

Grado de protección frente a la radiodermatitis de una loción hidratante con urea al 3% frente a otra con avena en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con radioterapia: Ensayo clínico fase III b

Norma Fernández Alonso

Universidad Complutense de Madrid. Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Ciudad Universitaria. s/n 28040. Madrid.
normaf28@enfermundi.com

Tutores

Esperanza Rayón Valpuesta
Jose Luis Pacheco del Cerro

Universidad Complutense de Madrid. Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Ciudad Universitaria. s/n 28040. Madrid.
erayon@enf.ucm.es
pacheco@enf.ucm.es

Resumen: La radioterapia (RT) es uno de los tratamientos oncológicos principales. Forma parte del esquema terapéutico de muchos tipos de tumores y hasta el 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer son tratados con RT en algún momento de su enfermedad. A pesar de la evolución tecnológica, la RT sigue asociándose a la aparición de complicaciones por el efecto de las radiaciones ionizantes sobre los tejidos sanos adyacentes al tumor. Una de esas complicaciones es la radiodermatitis. La radiodermatitis aguda aparece durante o inmediatamente después del tratamiento. Se presenta en un 87% de los pacientes sometidos a irradiación mamaria. La toxicidad cutánea radioinducida no está ampliamente documentada y existe poco conocimiento sobre el impacto que estas reacciones cutáneas causan en el paciente. Actualmente se siguen una serie de medidas generales como prevención de la radiodermatitis que deben llevarse a cabo desde el inicio del tratamiento radioterápico. Entre otras medidas está la utilización de protectores de la barrera epitelial. Existe gran variedad de lociones, cremas y ungüentos pero no se han realizado ensayos aleatorios con evidencia suficiente para demostrar que un producto es mejor que otro. El objetivo es evaluar que el porcentaje de radiodermatitis es menor en el grupo tratado con loción de urea al 3% que en el grupo tratado con loción de avena. Material y método: ensayo clínico fase III b multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, prospectivo, para evaluar la eficacia frente a la radiodermatitis de la loción hidratante con urea al 3% en el tratamiento con radioterapia con intención radical del cáncer de mama, frente a la loción hidratante con avena. La evaluación se realizará semanalmente después de haber comenzado el tratamiento utilizando la escala de radiodermatitis ORTOG/ EORTC.

Palabras clave: Radioterapia-Efectos secundarios. Piel-Cuidados.

Abstract: Radiotherapy (RT) is one of the principal oncological treatments. It is part of the many types of therapeutic methods against tumours and up to 60% of the patients diagnosed for cancer are treated with RT at some time during their illness. In spite of technological evolution, RT continues to be associated with complications due to the effect of ionised radiations of healthy tissue adjacent to the tumour. One of these complications is radiodermatitis. Radiodermatitis acutely appears during or immediately after treatment. It occurs in 87% of patients submitted to mammary irradiation. Radioinduced cutaneous toxicity has not been sufficiently documented and there exists little knowledge about the impact that these cutaneous reactions cause to patients. At the present time, a series of general measures for the prevention of radiodermatitis are followed, which must be carried out at the beginning of the radiotherapy treatment. The use of protectives of the epithelial barrier is among these methods. A great variety of lotions, creams and balms exist, but insufficient evidence through random tests has not shown one product to be better than another. Objective: to evaluate that the amount of affected by radiodermatitis in the group treated with the moisturizing lotion containing 3% of urine is less than those in the group treated with lotions containing oats, in RT treatments against breast cancer. Material and method: Random essay carried out in different centres, phase III, without knowing which treatment was being applied, nor the patients taking part on it, to assure the best result of the test.

Keywords: Radiotherapy. Care skin.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es uno de los tratamientos oncológicos principales. Forma parte del esquema terapéutico de muchos tipos de tumores y hasta el 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer son tratados con RT en algún momento de su enfermedad⁽¹⁾.

A pesar de la evolución tecnológica, la RT sigue asociándose a la aparición de complicaciones por el efecto de las radiaciones ionizantes sobre los tejidos sanos adyacentes al tumor.

Una de esas complicaciones es la radiodermatitis o epitelitis por radiación. Consiste en una reacción inflamatoria de la piel como consecuencia de la radiación sobre las células de crecimiento rápido de la capa basal de la epidermis y de la dermis. La intensidad de la radiodermatitis puede variar mucho de un individuo a otro, dependiendo del tipo de radiación (intensidad y dosis), de la zona irradiada, uso de quimioterapia concomitante y del estado y la predisposición genética del paciente^(2,3).

