

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**TOXICIDAD ASOCIADA A RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO CON EL USO DE  
AMIFOSTINA, EXPERIENCIA DEL CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM**

**CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**M. C. CARLOS EUGENIO PALOMO COLLÍ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**E. EN R.O. LESBIA MARIA RIVERA RUBÍ**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. EN C. ALBERTO HARDY PÉREZ**

**REVISORES DE TESIS**

**DR. EN H. ARTURO GARCIA RILLO**

**M. EN I.C. HECTOR OCAÑA SERVÍN**

**M. EN I.C. JOSÉ ANTONIO ARZATE VILLAFANA**

**E. EN M.I. SALVADOR DIAZ MEZA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2013**

## ÍNDICE

Marco teórico	1
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación	11
Objetivos	12
Hipótesis	13
Diseño metodológico	14
Límite de espacio	15
Población y muestra	16
Variables	17
Instrumento de medición y recolección de datos	19
Estadística	20
Resultados	22
Discusión	28
Aspectos éticos	30
Anexos	31
Referencias	32

## MARCO TEORICO

Las radiaciones ionizantes son una invaluable arma terapéutica en un gran número de enfermedades malignas, su eficacia en el control de los tumores se encuentra dada en gran parte por la cantidad de dosis administrada, siendo directamente proporcional el control de la enfermedad con la dosis, por lo que hipotéticamente el objetivo es escalar la dosis para obtener mejores resultados [1].

Dado que la radiación ionizante por regla general no distingue entre tejido tumoral y tejido sano, los efectos se presentan en ambos sin distinción, por lo que la principal limitante del tratamiento es el daño al tejido sano peritumoral y su expresión clínica, limitando de esta forma el incremento en las dosis administradas, lo que resulta en un sub óptimo control local de la enfermedad [2,3].

En el tratamiento con radiaciones ionizantes en los pacientes con diversos cánceres de cabeza y cuello, una de las principales complicaciones derivadas del manejo radioterápico es la lesión de las mucosas de aquellos que se encuentran dentro del campo de tratamiento, siendo en cabeza y cuello la mucositis de la cavidad oral y la xerostomía derivada de la lesión de las glándulas salivales [4,5].

La importancia de la toxicidad derivada del tratamiento con radioterapia no solo recae en la sintomatología experimentada por el paciente, sino también en la gravedad en la que se presentan, dado que en ocasiones tales síntomas suelen llegar a ser tan importantes que son difíciles de tratar y esto sumado a la posibilidad de que la progresión de la radiotoxicidad en los tejidos conlleve a complicaciones como infección o necrosis, inevitablemente resulta en la interrupción del tratamiento, lo que en algunos casos por citar las neoplasias de cabeza y cuello, la posibilidad de control de la enfermedad es menor cuanto más tiempo se interrumpe el tratamiento [6].

Ante esta problemática, en la actualidad se han dirigido esfuerzos hacia la forma de administrar dosis más altas de radiaciones ionizantes que se limiten al tejido tumoral en cuestión, tratando de evitar la afección del tejido sano adyacente. Resultado de esto es el desarrollo de la planeación en tercera dimensión la cual nos permite una mejor definición de los volúmenes tumorales y de los órganos críticos, con el empleo de

herramientas de imagen como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, las cuales, asociadas a diversas herramientas de informática que permiten la fusión de algunas de ellas, han facilitado conocer de forma más exacta las dosis recibidas por los volúmenes críticos y su cuantificación a través de histogramas dosis-volumen, obteniendo con esto la limitación de la dosis administrada a los tejidos sanos peritumorales. En la actualidad la Radioterapia de dosis de Intensidad Modulada (IMRT) representa el método de máxima exactitud en cuanto al depósito de dosis a nivel del tejido tumoral con la mayor protección del tejido sano vecino al tumor [7].

A pesar de todo lo mencionado previamente, resulta inevitable que el tejido sano que rodea al tumor escape a los efectos de la radiación administrada al volumen tumoral en los campos de tratamiento. Ante la imposibilidad de evitar la afección del tejido sano, el desarrollo de medidas de protección específicas dirigidas a limitar los efectos de la ionización recibida por el tejido normal en cualquier forma resulta esencial. De esto ha surgido el concepto de radioprotector el cual es aplicado a todo fármaco capaz de reducir el efecto letal de las radiaciones en las células. En este punto cabe señalar que de importancia en la clínica son solo los radioprotectores específicos; es decir aquellos que solo tienen acción en los tejidos sanos y que no limitan los efectos de la ionización en las células tumorales (radioprotectores no específicos) [8]. Entre el primer grupo se encuentra la Amifostina, la cual ha demostrado disminución de la toxicidad en los tejidos inducida por las radiaciones ionizantes y en la actualidad es la única aprobada para fines de radioprotección en el manejo de los paciente oncológicos [9,10].

## **MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS RADIACIONES IONIZANTES**

Para poder entender la forma en la que los radioprotectores actúan, es necesario entender primero los mecanismos por los cuales las radiaciones ionizantes ejercen sus efectos los tejidos.

Cuando la radiación ionizante interacciona con una célula se producen ionizaciones y excitaciones, bien en las macromoléculas biológicas (por ejemplo el ADN), bien en el medio en el que están suspendidos los organelos celulares (principalmente el

agua). La acción de la radiación sobre la célula se puede clasificar en directa o indirecta en dependencia del lugar en el que se produzcan esas interacciones [11].

La acción directa ocurre cuando una partícula ionizante interacciona con y es absorbida por una macromolécula biológica como el ADN, el ARN, las proteínas, las enzimas o cualquier otra macromolécula de la célula. Estas últimas al ser ionizadas resultan entonces ser estructuras alteradas en las que queda igualmente afectada su función. Así pues el daño celular se produce por la absorción directa de energía y por la subsecuente ionización de una macromolécula biológica de la célula.

Aplicando este primer mecanismo al ADN en específico, el impacto de la radiación sobre la doble hélice conducirá a rupturas en sus cadenas las cuales o pueden ser reparadas (caso en el cual no se producirá un efecto adverso en la célula, siendo así un daño subletal) o no ser reparado conllevando así a la inminente muerte celular (daño letal), de igual modo la suma de múltiples daños subletales no reparados eficazmente, puede conducir a la muerte celular.

Por otra parte se encuentra también la acción indirecta, la cual implica la absorción de radiación ionizante por el medio en el que están suspendidas las moléculas. La molécula de la célula que media fundamentalmente en la acción indirecta es el agua por su abundancia.

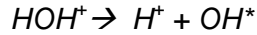
La absorción de radiación por una molécula de agua da como resultado la producción de una pareja de iones ( $\text{HOH}^+$  y  $\text{HOH}^-$ ). Esto se produce a través de la siguiente reacción:



El electrón libre es capturado por otra molécula de agua, formando un segundo ión:



Los dos iones producidos por las reacciones anteriores son inestables y se disocian (se rompen) rápidamente, siempre que estén presentes moléculas de agua normales, formándose otro ión y un radical libre según las siguientes reacciones:



El resultado final de la interacción de la radiación con el agua es la formación de un par de iones ( $H^+$  y  $OH^-$ ) y de radicales libres ( $H^*$  y  $OH^*$ ). Las consecuencias de la actuación de estos productos en la célula son muchas y variadas:

- El par de iones se puede recombinar formando agua normal (el efecto neto en este caso será que no se produce ningún daño a la célula).
- El par de iones puede reaccionar químicamente y dañar a las macromoléculas de la célula.

