia láser de baja potencia puede evitar que aparezcan



algunas de las complicaciones más frecuentes como la mucositis o la radiodermatitis.

Sin embargo, las medidas preventivas pueden no ser suficientes y acabar el paciente desarrollando complicaciones por lo que también es necesario contar con tratamientos eficaces, los cuales no suelen ser exclusivos para los pacientes tratados con RT ya que su patología tampoco lo es (puede aparecer en otros contextos, como en el de una infección). Entre los más nombrados se encuentra el tratamiento con corticoides que se emplea en la neumonitis, la radiodermatitis y en la enteritis y es uno de los más efectivos.

## **7. CONCLUSIONES:**

1. Las principales complicaciones se producen a nivel local y su manejo es fundamentalmente conservador.
2. En cuanto a las manifestaciones clínicas también se producen a nivel local y son inespecíficas ya que no solo se relacionan con la radioterapia, sino que también pueden aparecer, por ejemplo, en el curso de una infección.
3. Las medidas preventivas más eficaces son el empleo de terapias modernas como la RT de intensidad modulada o la RT focal, el fraccionamiento de dosis, el uso de fármacos radioprotectores o incluso los cambios en el estilo de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA:

- 
- <sup>1</sup> Murillo MT, Valentín V, Valentín M, Murillo González MT. Síntomas asociados al tratamiento con radioterapia. [Internet]. Ucm.es. 2004 [citado 23 de noviembre de 2022]. 1:151-168. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/viewFile/PSIC0404120151A/16207>
- <sup>2</sup> Lancharro Zapata ÁM, Rodríguez CM. Radioprotección y uso de contrastes en pediatría: qué, cómo y cuándo. Radiología [Internet]. 2016 [citado el 27 de noviembre de 2022]; 58:92-103. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833816000540>
- <sup>3</sup> Puerta-Ortiz JA, Morales-Aramburo J. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. Revista Colombiana de Cardiología [Internet]. 2020 [citado el 6 de marzo de 2023]; 27:61–71. Disponible en: [https://www.rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC\\_2020\\_27\\_S1/RCC\\_2020\\_27\\_S1\\_061-071.pdf](https://www.rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_S1/RCC_2020_27_S1_061-071.pdf)
- <sup>4</sup> Rizo Potau D, Nájera Torres A, Arenas Prat M. Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza. Pre-grado. Universidad de Castilla-La Mancha, editor. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2016 [Citado el 23 de noviembre de 2022].
- <sup>5</sup> Páez Ruiz O, Ortiz Ramírez I, Álvarez Padilla MJ. Braquiterapia [Internet]. Revista-portalesmedicos.com. 2018 [citado el 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/braquiterapia/>
- <sup>6</sup> Braquiterapia para el cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2018 [citado el 6 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/braquiterapia>
- <sup>7</sup> Reguera Berenguer L, Lozano Murgas ML, Alonso Farto JC. Terapia metabólica mediante radiofármacos en medicina nuclear. Revistanuclear.es. 2016 [citado el 6 de marzo de 2023];28-31. Disponible en: <https://www.revistanuclear.es/wp-content/uploads/hemeroteca/369/NE369-04.pdf>
- <sup>8</sup> Verdú Rotellar JM, Algara López M, Foro Arnalot P, Domínguez Tarragona M, Blanch Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. Medifam [Internet]. 2002 [citado el 9 de marzo de 2023];12(7):426–35. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n7/colabora.PDF>
- <sup>9</sup> Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. Oncología (Barcelona) [Internet]. 2005 [citado el 9 de marzo de 2023];28(2):24–9. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005000200004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000200004)

- 
- <sup>10</sup> Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017 [citado el 6 de marzo de 2023];59:79–92. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(17\)30108-1/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(17)30108-1/fulltext)
- <sup>11</sup> Carneiro-Neto JN, De Menezes JDS, Moura LB, Massucato EMS, De Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2017 [citado el 20 de febrero de 2023];1;22 (1): e15-23. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/21314.pdf>
- <sup>12</sup> Tejada Domínguez FJ, Ruiz Domínguez MR. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enfermería Global* [Internet]. Febrero de 2010 [citado el 9 de marzo de 2023];(18):1-22. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412010000100021](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412010000100021)
- <sup>13</sup> Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* [Internet]. 2017.[citado el 19 de enero de 2023];6(12):2918-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071801/>
- <sup>14</sup> Brewczyński A, Jabłońska B, Mrowiec S, Składowski K, Rutkowski T. Nutritional support in head and neck radiotherapy patients considering HPV status. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 19 de enero de 2023];13(1):57. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/57>
- <sup>15</sup> Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, García F, Cuello M. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de Radioterapia y/o Quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *INNOTEC* [Internet]. 2021 [citado el 9 de marzo de 2023]; 6(1):4–13. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972021000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972021000100004&script=sci_arttext)
- <sup>16</sup> Bengel W. Candidiasis orales. Parte 1: Cuadro clínico, epidemiología y etiología. *Quintessence* [Internet]. 2010 [citado el 17 de febrero de 2023]; 23(10):510–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-candidiasis-orales-parte-1-cuadro-X0214098510886703>
- <sup>17</sup> Van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkens RJHM, van der Schaaf A, Chouvalova O, Vemer-van den Hoek JGM, et al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiother Oncol* [Internet]. 2015 [citado el 2 de abril de 2023];115(1):56–62. Disponible en: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(15\)00115-2/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(15)00115-2/fulltext)

---

<sup>18</sup> Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2019 [citado el 20 de enero de 2023];2019(53). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425600/>