La radiodermatitis aguda aparece durante o inmediatamente después del tratamiento (hasta tres meses después de haberlo finalizado). Se presenta en el 95-100% de los pacientes sometidos a tratamiento del área ORL y hasta en un 87% de los pacientes sometidos a irradiación mamaria⁽⁴⁾ no existiendo ninguna zona de tratamiento que esté exenta de su aparición.

Los cambios cutáneos que experimentan los pacientes pueden variar desde un ligero eritema hasta la ulceración, necrosis o hemorragia produciendo un grado de malestar importante que llega a interferir con la actividad diaria del paciente, afectando a su calidad de vida y en un porcentaje significativo de casos obligando a la interrupción temporal o definitiva del tratamiento (peor pronóstico del control de la enfermedad)⁽⁴⁾.

La reacción de la piel ante la radiación, es compensar la muerte celular con un incremento de la repoblación de la capa basal de la epidermis durante el tratamiento; esta norma se cumple siempre que exista un periodo de tiempo entre fracciones suficiente para que se produzca repoblación celular. La destrucción de las células basales ocurre desde el comienzo del tratamiento con radiación. Además, una respuesta inflamatoria con secreción de histamina y serotonina provoca una respuesta vascular con daño en las células extracapilares y dilatación capilar.

Las reacciones precoces ocurren entre la primera y cuarta semanas del tratamiento y puede persistir durante dos a cuatro semanas tras su finalización. Son graduadas en un rango continuo que va desde eritema y descamación seca hasta descamación húmeda y en casos severos, ulceración.

El eritema comienza como resultado de dilatación capilar en la dermis acompañado por edema debido el incremento de la vascularidad y obstrucción. El eritema transitorio puede ocurrir dentro de las 24 horas después de iniciar la radioterapia y está claramente localizado en el campo de tratamiento después de dos a tres semanas del inicio. A las dos, cuatro semanas aparecen cambios en la pigmentación, provocados por la migración de la melanina a las capas más superficiales de la epidermis.

Con una dosis acumulada próxima a 20 Gy (Greys), el paciente experimenta sequedad, prurito y descamación seca. Esto es el resultado de una disminución en la capacidad de las células basales para reemplazar las capas superficiales y disminución en el funcionamiento de las glándulas sebáceas y sudoríparas.

El crecimiento del pelo es interrumpido porque los folículos pilosos revierten a la fase de reposo de su ciclo celular y dejan caer los pelos nuevos. La pérdida completa ocurre con dosis superiores a 55 Gy, vuelven a crecer aproximadamente dos meses después de la última sesión de RT.

A dosis entre 30-40 Gy, se produce daño de las células extracapilares con incremento del flujo sanguíneo, hiperemia y edema; si se continúa aumentando la dosis, alcanzándose 45-60 Gy se provoca descamación húmeda quedando la dermis expuesta. Cuando se sobrepasan los 60 Gy pueden llegar a producirse úlceras y necrosis tisular que provocará cicatrices atróficas permanentes.

Existen varios sistemas de clasificación de la epitelitis por radiación. Uno de los más empleados es la clasificación de la RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and treatment of Cancer):

- **Epitelitis grado 0.** Sin cambios.
- **Epitelitis grado 1.** Eritema, depilación, descamación seca.
- **Epitelitis grado 2.** Eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderado.
- **Epitelitis grado 3.** Descamación húmeda confluyente, edema importante.
- **Epitelitis grado 4.** Ulceración, necrosis, hemorragia.

La toxicidad cutánea radioinducida no está ampliamente documentada y existe poco conocimiento sobre el impacto que estas reacciones cutáneas causan en el paciente. Los datos científicos disponibles para su manejo son limitados y con frecuencia basados en evidencias anecdóticas. Existe una gran diversidad tanto a nivel de instituciones como interindividual en el manejo y prevención de la radiodermatitis⁽⁴⁾.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios dirigidos a la prevención y tratamiento de la dermatitis radioinducida, no obstante la evidencia científica disponible varía enormemente en metodología, medida de resultados clínicos, localización tumoral estudiada, regímenes de RT etc.⁽⁴⁾.