Generalmente, debido a que los iones  $H^+$  y  $OH^-$  no contienen una cantidad excesiva de energía, la probabilidad de que se recombinen, sin dañar a la célula, es grande siempre que estén próximos entre sí. Sin embargo los radicales libre producidos ( $H^*$  y  $OH^*$ ) son extremadamente reactivos debido a sus propiedades físicas y químicas y pueden experimentar una serie de reacciones químicas, entre las que se encuentran las siguientes:

- Recombinación uno con el otro y formar agua (no hay daño celular).
- Unión con otros radicales libres, formando posiblemente una nueva molécula que puede ser dañina para la célula.
- Reaccionar con moléculas normales y con macromoléculas biológicas de la célula formando estructuras nuevas o lesionadas.

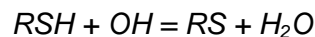
Los efectos de los radicales libres en la célula se potencian por su capacidad para iniciar reacciones químicas, y por lo tanto para producir lesiones en lugares distantes en la célula. Aunque por la interacción de la radiación con el agua ocurren muchas otras reacciones y se forman muchos otros productos, se cree que los radicales libres son un factor fundamental en la producción de lesiones celulares.

Un punto importante que hay que tener presente es que, debido a que en la célula hay más cantidad de agua que de ningún otro componente estructural, la probabilidad de que la radiación produzca daños por acción indirecta es mucho mayor que la probabilidad de que se produzcan daños por acción directa.

De una u otra forma, la consecuencia final es, como hemos indicado, la muerte celular, con liberación de elementos intracelulares, lo que conduce a fenómenos inflamatorios agudos y situaciones de depleción celular. Cuando esta depleción se produce sobre tejido tumoral, estaríamos alcanzando la curación, pero sobre tejidos sanos las consecuencias serían la pérdida de función del órgano, cuando no su destrucción anatómica [12].

### **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS RADIOPROTECTORES ESPECÍFICOS**

Los radioprotectores utilizados hoy día en la práctica clínica basan su mecanismo de acción en la capacidad para inactivar los radicales libres OH y O, responsables del daño indirecto radioinducido. Parece posible producir una radioprotección diferente a través de la modulación de los eventos radioquímicos por compuestos que contengan grupos sulfhidrilo, que presentan afinidad química por los radicales OH, produciéndose la siguiente reacción:



con la consiguiente inactivación de los radicales OH. Para poder producir estos efectos, los compuestos con grupos sulfhidrilo deben estar presentes en exceso con respecto al oxígeno intracelular [13].

Estos compuestos con grupos sulfhidrilo han demostrado, en diversos estudios:

- La eliminación de radicales libres procedentes de la hidrólisis, antes de su interacción con el ADN nuclear.
- Donar hidrógeno a radicales de ADN, reparando sus lesiones bioquímicas.

En la actualidad, se encuentran en estudio otros radioprotectores específicos, como el sistema enzimático de la Superóxido Dismutasa (SOD) endógena, la cual cataliza la reacción de radicales oxígeno libres con hidrógeno, para formar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, que posteriormente será convertido en agua por la catalasa o por peroxidasas intracelulares.

También cada día cobran más relevancia una nueva clase de agentes que afectan a la radiosensibilidad y que se denominan modificadores de la respuesta biológica (MRB). Estos compuestos actúan sobre una gran cantidad de procesos bioquímicos, como las redes de citocinas, la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular, la apoptosis o la oxigenación celular. Estos agentes se encuentran en fase de desarrollo e investigación, sin aplicación clínica efectiva [14].

## **AMIFOSTINA**

En los años 50, en la armada de los Estados Unidos se inicia la investigación y desarrollo de moléculas capaces de evitar el daño inducido por las radiaciones ionizantes, con objeto de protección de sus fuerzas. Inicialmente se desarrollan productos como la cisteína y cisteamina, ambos fármacos con grupos sulfhidrilo en sus componentes, sin embargo estos conllevan toxicidad no tolerable. De aquí se desarrolla la amifostina (inicialmente denominada WR-2721) la cual al igual que sus moléculas predecesoras contiene grupos sulfhidrilo entre sus componentes sin embargo estos últimos unidos a fosfatos lo cual le permite su fácil eliminación del organismo confiriendo así menor toxicidad. Es hacia finales de la década de los setentas cuando se inicia la investigación de la amifostina en ensayos clínicos [15].

La amifostina es estrictamente hablando un profármaco, no cuenta con actividad farmacológica citoprotectora hasta que es desfosforilada a su metabolito activo llamado WR-1065 (un tiol libre). Esta reacción es llevada a cabo por el sistema de la Fosfatasa Alcalina (FA) en la membrana plasmática. Su protección selectiva se encuentra mediada por factores que condicionan el mayor acumulo de WR-1065 en el interior de las células



normales en comparación con las células tumorales, entre los que destacan los siguientes [16,17].

- Los tejidos tumorales presentan deficiente vascularización con extensas áreas de hipoxia lo cual contribuye a un entorno de bajo pH. En estas condiciones la FA se encuentra en bajas concentraciones, lo que repercute en una baja formación de WR-1065. La combinación de las previas conllevan a una concentración de WR-1065 unas 100 veces más en la célula normal en comparación con las células tumorales.
- Diferencias estructurales en la membrana celular tumoral y sana.
- El pasó a través de la membrana celular gracias a un sistema de transporte activo a nivel de las células sanas a diferencia de uno de difusión pasiva en las células tumorales.

Una vez en el interior de la célula WR-1065 ejerce su efecto protector a través de diversos mecanismos [18,19, 20, 21].

- Inactivación de radicales libres OH, esto conferido por la afinidad química de los grupos sulfhidrilo por los primeros. Como se mencionó previamente de esta reacción resulta la formación de agua y el componente sulfhidrilo es eliminado posteriormente.
- Se ha sugerido que la oxidación de WR-1065 hacia un nuevo metabolito WR-33278, genera un rápido consumo de oxígeno en las células normales, el ambiente hipóxico producido por esta reacción es probable que actúe como un mecanismo radioprotector.
- Otros estudios sugieren que el metabolito WR-33278 se une a componentes de la doble cadena del ADN, protegiendo a este último del daño mediado por los radicales libres. Es probable que este mecanismo también proteja a ADN de la lesión directa mediada por las radiaciones ionizantes.