<sup>19</sup> Vives-Soler A, López-López J, Jané-Salas E. Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2017 [citado el 9 de marzo de 2023];21(1):26–32. Disponible en: <http://www.elsevier.es/pt-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-avance-resumen-xerostomia-radioterapia-cabeza-cuello-actualizacion-S0123901516300324>

<sup>20</sup> Mosqueda A, Kuauhyama L, Esther M, Camacho I, Antonio M, Franco D, et al. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello [Internet]. *Isciii.es*. 2007 [citado el 9 de marzo de 2023];9(3):204-11. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/medicor/v9n3/04.pdf>

<sup>21</sup> González-Arriaga, WA, Santos-Silva, AR, Carvalho de Andrade MA, Elías, RA, Lopes MA. Criterios de evaluación odontológica pre-radioterapia y necesidad de tratamiento de las enfermedades orales post-radio-terapia en cabeza y cuello. *International Journal of Odontostomatology*. Diciembre de 2010; [Citado el 23 de febrero de 2023]; 4(3):255-266. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/262509628\\_Criterios\\_de\\_Evaluacion\\_Odontologica\\_Pre-Radioterapia\\_y\\_Necesidad\\_de\\_Tratamiento\\_de\\_las\\_Enfermedades\\_Orales\\_Post-Radioterapia\\_en\\_Cabeza\\_y\\_Cuello](https://www.researchgate.net/publication/262509628_Criterios_de_Evaluacion_Odontologica_Pre-Radioterapia_y_Necesidad_de_Tratamiento_de_las_Enfermedades_Orales_Post-Radioterapia_en_Cabeza_y_Cuello)

<sup>22</sup> Herrera H, Caballero D, Barrios H, Mercado F. Osteorradionecrosis como secuela de la radioterapia [Internet]. *Av. Odontoestomatol*. 2012 [citado el 20 de enero de 2023]; 28(4):175-180. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v28n4/original1.pdf>

<sup>23</sup> Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, Muñoz-Montaña W, Nuñez-Baez M, Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021 [citado el 6 de marzo];21(9):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>

<sup>24</sup> Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury: Assessment and management. *Chest* [Internet]. 2019 [citado el 2 de febrero de 2023];156(1):150–62. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(19\)30828-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(19)30828-1/fulltext)

<sup>25</sup> Castro HM, Wainstein EJ, Maritano Furcada J. Neumonitis por radiación secundaria a radioembolización hepática con itrio-90. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 [citado el 17 de febrero de 2023];53(4):216–7. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-neumonitis-por-radiacion-secundaria-radioembolizacion-articulo-S0300289616302289>

- 
- <sup>26</sup> Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, et al. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol* [Internet]. 2020 [Citado el 20 de febrero de 2023];15(1):214. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01654-9>
- <sup>27</sup> Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment and management. *Aging* [Internet]. 2020 [citado el 23 de enero de 2023];12(22):23379–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202382/>
- <sup>28</sup> Hernández Aragüés I, Pulido Pérez A, Suárez Fernández R. Dermatitis inflamatorias asociadas a radioterapia. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2017 [citado el 23 de enero de 2023];108(3):209–20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731016303301>
- <sup>29</sup> Velásquez CA, González M, García-Orjuela MG, Jaramillo N. Enfermedad cardiaca inducida por radioterapia. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2018 [citado el 9 de febrero de 2023]; 25(1):74-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563317301092>
- <sup>30</sup> Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: Existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 20 de febrero de 2023];16(2):216–27. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)31024-8/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)31024-8/fulltext)
- <sup>31</sup> Hernández-Moreno A, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, et al. Chronic enteritis in patients undergoing pelvic radiotherapy: Prevalence, risk factors and associated complications. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado el 10 de febrero de 2023];32(5):2178–83. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112015001100037](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001100037)
- <sup>32</sup> Calvo F, Biete A, Pedraza V. Manual práctico de oncología radioterápica [Internet]. Seor.es. [citado el 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://seor.es/wp-content/uploads/2020/03/Manual-Practico-de-Oncologi%CC%81a-Radioterapica.pdf>
- <sup>33</sup> Teo MTW, Sebag-Montefiore D, Donnellan CF. Prevention and management of radiation-induced late gastrointestinal toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2015 [citado el 20 de febrero de 2023];27(11):656–67. Disponible en: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(15\)00244-7/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(15)00244-7/fulltext)
- <sup>34</sup> Wujanto C, Vellayappan B, Chang EL, Chao ST, Sahgal A, Lo SS. Radiotherapy to the brain: what are the consequences of this age-old treatment? *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. 2021 [citado el 20 de febrero de 2023];10(1):936–52. Disponible en: <https://apm.amegroups.com/article/view/48220/html>

---

<sup>35</sup> Cayuela N, Simó M. Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos. Rev. Neurol. [Internet]. 2019 [citado el 11 de febrero de 2023];68(04):160-168. Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-180707>

<sup>36</sup> Pineda A, Sánchez F-C, Hernández H, Ma M, Fernández M. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha [Internet]. Castellalamancha.es. 2004 [citado el 9 de marzo de 2023];5(8):1-2. Disponible en:

<https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/memantina.pdf>

<sup>37</sup> Espadas M, Insa I, Chamorro M, Alda-Díez JA. Efectos secundarios del metilfenidato en población infantil y juvenil. [Internet]. Rev Neurol 2018 [Citado el 23 de febrero de 2023];66(05):157-162. Disponible en:

<https://neurologia.com/articulo/2017480>