



Universidad de Oviedo

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

**“USO DE LA RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD NO ONCOLÓGICA”**

***“USE OF RADIOTHERAPY IN NON-ONCOLOGICAL DISEASE”***

**Nombre del Autor/es:**

María Fernández Moreno

**Nombre del Tutor/es:**

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. Maria Fernandez Moreno, titulado “Uso de la radioterapia en enfermedad no oncológica”, 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 20 de abril de 2023.

Vº Bº

Fdo. HERMINIO ARTURO GONZÁLEZ SUÁREZ

Director del Proyecto

## RESUMEN

El uso más extendido de la radioterapia en la actualidad implica el tratamiento de enfermedades oncológicas. Sin embargo, ya desde su descubrimiento se empleaba en el tratamiento de múltiples enfermedades no oncológicas aplicando menores dosis. Con el paso de los años, el descubrimiento de los efectos adversos secundarios a la radiación provocó el abandono del uso de la radioterapia para enfermedades benignas por el riesgo de provocar mayor daño que beneficio. Sin embargo, en los últimos años numerosos estudios se han centrado en los efectos moleculares de la radioterapia a bajas dosis, demostrándose que puede ser de gran utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas como la artrosis, los queloides, la osificación heterotópica o incluso la neumonía por COVID-19. La RT a bajas dosis consigue una mejoría clínica relevante demostrada en numerosos estudios, mejorando la calidad de vida del paciente sin apenas producir efectos adversos, especialmente en los pacientes más ancianos y en aquellos que no responden a los tratamientos clásicos.

## ABSTRACT

*The most widespread use of radiotherapy nowadays is for the treatment of oncological diseases. However, it has been used for the treatment of multiple non-oncologic diseases using lower doses since its discovery. Over the years, the discovery of the adverse side effects of radiation led to the abandonment of the use of radiotherapy for benign diseases because of the risk of causing more harm than good. However, in recent years numerous studies have focused on the molecular effects of low-dose radiotherapy, showing that it can be very useful in the treatment of some inflammatory and hyperproliferative diseases such as osteoarthritis, keloids, heterotopic ossification or even COVID-19 pneumonia. Low-dose RT achieves a relevant clinical improvement demonstrated in numerous studies, improving the patient's quality of life with almost no adverse effects, especially in older patients and in those who do not respond to classical treatments.*

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
1.1. JUSTIFICACIÓN .....	11
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS .....	12
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	12
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	13
3.2. PROCESO DE SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DOCUMENTOS .....	13
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
4.1. MECANISMOS RADIOBIOLÓGICOS DE LA RADIOTERAPIA A DOSIS BAJAS .....	16
4.1.1. MECANISMO ANTI-INFLAMATORIO .....	16
4.1.2. MECANISMO ANTIPROLIFERATIVO .....	17
4.1.3. MECANISMO INMUNOMODULADOR.....	17
4.2. INDICACIONES.....	18
4.2.1. ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS.....	18
4.2.2. QUELOIDES.....	20
4.2.3. OSIFICACIÓN HETEROTÓPICA.....	21
4.2.4. OFTALMOPATÍA DE GRAVES .....	21
4.2.5. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO .....	22
4.2.6. ESPLENOMEGALIA SINTOMÁTICA .....	22
4.3. UN CASO ESPECIAL: COVID-19.....	23
4.4. EFECTOS SECUNDARIOS: ¿RIESGO DE CARCINOGENESIS? .....	24
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>32</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