## **EL USO DE AMIFOSTINA EN RADIOTERAPIA**

La mucositis y la xerostomía son ambas toxicidades importantes asociadas al tratamiento radioterápico. El riesgo de que estas se presenten depende del área irradiada, la dosis y el plan de tratamiento, si es combinada con quimioterapia entre otros. La radiotoxicidad se divide como aguda y crónica según se presenten antes o después de 90 días del inicio del tratamiento. En general la presencia de toxicidad aguda en mucosas y glándulas salivales se hace presente una vez alcanzada la dosis de 50 Gy (siendo esta su dosis de tolerancia). Como se comentó previamente aunque rara vez ponen en peligro la vida del paciente, las consecuencias en agudo y a largo plazo se ven reflejados de forma negativa en la nutrición, incomodidad, deterioro de la calidad de vida del paciente, así como se incrementa el riesgo de caries dental, infecciones orales y osteoradionecrosis [6].

Los resultados de ensayos clínicos controlados han demostrado, que la administración de amifostina ya sea por infusión intravenosa o subcutánea (de éstas la primera asociada a hipotensión durante la infusión) en los 30 a 15 minutos que preceden a la irradiación, disminuye la incidencia de toxicidad en las mucosas de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello cuando son tratados con radioterapia [22, 24, 25].

En el estudio de Bunzel y colaboradores en el cual se incluyeron 28 pacientes tratados con quimioradioterapia (carboplatino), 14 pacientes recibieron Amifostina 500 mg y 14 solo quimioradioterapia, los resultados fueron que 12 de 14 (86%) pacientes no tratados con amifostina presentaron mucositis aguda grados 3 y 4, mientras que de los pacientes tratados con amifostina ninguno presentó tales toxicidades ( $p < 0.001$ ). En el seguimiento a 12 meses de estos pacientes 17% de los pacientes que recibieron amifostina presentaron xerostomía grado 2 en comparación con 55% de los pacientes que no recibieron el tratamiento ( $p = 0.05$ ) [22].

En relación a la incidencia de xerostomía en los pacientes tratados con radioterapia los beneficios se demuestran en un estudio internacional fase III conducido por Brizel y colaboradores en el que se incluyeron 315 pacientes con cánceres de cabeza y cuello en los cuales al menos 75% de la glándula parótida se encontraba incluida en los campos de tratamiento. Se administró amifostina  $200 \text{ mg/m}^2$  en los 15-30 minutos previos a la radiación, esta se administró diariamente durante 5 a 7 semanas dependiendo de la dosis total de 50 o 70 Gy respectivamente. Los resultados fueron que los paciente que recibieron amifostina presentaron una incidencia menor de xerostomía aguda grado 2 o

mayor (51% vs 78%;  $p < 0.001$ ) y menor incidencia de xerostomía crónica grado 2 o mayor (34% contra 57%;  $p = 0.002$ ). A pesar de desarrollarse menor severidad de mucositis ( $p = 0.14$ ), la diferencia en la incidencia de mucositis mayores o igual a grado 3 no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.48$ ) [23].

Para obtener el mayor beneficio de la amifostina, esta debe ser administrada de 30 a 15 minutos antes del inicio del tratamiento radioterápico correspondiente al día, puesto que la vida media del fármaco es de 15 a 30 minutos aproximadamente.

En relación a la vía, inicialmente este tratamiento se administraba por infusión intravenosa con buenos resultados, sin embargo dada la presencia de hipotensión grados 1 y 2 en un gran número de pacientes, se abrieron líneas de investigación con la finalidad de comparar la eficacia de la vía subcutánea versus intravenosa en relación a la prevención de la radiotoxicidad así como efectos adversos derivados de la administración del fármaco. Un ejemplo es el estudio realizado por el Oncology and Radiotherapy Group for Head and Neck Cancer (GORTEC) dirigido por Bardet y colaboradores en el periodo de 2000 a 2002, en el que se comparó la eficacia de la administración subcutánea contra la infusión intravenosa en relación a la toxicidad aguda relacionada con el fármaco, obteniéndose los siguientes resultados; hipotensión grados 1 y 2 en 19% de los pacientes con infusión IV versus 8% en la administración SC ( $p = 0.01$ ), rash cutáneo grados 1 y 2 en 9% en los de infusión IV versus 21% para SC ( $p = 0.01$ ), dolor local (0% en infusión IV versus 8% en SC ( $p = 0.003$ )). La presencia de náuseas no fue valorada sin embargo esta puede ser bien controlada con antieméticos tipo inhibidores  $H_3$ . Los resultados en cuanto a mejoría o empeoramiento de la respuesta tumoral al tratamiento con radioterapia no se ven afectados por ninguna de las vías de administración. Con respecto a la eficacia para prevenir mucositis aguda grados 3 y 4 no se encontró diferencia estadísticamente significativa con una u otra de las vías de administración (IV 44% vs SC 47%;  $p = 0.55$ ), el mismo hallazgo para xerostomía aguda grados  $\geq 2$  (IV 39% vs SC 38%;  $p = 0.98$ ) [24].

A pesar de que en varios centros se administra el fármaco por vía subcutánea, aclaramos que esta última vía de administración no se encuentra aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la unidad de radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, desde el 2008 a la actualidad los pacientes en tratamiento para cánceres de cabeza y cuello pueden gozar del beneficio de la radioprotección con amifostina aplicada por vía subcutánea junto con tratamiento antiemético. Sin embargo hasta ahora no se había evaluado la eficacia del fármaco en la reducción de la toxicidad asociada al tratamiento con radioterapia. Por lo que nuestro estudio se dio a la tarea de conocer la incidencia de la radiotoxicidad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM cuando se administra amifostina versus tratamiento sin amifostina.

Por otra parte, puesto que no existía un estudio en nuestro medio que haya determinado la incidencia de toxicidad aguda inducida por radiación en los pacientes con cánceres de cabeza y cuello tratados con radioterapia sola y radioterapia más amifostina, la realización de un estudio retrospectivo que determinara la incidencia de la radiotoxicidad en ambos grupos de pacientes, nos permitiría no solo obtener este dato, sino que también al hacer la posterior comparación entre los resultados de ambos grupos, podríamos conocer la efectividad del fármaco en nuestros pacientes y nuestro medio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna diferencia entre la toxicidad aguda por radiación por cáncer de cabeza y cuello con y sin el uso de amifostina?

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Comparar la incidencia de toxicidad aguda inducida por radiación de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello tratados solo con radioterapia fraccionada convencional, con la incidencia de toxicidad aguda de los pacientes tratados con radioterapia fraccionada convencional más la administración de amifostina en el servicio de radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo comprendido entre enero del 2008 y julio del 2012.

### **Específicos**

- Determinar la incidencia de mucositis oral aguda en los pacientes tratados con radioterapia sola.
- Determinar el grado de mucositis oral aguda en los pacientes tratados con radioterapia sola.
- Determinar la incidencia de mucositis oral aguda en los pacientes tratados con radioterapia más amifostina.
- Determinar el grado de mucositis oral aguda en los pacientes tratados con radioterapia más amifostina.
- Determinar la incidencia de xerostomía aguda en los pacientes tratados con radioterapia sola.
- Determinar el grado de la xerostomía aguda en los pacientes tratados con radioterapia sola.
- Determinar la incidencia de xerostomía aguda en los pacientes tratados con radioterapia más amifostina.
- Determinar el grado de la xerostomía aguda en los pacientes tratados con radioterapia más amifostina.
- Comparar estadísticamente ambas incidencias con y sin amifostina.