Actualmente se siguen una serie de medidas generales como prevención de la radiodermatitis, que deben llevarse a cabo desde el inicio del tratamiento radioterápico. Estas recomendaciones descritas en la bibliografía se basan en la experiencia de la práctica clínica de los autores en la mayoría de los casos.

Especialmente importantes son las recomendaciones para mantener una adecuada higiene de la piel. Tradicionalmente se ha recomendado evitar el uso de perfumes, cremas, colonias y desodorantes así como el empleo de antisépticos que contengan agua oxigenada, alcohol, yodo o mercurio y sus derivados debido a que la adición de una capa de producto sobre la piel produciría un efecto bolus incrementando la dosis en superficie; según el estudio de Burch estos efectos no parecen influir con los modernos equipos de megavoltaje⁽⁵⁾. El afeitado se llevará a cabo preferiblemente con maquinilla eléctrica y no con cuchillas. Será recomendable

vestir con ropas sueltas preferiblemente de algodón y proteger la piel de la exposición directa al sol, viento y temperaturas extremas.

Se han llevado a cabo estudios para conocer si la higiene rutinaria interfiere con la reacción cutánea radioinducida. Tres estudios aleatorios compararon la radidermatitis en pacientes que se lavaban la piel y el pelo frente a los que no. Dos de ellos detectaron reacciones menos adversas en el grupo que se lavaba^(6,7) y uno, no detectó ninguna diferencia significativa en la reacción de la piel del cuero cabelludo de los pacientes que recibían RT Craneal⁽⁸⁾. El dolor no disminuía en ningún grupo y el prurito era menor en el grupo que se lavaba en uno de los ensayos. Tampoco se detectaron diferencias significativas en las reacciones máximas de la piel y en el estudio de Roy y col había una diferencia significativa en la incidencia de la descamación húmeda a favor del grupo que se lavaba^(6,7,8). Por lo tanto, la recomendación principal es que el lavado suave de la piel debe realizarse sin restricción en los pacientes que reciben RT^(4,9).

En cuanto a la utilización de protectores de la barrera epitelial, se han recomendado en la bibliografía gran variedad de lociones, cremas y ungüentos pero no existen ensayos aleatorios con evidencia suficiente para demostrar que un producto es mejor que otro.

La manzanilla, sustancia de conocidas actividades antiinflamatorias, antisépticas, antibacterianas y espasmolíticas, se ha utilizado de manera tópica para el tratamiento de la epitelitis grado 1 aliviando el prurito inicial e hidratando la piel. Existe un estudio comparando el uso de la crema de manzanilla con el ungüento de almendras, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de reacciones cutáneas entre los dos grupos, no obstante las reacciones grado 2 aparecieron más tardíamente en las áreas tratadas con crema de manzanilla.

Los emolientes como el ácido pantotéico, la urea, el aloe vera, la avena, proporcionan alivio sintomático y mejoran la calidad de vida de los pacientes al evitar la desecación de la capa cornea de la piel por efecto oclusivo, pero no aportan hidratación a la piel. Es conveniente utilizarlos desde el primer día de la irradiación. Mientras que el uso del gel de aloe vera se ha demostrado seguro, ningún ensayo aleatorio muestra ninguna diferencia entre los grupos para apoyar el uso de aloe vera^(4, 10).

Durante años se han estado probando diferentes sustancias como la biafina, el ungüento de caléndula, el sucralfato, la crema de sorbolene, la caolín-pectina, la benzidamina, etc. Pero los estudios realizados no aportaban resultados estadísticamente significativos, salvo en el caso del ungüento de caléndula frente a la crema de biafina, que se vio que reducía la aparición de la radiodermatitis y el dolor asociado, pero se desestimó al ser considerado su uso tópico como difícil por el 30% de los pacientes⁽⁴⁾.

Actualmente en casi todos los Servicios de RT de nuestro país se utilizan como medidas de soporte cutáneo dos lociones:

- Loción compuesta por Urea 3%; Ureadyl^R, Pantenol 3%; Glicerina; Aloe Vera; Ácido Hialurónico; Polidocarnol; Arginiga; Alantoína; Niacinamida y Vitamina E (comercializada por los laboratorios ISDIN con el nombre de UREADIN Rx Rd^R). Cuya acción terapéutica es la hidratación y está indicada en el cuidado específico de la piel irradiada con una posología de dos veces al día, aplicándola con la piel limpia y con un suave masaje. Presentación en envase con 250 ml.
- Loción con Avena; Aloe Vera; Ácido Hialurónico y Aceite de Jojoba, (comercializada por los laboratorios COSME CLINIC con el nombre de SATIVA SOFT^R). Cuya acción terapéutica es la hidratación y está indicada en el cuidado específico de la piel irradiada con una posología de dos veces al día, aplicándola con la piel limpia y con un suave masaje. Presentación en petaca de 200 ml.