- Calcular la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas en los pacientes de la muestra de estudio.

## **HIPÓTESIS**

La toxicidad por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es menor con el uso de amifostina.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.



## **LIMITE DE ESPACIO**

Este proyecto de investigación se realizó en el Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios en la ciudad de Toluca, Estado de México en el periodo comprendido de enero del 2008 y junio del 2012.

## **POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **Población**

Pacientes con cánceres de cabeza y cuello tratados en el servicio de radioterapia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo de enero del 2008 a julio del 2012.

### **Muestra**

Todos los pacientes con cánceres de cabeza y cuello tratados con radioterapia fraccional convencional sin administración de amifostina y todos los pacientes en los que además se administró amifostina subcutánea previo a tratamiento, en el servicio de radioterapia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo de enero del 2008 a julio del 2012.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia con el fraccionamiento convencional solo o con la administración de amifostina subcutánea previo a la sesión de radioterapia en la unidad de radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2008 y julio del 2012.

### **Criterios de no inclusión**

- Pacientes que recibieron esquemas de fraccionamiento distintos al convencional.

### **Criterios de eliminación**

- Que el plan de tratamiento convencional no haya sido completado cualquier motivo, excepto la radiotoxicidad.

### **Selección de la muestra**

Muestreo no probabilístico secuencial y de conveniencia.

## **VARIABLES**

**Dependiente:** toxicidad aguda inducida por radiación (mucositis y xerostomía agudas).

**Independiente:** administración de amifostina.

### **Definición de variables**

#### **Conceptual**

Toxicidad aguda inducida por radiación: cualquier signo y/o síntoma desfavorable (se incluyen datos de laboratorio), temporalmente asociados con el uso de radiaciones ionizantes que pueden ser o no considerados resultados del uso de radiaciones ionizantes.

Amifostina: es un tiofosfato orgánico que, en modelos animales protege de manera selectiva los tejidos normales, pero no los tumorales frente a la citotoxicidad inducida por las radiaciones ionizantes y de los agentes quimioterápicos, su nombre químico es etanetiol, éster dihidrogenofosfato del 2-[(3-amino propil) aminol].

#### **Operacional**

Toxicidad aguda inducida por radiación: se consideró así a la aparición de mucositis oral o xerostomía en cualquier grado, la cual se haya presentado entre los días 1 y 90 a partir del inicio del tratamiento con radioterapia, basados en los criterios para diagnóstico y puntuación de radiotoxicidad aguda por el RTOG 1995, los cuales se agruparon en dos grupos, el primero denominado leve (definidos por presencia de grados de toxicidad 0, 1 y 2 para mucositis y xerostomía agudas) y severo (grados 3 y 4 en mucositis aguda y solamente grado 4 para xerostomía aguda) (tabla 1).

Amifostina: a la administración o no administración propiamente dicha del fármaco en los 15 a 30 minutos previos al inicio del tratamiento con radiaciones ionizantes (se resumen las variables así como las escalas y unidades de medición en la tabla 2).

CRITERIOS PARA PUNTUACIÓN DE TOXICIDAD AGUDA INDUCIDA POR RADIACIÓN (RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP, 1995)						
SITIO AFECTADO	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
<b>MUCOSA ORAL</b>	SIN CAMBIOS	Discreta inflamación El paciente puede experimentar dolor leve que no requiere tratamiento analgésico.	Mucositis en parche, en la cual puede presentarse descarga serosanguinolenta El paciente puede experimentar dolor moderado que requiere analgesia.	Mucositis confluyente fibrinosa El paciente puede presentar dolor severo que requiere tratamiento analgésico con narcóticos.	Ulceración y hemorragia o necrosis.	MUERTE RELACIONADA CON LA RADIOTOXICIDAD
<b>GLÁNDULA SALIVAL</b>		Sequedad bucal leve. Saliva discretamente espesa. Puede haber discreta alteración del gusto con sabor metálico Estos cambios no se reflejan en alteraciones en la conducta de la alimentación, como incremento del uso de líquidos con los alimentos.	Moderada a completa sequedad bucal. Saliva muy espesa Alteración marcada del gusto.		Necrosis de la glándula salival.	

Tabla 1. Criterios para la puntuación de toxicidad aguda inducida por radiación (RTOG 1995).

	VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Dependiente	Toxicidad Aguda Inducida por Radiación	Cualitativa Ordinal	Grado 0 Grado 1

	(Mucositis / Xerostomía)		Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5
Independiente	Administración de Amifostina	Cualitativa Nominal	Si No

Tabla 2. Escalas y unidades de medición de las variables dependientes e independientes.

## **INSTRUMENTO DE MEDICIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS**

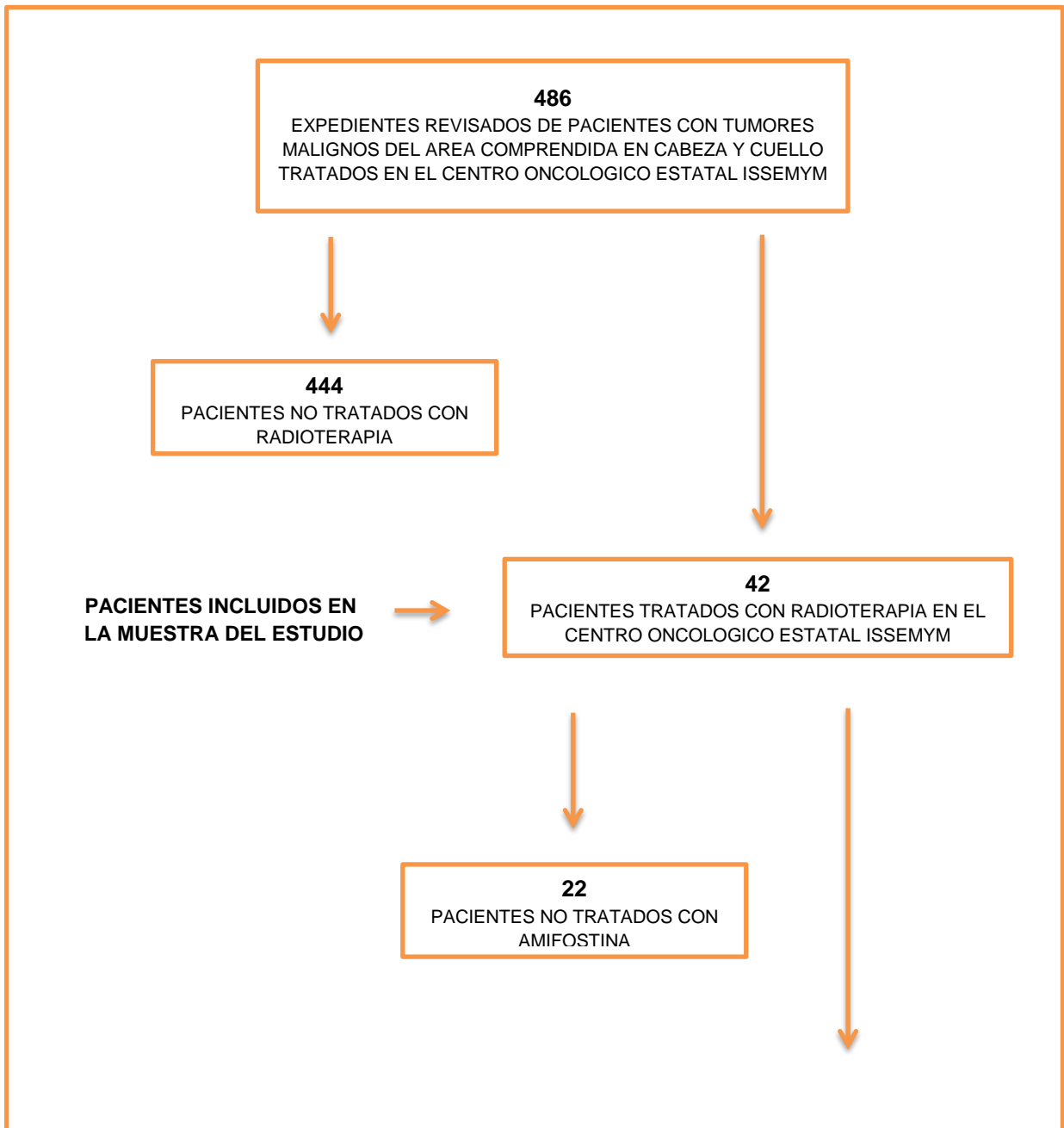
Se utilizó una hoja de registro de datos diseñada por el autor, en la cual se incluyeron datos correspondientes al nombre del paciente, sexo, edad, diagnóstico y etapa clínica, dosis absorbida, número de fracciones, prostración, administración de quimioterapia, administración de amifostina, presencia de toxicidad y grado máximo alcanzado en cada una de ellas (mucositis y xerostomía agudas), presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión esencial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía isquémica), supervivencia, clave del derechohabiente (tabla 10).

En esta de hoja de registro se documentaron cada una de los datos mencionados previamente, entre los cuales se incluían las variables de importancia de este proyecto de investigación.

En relación a la validación de la variable independiente esta no requiere de validación ya que solo consiste en la administración o no del fármaco amifostina, en lo que respecta a las variables dependientes, los grados de toxicidad aguda han sido ya validados por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 1995) a través de criterios clínicos ya establecidos de toxicidad aguda tanto para mucositis y xerostomía (tabla 1).

## ESTADÍSTICA

Se incluyeron todos los pacientes con criterios de inclusión tratados en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. El desarrollo de la selección de pacientes incluidos en la muestra se ilustra a continuación (figura 1).



**Figura 1. Diagrama que ilustra el proceso de selección de expedientes de pacientes que conformaron la muestra.**

Una vez registrados los datos, se procedió al análisis de las variables para establecer su significancia. En relación a la estadística descriptiva, se calcularon porcentajes y se realizaron tablas de frecuencia por género. En lo que respecta a la estadística inferencial se compararon frecuencias entre grupos y asociaciones a través de la prueba de chi cuadrada. Y se estableció el *odds ratio* con un intervalo al 95%, considerando estadísticamente significativo si el *odds ratio* era inferior a la unidad y el intervalo de confianza y el valor de p menor de 0.05. Estos cálculos fueron realizados mediante el software SPSS versión 17.

Dado que el efecto de protección evaluado de la amifostina contra la radiotoxicidad en los ensayos clínicos controlados se ha visto principalmente en los grados más severos de mucositis aguda y xerostomía aguda (lo que corresponde a los grados de toxicidad 3 y 4 de mucositis y solamente 4 en xerostomía). Decidimos dividir a los pacientes en dos grupos tanto para mucositis aguda como para la xerostomía aguda. El primero grupo se conformó por pacientes en los cuales los grados de toxicidad iban de 0 al 2, siendo consideradas estas como leves y un segundo grupo en el cual se incluían aquellos que presentaron toxicidades grado 3 y 4 consideradas como severas (en el caso de xerostomía solo grado 4).

Una vez conformados los grupos leve y severo, se calcularon las incidencias de toxicidades en ambos, así también se realizó el cálculo de *odds ratio* mediante prueba de chi cuadrada, intervalos de confianza y significancia estadística (valor de p).

## RESULTADOS

Después de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con tumores malignos comprendidos en la región de cabeza y cuello tratados con radioterapia entre 2008 y 2012, un total de 42 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de este proyecto de investigación. Del total fueron 20 pacientes (47.6%) los que recibieron el fármaco Amifostina durante el tratamiento con radioterapia fraccional convencional y 22 pacientes (52.4%) los que no lo recibieron.

- En relación al género de los pacientes, 26 (61.9%) fueron del sexo masculino y 16 (38.1%) del género femenino.
- De la muestra de pacientes se documentó el tratamiento concomitante con quimioterapia en 20 pacientes de ellos (47.6%).
- Al momento de la recolección de los datos, 7 pacientes (16.7%) han fallecido, el resto son supervivientes.

Al realizar los cálculos se encontraron un total de 31 pacientes con mucositis aguda de intensidad leve (grados 0 - 2) y 11 pacientes con intensidad severa (grados 3 y 4). En relación a la administración de amifostina y el desarrollo de mucositis aguda, 15 pacientes se catalogaron en el grupo de intensidad leve y 5 en los de intensidad severa (tabla 1 y figura 2).



Se realizó la prueba de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y se calculó el *odds ratio* del uso de amifostina como factor de protección al comparar el desarrollo de mucositis aguda obteniéndose 0.88 (Intervalo de Confianza de 0.22-3.53) con valor de p de 0.574 (tabla 2).

ADMINISTRACIÓN DE AMIFOSTINA	MUCOSITIS		TOTAL
	LEVE	SEVERA	
NO	16	6	22
SI	15	5	20
TOTAL	31	11	42

Tabla 1. Pacientes con mucositis aguda y uso de amifostina.