La elección del tipo de loción, suele ser a criterio del oncólogo radioterápico o de la enfermera, teniendo en cuenta la experiencia personal y la situación económica de cada paciente, ya que la de urea es sensiblemente más económica que la de avena.

En el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico de Madrid, las recomendaciones higiénicas y las medidas de soporte cutáneo se realizan en la consulta de enfermería bajo el criterio de las enfermeras. Durante estos dos años que lleva funcionando el servicio, hemos ido observando que la loción de urea proporcionaba más protección frente a la radiodermatitis que la de avena. En enero de 2008 decidimos realizar un estudio piloto con todas las pacientes con cáncer de mama tratadas en el año 2007.

Se realizó un estudio retrospectivo comparando la incidencia de radiodermatitis y sus distintos grados en 69 de las 104 pacientes tratadas en el año 2007 (las 35 pacientes no estudiadas, se desestimaron al no estar recogido en el evolutivo de enfermería el tipo de hidratación). El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0, analizando entre otras variables, la localización del tratamiento, tipo de hidratación utilizada, dosis total del tratamiento, existencia de radiodermatitis y grado. Las conclusiones del estudio fueron que al ser un número muy escaso de pacientes no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas pero, si se puede reflejar una tendencia protectora del preparado con Urea al 3% sobre el de Avena, tanto en la incidencia de radiodermatitis como en la aparición de los grados 2 y 3 ya que el grupo hidratado con Urea, tardó más en desarrollar radiodermatitis que el grupo de Avena⁽¹¹⁾.

Sería interesante realizar este estudio para poder recomendar a los pacientes en tratamiento con radioterapia, la medida de soporte cutáneo que mejor proteja frente a la radiodermatitis y así contribuir a que la calidad de vida de estos pacientes no disminuya durante el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naylor W, Mallett J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *Eur J Oncol Nurs.* 2001; 5(4):221-33.
2. Montero Luis A, Hervás A, Morera FR, Ramos A. Toxicidad sobre piel y mucosas: tratamientos de soporte. *Oncología.* 2004; 27(7):402-407.
3. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa. Análisis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2006; 13(3):300-7.
4. Carballo AM, Peleterio P, Castro E, Porto MC. Cuidados de la piel. Efectos secundarios. Prevención, tratamiento y reconstrucciones. En: Murillo M, Mañas A, Guinot AL, Esco A, Contreras J, Verger E. *Cuidados continuos en oncología radioterápica.* Madrid: Medical Practice Group; 2007; p 258-275.
5. Bolderston ARK, Wong S. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support care cancer.* 2006; 14: 802-217.
6. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 2001; 5:333-339.
7. Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to tre breast or chest wall?. A randomized controlled trial. *Clin Oncol.* 1992; 4:78-82.
8. Westbury C, Hines F, Hawkes E. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 2000; 54:109-116.
9. Bolderston A, Lloyd N, Wong R, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer.* 2006; 14:802-817.
10. Richardson J, Smith JE, McIntre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literarure review. *Clinical Oncology.* 2005; 17:478-484.
11. Fernández N, Vidal-Aragón R, Vera MC de la, Mesa R, Tapia A. Incidencia de radiodermatitis en pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia, comparando los dos tipos de hidratación utilizados en nuestro servicio. Madrid; 2008 [en prensa].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

En los tratamientos con radioterapia del cáncer de mama protege más contra la radiodermatitis la loción hidratante cuyo componente principal es la urea al 3%, que la loción hidratante cuyo componente principal es la avena.

Objetivo Primario

Evaluar que el porcentaje de radiodermatitis es menor en el grupo tratado con loción de urea al 3% que en el grupo tratado con loción de avena.

Objetivos secundarios

- Observar que el grado máximo de radiodermatitis es menor en el grupo de urea.
- Observar que el grado máximo de dolor medido con la escala EVA es menor en el grupo de urea.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Tipo de investigación

El diseño es un ensayo clínico (E.C.) fase III b multicéntrico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, prospectivo, para evaluar la eficacia frente a la radiodermatitis de la loción hidratante con urea al 3% en el tratamiento con radioterapia con intención radical del cáncer de mama, frente a la loción hidratante con avena.