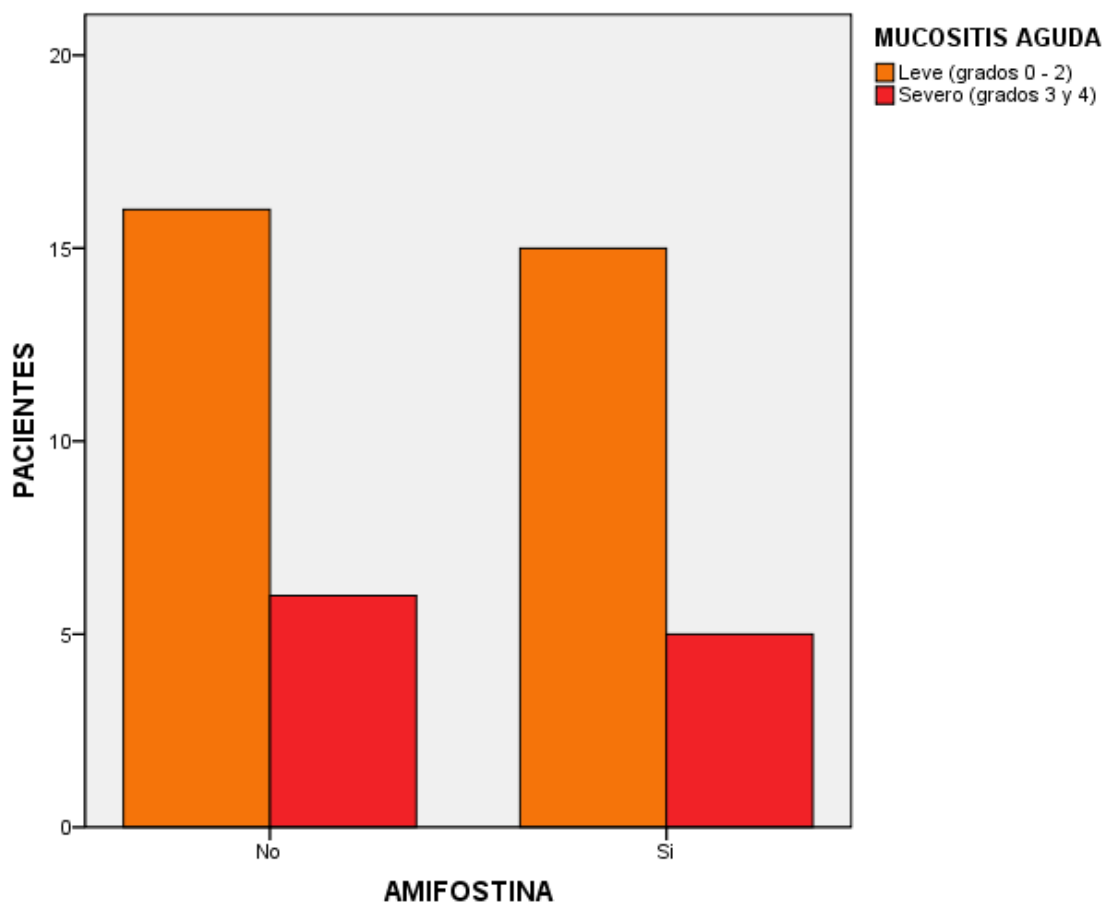


Figura 2. Pacientes con desarrollo de mucositis aguda de intensidades leve y severa en pacientes con el uso de amifostina y sin su uso.

MUCOSITIS AGUDA	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	
		MÍNIMO	MÁXIMO
<b>ODDS RATIO PARA AMIFOSTINA (NO / SI)</b>	<b>0.889</b>	0.224	3.534
<b>LEVE</b>	<b>0.970</b>	0.677	1.390
<b>SEVERA</b>	<b>1.091</b>	0.393	3.027
<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>42</b>		

Tabla 2. Cálculo de *odds ratio* para el uso de amifostina y el desarrollo de mucositis aguda.

De la misma forma como se analizó la mucositis, en relación a la xerostomía aguda, 41 pacientes desarrollaron xerostomía aguda de intensidad leve (grados 0-2) y 1 xerostomía aguda de intensidad severa (grado 4) (tabla 3 y figura 3).

Se calculó el *odds ratio* de desarrollar xerostomía aguda con y sin la administración de amifostina obteniéndose un valor de 0.95 (Intervalo de Confianza 0.87-1.04) (tabla 4). El valor de p fue de 0.52.

ADMINISTRACIÓN DE AMIFOSTINA	XEROSTOMIA		TOTAL
	LEVE	SEVERA	
<b>NO</b>	21	1	22
<b>SI</b>	20	0	20
<b>TOTAL</b>	41	1	42

Tabla 3. Pacientes con desarrollo de xerostomía aguda y uso de amifostina.

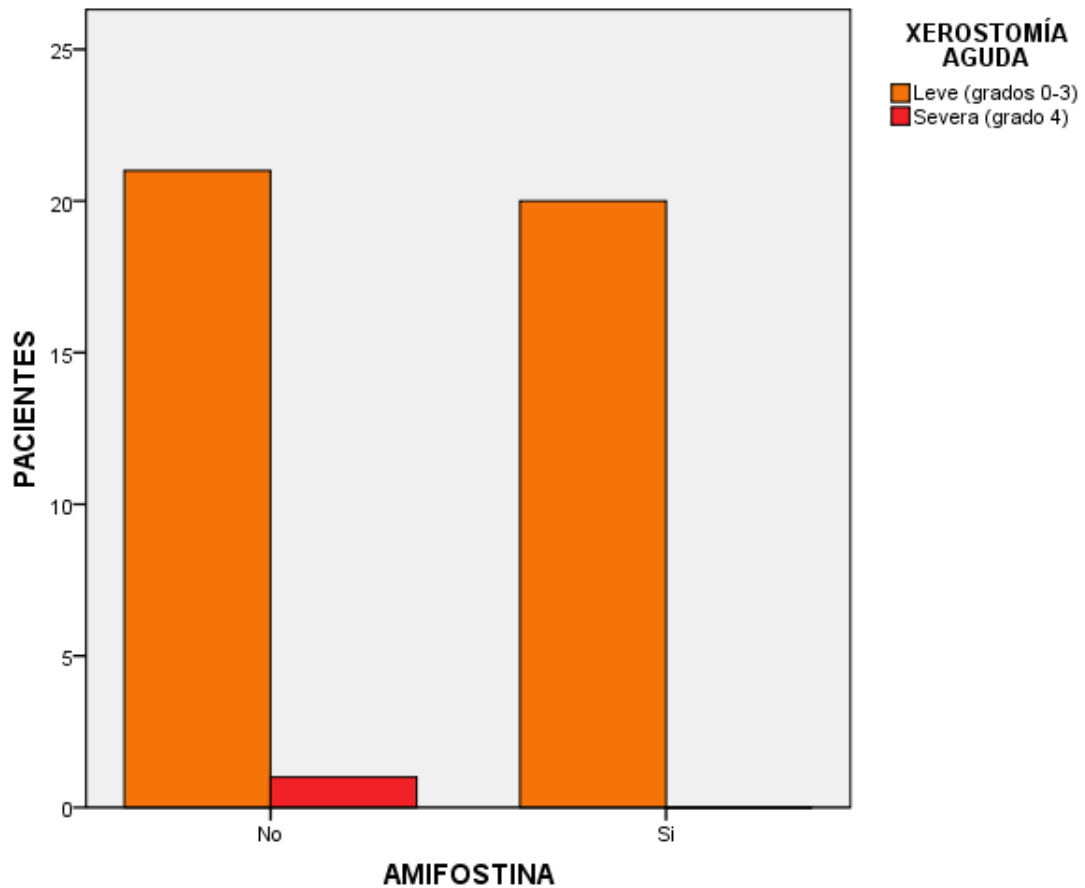


Figura 3. Pacientes con desarrollo de xerostomía aguda de intensidades leve y severa con el uso de amifostina y sin su uso.