Título del estudio

Grado de protección frente a la radiodermatitis de una loción hidratante con urea al 3% frente a otra con avena en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con radioterapia: Ensayo Clínico Fase III b.

Investigador principal

Norma Fernández Alonso, enfermera del Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico San Carlos (HCSC).

Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Hospital Clínico San Carlos, Hospital Puerta de Hierro y Hospital La Paz de Madrid.

Población diana y sujetos

Mujeres \geq de 18 años, diagnosticadas de cáncer de mama que vayan a ser tratadas con radioterapia con intención radical con 50 Gy en fracción de 2 Gy/día, en tratamiento de lunes a viernes, pertenecientes a las áreas sanitarias 4, 6 y 7 de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Criterios de exclusión

- No querer participar en el E.C. o no tener firmado el consentimiento informado.
- Tratamientos paliativos de localizaciones a distancia de la enfermedad.
- Haber recibido tratamiento radioterápico previo en la mama afecta.
- Estar recibiendo tratamiento concomitante con quimioterapia.
- Alergia o hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de las lociones a estudio.
- Existencia de patología dermatológica asociada en la zona de tratamiento.
- Historia de trastornos psiquiátricos significativos, incluidos trastornos psicóticos, demencia o ataques que impedirían a la paciente entender y otorgar el consentimiento informado y que interferirían en el cumplimiento de los cuidados y la pauta de la loción a estudio.
- Pacientes en tratamiento concomitante con otros fármacos en investigación. Participación en otro ensayo clínico con cualquier fármaco en investigación no comercializado durante los 30 días previos a la inclusión en el estudio.

Tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral está basada en el estudio piloto.

Para conseguir una potencia del 80,0% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: p_1 = p_2$ mediante una prueba χ^2 bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5%, y asumiendo que la proporción en el grupo de Referencia es del 77,8%, la proporción en el grupo Experimental es del 87,9%, y que la proporción de unidades experimentales en el grupo de Referencia respecto el total es del 50,0% será necesario incluir 218 unidades experimentales en el grupo Control y 218 unidades en el grupo Experimental, totalizando 436 unidades experimentales en el estudio.

Cada hospital asumirá 145 pacientes.

Grupos experimentales

El grupo experimental 1 sería el tratado con la loción de Ureadin Rx Rd^R y el grupo experimental 2, el tratado con la loción de Sativa Soft^R.

Las pacientes que cumplan los criterios de inclusión recibirán tratamiento con la loción hidratante durante las cinco semanas que dura el tratamiento con radioterapia, más dos semanas después de su finalización. Salvo en los casos en los que al haber aparecido radiodermatitis grado II, se proceda a la suspensión de la hidratación.

Aleatorización y cegamiento

Todas las pacientes recibirán las mismas indicaciones higiénico-dietéticas personalmente en una entrevista con una de las enfermeras de la consulta de enfermería del servicio de Oncología Radioterápica y por escrito.

Las lociones vendrán preparadas de los distintos laboratorios en un envase de 200ml, de color blanco con tapón obturador, identificados solo con el número secreto de registro, en lotes de cuatro frascos por tratamiento. Todos los tratamientos se guardarán bajo llave organizados aleatoriamente en grupos de veinte (10 de cada loción), mediante un programa de ordenador, para ser entregados a las pacientes por orden de inclusión en el estudio. En ningún momento ni el investigador principal ni los monitores del estudio, conocerán qué tipo de loción se les ha entregado a las pacientes.

A cada paciente a estudio se le asignará un número de identificación que deberá registrarse en el Cuaderno de Recogida de datos y será la única identificación del paciente (código disociado) a efectos de coordinación y análisis de datos.

El día del comienzo del tratamiento con radioterapia, a las pacientes incluidas en el estudio, se les entregará los cuatro frascos que le correspondan. Se realizará un chequeo mediante preguntas previamente establecidas, sobre la realización de los cuidados higiénico-dietéticos explicados el día de la primera consulta y se les enseñará a aplicarse una fina capa de loción sobre la zona de tratamiento. La loción se la tendrán que aplicar nada más terminar la sesión de radioterapia y a las 8 horas siguientes, en los tratamientos del turno de mañana y, 8 horas antes del tratamiento e inmediatamente después de cada sesión, en los tratamientos del turno de tarde.