XEROSTOMIA AGUDA	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	
		MÍNIMO	MÁXIMO
<i>ODDS RATIO PARA AMIFOSTINA (NO / SI)</i>	<b>0.995</b>	0.871	1.046
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>		

Tabla 4. Cálculo de *odds ratio* para el uso de amifostina y el desarrollo de xerostomía aguda.

Se recabaron datos en relación a las enfermedades crónicas degenerativas más comunes (diabetes mellitus, hipertensión esencial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía isquémica) de los pacientes de nuestro estudio, estando estas presentes en 19 pacientes (45.2%). De estos pacientes con comorbilidades la predominante entre ellos fue hipertensión esencial con 13 pacientes (31%), seguida de diabetes mellitus con 10 (23.8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica con 5 (11.9%) y cardiopatía isquémica con 3 (7.1%) (tablas 5 y 6 y figuras 4 y 5).

SEXO	COMORBILIDAD		TOTAL
	SI	NO	
MUJER	7	9	16
HOMBRE	12	14	26
TOTAL	19	23	42

Tabla 5. Número de pacientes con enfermedades crónicas degenerativas.

SEXO	PORCENTAJES %	COMORBILIDAD		TOTAL
		SI	NO	
MUJER	NUMERO	7	9	16
	% DENTRO DEL MISMO SEXO	43.8%	56.3%	100.0%
	% DEL TOTAL	16.7%	21.4%	38.1%
HOMBRE	NUMERO	12	14	26
	% DENTRO DEL MISMO SEXO	46.2%	53.8%	100.0%
	% DEL TOTAL	28.6%	33.3%	61.9%
TOTAL	NUMERO	19	23	42

Tabla 6. Prevalencia de comorbilidades en los pacientes en relación al género.

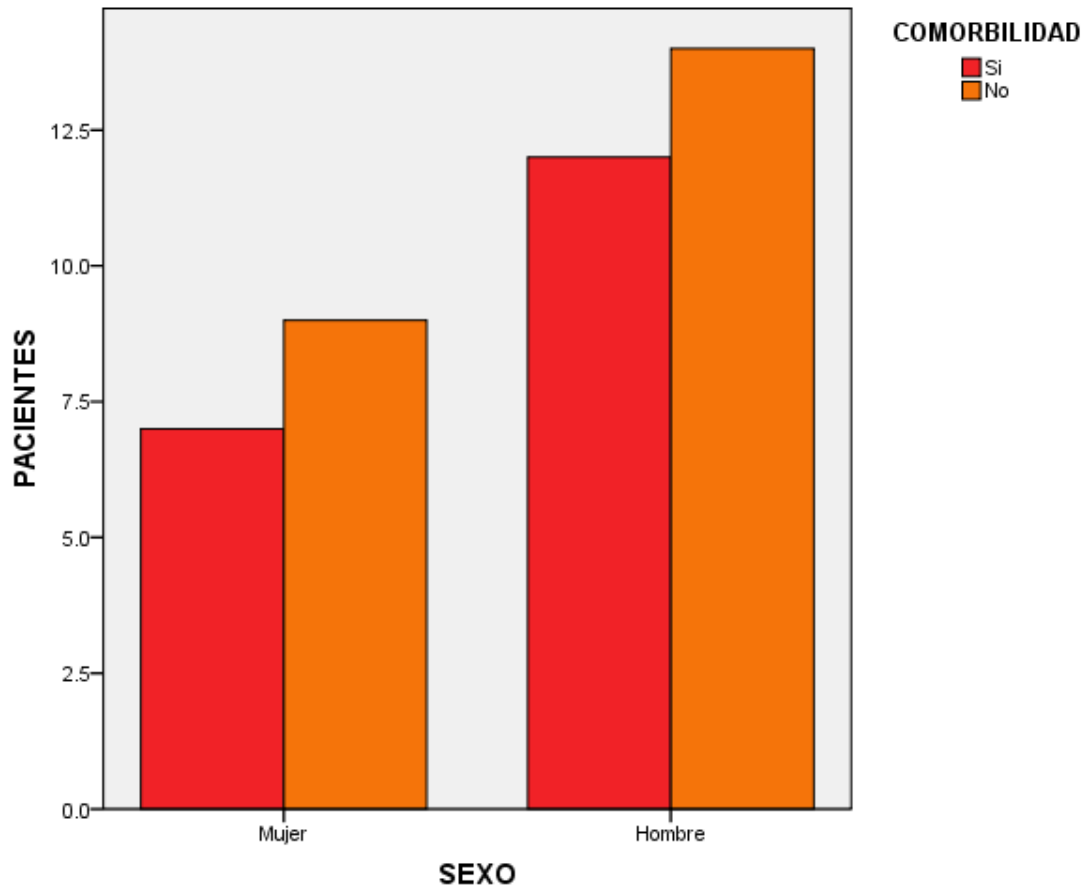


Figura 4. Pacientes con y sin enfermedades crónicas degenerativas relacionadas con el género.

### PREVALENCIA ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS

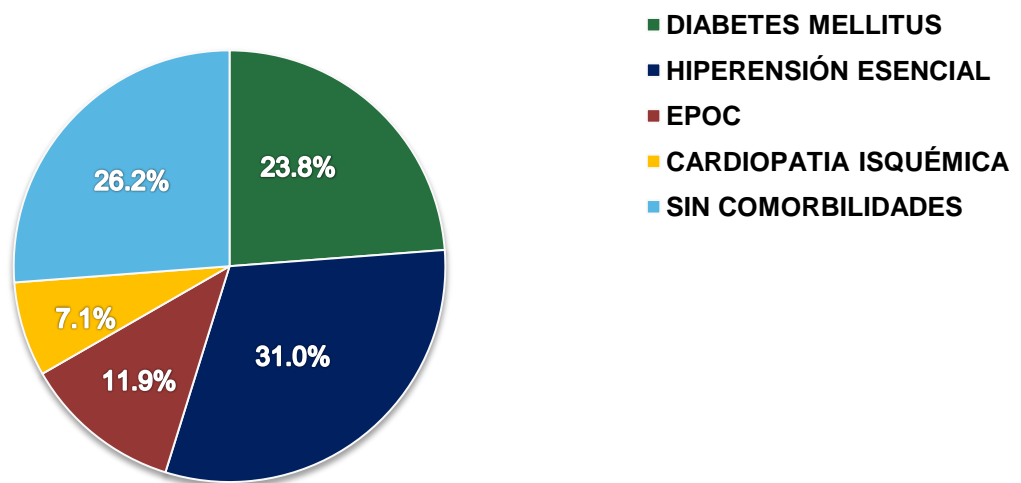


Figura 5. Prevalencia de cada una de las enfermedades crónicas degenerativas evaluadas en el estudio.

## DISCUSIÓN

El uso de amifostina en los pacientes tratados con radioterapia para los tumores malignos del área comprendida en cabeza y cuello ha demostrado en algunos estudios eficacia como radioprotector, sin embargo hasta el momento los resultados en cuanto a esta continúan siendo controversiales, ya que también existen estudios que no demuestran significancia estadística en relación a disminución de la radiotoxicidad. Pese a todo ello la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América ha aprobado este fármaco para la radioprotección en el grupo de pacientes antes señalado.

En este estudio a pesar de que el cálculo del *odds ratio* de desarrollo de toxicidad asociada al uso de amifostina muestra un mínimo factor de protección para mucositis y xerostomía agudas (hipotéticamente para este estudio sería 13 de 100 pacientes en mucositis aguda y 1 de 100 en xerostomía aguda), no existe significancia estadística. Por lo que la amifostina en este estudio de investigación no demostró ser eficaz en la prevención del desarrollo de mucositis y xerostomía agudas.

Se tomaron en cuenta factores que pudieran ser causa de la discordancia de nuestro resultado con los que apoyan su eficacia, obteniendo las siguientes conclusiones. En relación al tamaño de la muestra, es posible que el número de pacientes no sea suficiente para realizar cálculos que nos permitan establecer conclusiones definitivas con respecto a la eficacia de la amifostina. Sin embargo hay que mencionar que al comparar el número de la muestra con otros estudios encontramos que Bunzel y colaboradores demostraron eficacia de la amifostina y significancia estadística con una muestra de tan solo 28 pacientes. Por otro lado en el estudio de Brizel y colaboradores no se encontró significancia estadística en su estudio en el que se incluyeron 315 pacientes. Estos resultados contrastantes en eficacia del fármaco nos hacen cuestionar los resultados obtenidos.

Otro dato de relevancia que merece la pena mencionar como un factor que pudiera afectar el resultado en relación a la significancia estadística de ambos tipos de toxicidades, es la vía de administración del fármaco. Los estudios que demuestran significancia estadística en la disminución del desarrollo de mucositis y xerostomía agudas emplearon la vía intravenosa como vía de administración, mientras que en

nuestro estudio la vía utilizada fue la subcutánea, lo cual pudiese ser afectado a través de la tasa de dosis menor del fármaco cuando es administrado por vía subcutánea. No obstante el estudio de Bardet y colaboradores muestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa de una u otra vía de administración en lo que respecta a la eficacia del fármaco como radioprotector. Consideramos se requieren más estudios con estos fines.

A pesar de que los resultados de este estudio muestran que la eficacia de la amifostina en la disminución del desarrollo de radiotoxicidad no tiene un valor estadísticamente significativo, es recomendable que se continúe con el seguimiento de los pacientes a los cuales se le administra el fármaco para realizar nuevamente los cálculos una vez que se cuente con una muestra que nos permita establecer conclusiones definitivas con respecto a la eficacia del fármaco en nuestra población.

Finalmente, se concluye que si en algunos estudios la amifostina ha demostrado significancia estadística en la prevención del desarrollo de mucositis y xerostomía agudos, valdrá la pena continuar con la administración del fármaco, sin embargo a partir de este punto será de gran importancia el vigilar la correcta administración del fármaco tanto en el tiempo que precede a la irradiación de los pacientes, como la vía de administración, todo esto con el fin de obtener los beneficios por el cual el fármaco ha sido aprobado por la FDA. Esta es nuestra experiencia hasta el momento en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMyM.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio al ser retrospectivo y documentar variables solo a través de las notas de los expedientes clínicos, no influye en el curso de la enfermedad ni en la respuesta clínica de ninguno de los pacientes incluidos, por lo que no se realizaron intervenciones en los pacientes. La identidad de los pacientes queda resguardada al no publicarse nombre más que siglas y seudónimos. Este proyecto cumple con todas reglas en relación a la norma para investigación en seres humanos y ha sido aprobado por el comité de Bioética de Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.





Tabla 10. Hoja de registro de datos

## REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Cancer facts and Figures 2005. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005:60.
2. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS et al. Effects of radiation on normal tissue: Consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4:529-36.
3. Links M, Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1999;57(3):293-308.
4. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with and without chemotherapy. *Cancer* 2008;113:2704-13.
5. Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer* 2007;109:1914-22.
6. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology* 2002;16:680-86.
7. Esco R, Valencia J, Polo S. Radioterapia y citoprotección: estado actual. *Oncología* 2004;27(7):420-26.
8. González C, Calvo F. Radioprotectors. *Rev Oncol* 2002;4(5):2777-83.
9. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-791.
10. Yuhas JM, Spellman JM, Culo F. The role of WR-2721 in radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Clin Trials* 1980;3:211-216.
11. Pedraza V. Bases biológicas de la radioterapia. En *Manual de Radiología clínica*. Delgado MT, Martínez-Morillo M, Otón C. Editorial Harcourt. 2ª. Edición. Madrid. Pp 105-6.
12. HALL, Erick. Physics and chemistry of radiation absorption. En: HALL, Erick (6th ed): *Radiobiology for the radiologist*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. pp. 5-15.
13. Grdina D, Murley J, Kataoka Y, Epperly W. Relationships between cytoprotection and mutation prevention by WR-1065. *Mil Med* 2002;167(2):51-3.

14. Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new directions. *Oncology* 2002; 63(2):2-10.
15. Davidson DE, Grenana MM, Sweeney TR. Biological characteristics of some improved radioprotectors. In: *Radiation Sensitizers: Their use in the Clinical Management of cancer*, 1980; Vol. 5, Chap. 45. LW. Brady, ed., Masson Publishing USA Inc.
16. Calabro-Jones PM, Fahey RC, Smoluk GD et al. Alkaline phosphatase promotes radioprotection and accumulation of WR-1065 in V79–171 cells incubated in medium containing WR-2721. *Int J Radiat Stud Phys Chem Med* 1985;47:23-27.
17. Yuhas JM. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res* 1980;40:1519-1524.
18. Purdie JW, Inhaber ER, Schneider H et al. Interaction of cultured mammalian cells with WR-2721 and its thiol, WR-1065: Implications for mechanisms of radioprotection. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1983;43:517–527.
19. Glover D, Negendank W, Delivoria-Papadopoulos M et al. Alterations in oxygen transport following WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10:1565–1568.
20. Savoye C, Swenberg C, Hugot S et al. Thiol WR-1065 and disulphide WR-33278, two metabolites of the drug ethiol (WR-2721), protect DNA against fast neutron-induced strand breakage. *Int J Radiat Biol* 1997;71:193-202.
21. Spencer CM, Goa KL. Amifostine a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector. *Drugs* 1995;50(6):1001-31.
22. Buntzel J, Glatzel M, Frohlich D et al. Intensification of radiochemotherapy with Ethiol in head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:403A.
23. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-45.
24. Bardet E, Martin L, Calais G, Alfonsi M, Eddine N, Tuchais C, et al. Subcutaneous Compared With Intravenous Administration of Amifostine in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Radiotherapy: Final Results of the GORTEC 2000-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2010;29:127-33.
25. Schönekas KG, Wagner W, Prott FJ. Amifostine a radioprotector in locally advanced head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 1999;175 (4):27-9.