ASPECTOS ÉTICOS

Antes de comenzar el E.C., se enviará para su aprobación al Comité Ético de Investigación del HCSC.

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (www.wma.net), siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización y cumpliendo la legislación española vigente (www.agemed.es).

Antes de comenzar cualquier procedimiento específico del estudio se informará a la paciente de la naturaleza del tratamiento del estudio y se le facilitará información pertinente en cuanto a la finalidad perseguida, los posibles beneficios y las posibles experiencias adversas. Se explicarán los procedimientos y los posibles riesgos a los que se expondrá la paciente.

A continuación, la paciente y el investigador leerán y firmarán el consentimiento informado del estudio. Se facilitará a la paciente una copia del consentimiento informado firmado y fechado. La obtención del consentimiento informado firmado se registrará en la historia clínica de la paciente del estudio.

Criterios de retirada y análisis previstos de retiradas y abandonos

De acuerdo con la revisión actual de la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>) y con la normativa aplicable, un paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin que ello le suponga ningún perjuicio en la atención sanitaria en el futuro.

Los pacientes podrán retirarse del tratamiento descrito dejándolo reflejado en el cuaderno de recogida de datos (CRD), en los casos siguientes:

- Un acontecimiento adverso que impida continuar con el tratamiento en estudio.
- Por decisión del investigador y/o promotor.
- Retirada del consentimiento por parte del paciente.
- Pérdida de seguimiento.
- Si hay un motivo diferente se deberá reflejar en el CRD.

Muertes durante el estudio

Cualquier fallecimiento que sobrevenga durante la parte de tratamiento activo del estudio y en los 30 días posteriores a la última administración, se deberá comunicar al coordinador global del proyecto en el plazo de 24 horas, independientemente de su relación con la loción a estudio. Se considerarán pérdidas aquellos pacientes que fallezcan antes de finalizar el tratamiento.

Variable principal

Existencia de Radiodermatitis. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).

Variables secundarias

- Grado de radiodermatitis según la escala ORTOG/ EORTC. Variable ordinal del 0 al 4.
- Edad. variable cuantitativa.
- Tabaquismo. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tratamiento previo con quimioterapia. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Zona de tratamiento. Variable cualitativa con cuatro opciones excluyentes entre sí (sólo en glándula mamaria, glándula mamaria con niveles axilares, glándula mamaria y cadenas axilo-claviculares, mastectomía sobre la pared torácica y cadenas axilo-claviculares).
- Foto tipo. Variable ordinal (según clasificación del 1 al 6).
- Tamaño de la mama según tamaño de la copa del sujetador. Variable cualitativa, agrupados en tamaño pequeño (copa A y B) y tamaño grande (copa C, D, E).
- Escala de Valoración Analógica del dolor (EVA). Variable ordinal del 0 al 10.
- Número de veces que se hidrata al día. Variable cuantitativa.
- Dosis acumulada. Variable cuantitativa del 0 al 50 expresada en Gy.

Recogida y procesamiento de los datos del estudio

El estudio se monitorizará según normas de buena práctica clínica, mediante conversaciones telefónicas con los monitores y visitas al centro. En el transcurso del estudio, las Autoridades Sanitarias pueden realizar una visita de inspección al centro.

El registro de los datos se realizará en los Cuadernos de Recogida de Datos.

Métodos de recogida de la información (instrumentos de medida)

Cada semana después de haber comenzado el tratamiento se evaluará el estado de la zona de tratamiento de la paciente incluida en el E.C. por las enfermeras de la consulta de enfermería utilizando la escala de radiodermatitis ORTOG/ EORTC, anotando

la dosis acumulada del tratamiento y existencia de dolor (evaluándolo con la escala EVA). Se realizarán preguntas específicas sobre la aplicación de la loción para controlar el cumplimiento terapéutico. Si la paciente precisa aumento de la hidratación o en el caso de existir algún grado de epitelitis que precise tratamiento tópico con esteroides o antibióticos, se procederá a su registro tanto en las hojas de seguimiento de enfermería de cada paciente como en el CRD.

La última evaluación se realizará la segunda semana después de haber finalizado el tratamiento radioterápico (a la séptima semana de haber comenzado).

Los instrumentos de medida y recogida de datos serán:

- Hoja de valoración de enfermería según el formato de la consulta de enfermería del servicio de oncología radioterápica del HCSC, en la que entre otros datos, se recogerá la edad, tratamiento previo con quimioterapia, tabaquismo, tamaño de la mama, fototipo y zona de tratamiento.
- Hoja de seguimiento de efectos adversos del HCSC, adaptada a las necesidades del E.C.
- Clasificación de fototipo de piel (del I al VI) (Tabla 1).

Tipo de piel	Sensibilidad a UV	Susceptibilidad	SPF
I	Muy alta	Siempre se quema, nunca se broncea.	15-30
II	Muy alta	Siempre se quema, se broncea mínimamente.	15
III	Sensible	Se quema moderadamente, se broncea gradualmente.	10-15
IV	Ligera	Se quema mínimamente, se broncea bien.	6-10
V	Mínima	Raramente se quema, se broncea muy rápidamente.	4-6
VI	Insensible	Nunca se quema, se pigmenta profundamente.	Ninguno especificado

Tabla 1. Clasificación de tipos de piel y SPF recomendado.

- Escala EVA (del 1 al 10).
- Clasificación de los grados de radiodermatitis según clasificación RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and treatment of Cancer):
 - ✓ Epitelitis grado 0. Sin cambios.
 - ✓ Epitelitis grado 1. Eritema, depilación, descamación seca.
 - ✓ Epitelitis grado 2. Eritema brillante, descamación húmeda parcheada, edema moderado.
 - ✓ Epitelitis grado 3. Descamación húmeda, confluyente, edema importante.
 - ✓ Epitelitis grado 4. Ulceración, necrosis, hemorragia.
- Tamaño de la mama según el tamaño de la copa del sujetador (de la A a la F).

Métodos estadísticos

Los datos obtenidos se analizarán con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

Hay que considerar el número de pacientes que completaron el tratamiento y el motivo y posible repercusión de las pérdidas en cada grupo. Análisis por intención de tratar y análisis por tratamiento. Si los resultados no difieren, los hallazgos se pueden confirmar, pero si son diferentes, la interpretación de los datos puede ser confusa, debiendo valorarse que posibles causas justificarían esas diferencias.

De cada variable cuantitativa obtenida se calculará la media aritmética como medida de tendencia central y la desviación típica como medida de dispersión. Las variables cualitativas serán estudiadas mediante la observación de su distribución de frecuencias y el valor de la moda como valor de tendencia central.

Para confirmar o desechar la hipótesis, se utilizará la prueba de significación estadística chi cuadrado.

Para analizar si la loción de urea es más eficaz frente a la radiodermatitis, se utilizara el estimador de Kaplan-Meier para ver la supervivencia en cuanto a la aparición de radiodermatitis.

Para el análisis de los objetivos secundarios (grado máximo de radiodermatitis y grado máximo de dolor) se utilizarán tablas de contingencia y estadísticos descriptivos.

Plan de trabajo

Cronograma aproximado:

- Julio de 2008. Presentación del E.C. al Comité de Ética del HCSC.
- Octubre de 2008. Comienzo del ensayo.
- Abril de 2009. Reclutamiento últimas pacientes.
- Julio de 2009. Comienzo del análisis de los datos.

PRESUPUESTO

Si se aprueba el E.C., se dispondría de una partida presupuestaria previamente apalabrada por ambas casas comerciales, para honorarios de los monitores y para abonar a los hospitales participantes los costes indirectos generados por la realización del estudio. No se estima que existan costes directos extraordinarios. El presupuesto detallado se entregará en documento aparte.

SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

Correrá a cargo de las casas comerciales y cubrirá a todos los sujetos participantes en el estudio de los posibles perjuicios que pudiera sufrir el paciente como consecuencia de su participación en el ensayo. Se enviará al Comité Ético de Investigación del HCSC un certificado de la póliza de seguros del estudio específico para el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galduf J, Gallego C, Escrivá J, Monserrat V. Ensayos clínicos: elaboración de una lista-guía para la valoración de protocolos. Farm Hosp. 1995; 19(1):17.23. Disponible en: http://www.sefh.es/revistas/vol19/n1/17_23.
2. Ballina García FJ, Carmona Ortells L, editores. Manual de epidemiología para reumatólogos. Metodología de investigación en reumatología clínica. Madrid: Ergon; 2000.

Recibido: 22 junio 2010.

Aceptado: 11 agosto 2010.