RT: Radioterapia  
LET: Lineal Energy Transference  
ADN: Ácido Desoxirribonucleico  
3DCRT: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy  
IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy  
IGRT: Image-Guided Radiation Therapy  
SRT: Stereotactic Radiotherapy  
WOS: Web Of Science.  
DIALNET: Difusión de Alertas en la Red  
SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica  
iNOS: Nitric Oxide Synthase  
NO: Nitric Oxide  
ROS: Reactive Oxygen Species  
IL: Interleucina  
NF: Nuclear Factor  
TNF: Tumor Necrosis Factor  
TGF: Transforming Growth Factor  
Gy: Gray  
PIB: Producto Interior Bruto  
VAS: Visual Analogue Scale  
MVD: Microvascular Descompression  
VM: Ventilación Mecánica  
FDA: Food and Drug Administration  
LDH: Lactato Deshidrogenasa  
PCR: Proteína C Reactiva  
CPNM: Cáncer de Piel No Melanoma  
CCB: Carcinoma de Células Basales

## 1. INTRODUCCIÓN

Los rayos X fueron descubiertos por Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923) de forma casual el 8 de noviembre de 1895. Roentgen estudió Ingeniería Mecánica, se doctoró en Física y fue profesor universitario a la vez que realizaba labores de investigación. Mientras Roentgen estudiaba la naturaleza de los rayos catódicos, descubrió de manera casual los rayos X y definió algunas de sus propiedades, como su capacidad de penetrancia en casi todos los tejidos, excepto en los huesos. A raíz de este descubrimiento, Roentgen recibió numerosos premios y reconocimientos, entre ellos el Premio Nobel de Física en 1901 (1).

A partir del descubrimiento de los rayos X, muchos científicos de la época comenzaron a investigar sobre los efectos biológicos de los mismos. Fue Leopold Freund (1868-1943) en Viena el primero en proporcionar una prueba científica de la eficacia terapéutica de los rayos X al aplicarlos sobre una paciente de 5 años con un gran nevus piloso pigmentado en la espalda (2). El 24 de noviembre de 1896 comenzó su experimento, aplicando sobre la región superior del nevus dos horas de radiación diarias durante 10 días. Al finalizar esta primera exposición, el 3 de diciembre de 1896, Freund describió que la radiación había tenido un efecto depilatorio sobre el nevus, observando al día siguiente una ligera dermatitis nugal con eritema difuso en la región irradiada. El 18 de diciembre comenzó con la aplicación de la radiación en la parte inferior del nevus. Sin embargo, en esta ocasión alargó el tratamiento 21 días, aumentando con ello las horas de exposición a la radiación, lo que provocó la aparición una úlcera necrótica en el centro del campo de radiación, la cual curó posteriormente con una cicatriz profunda, aunque la úlcera recurrió repetidamente (2,3).

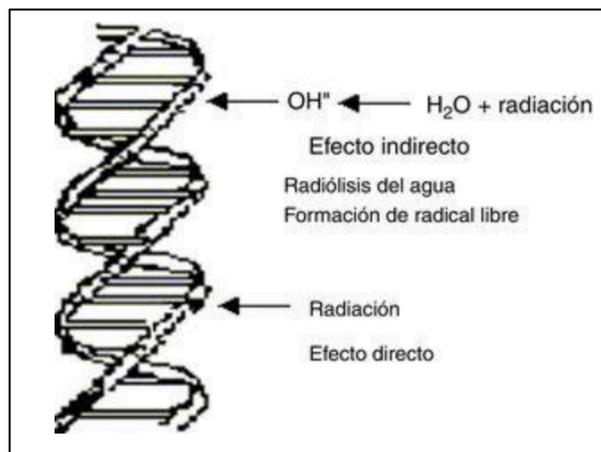
En 1903, Freund fue el primero en publicar un libro sobre radioterapia: *“Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte”* (*“Resumen de toda la radioterapia para médicos generales”*). Por ello, a pesar de la controversia que existe sobre el origen de la radioterapia, se puede afirmar que Leopold Freund fue el fundador de la radioterapia como nueva especialidad científica (3).

La radioterapia consiste en el uso de la radiación ionizante para producir un efecto biológico en los tejidos irradiados. El efecto biológico producido por la radiación

dependerá de la transferencia de energía lineal (LET), de la dosis total, de la tasa de fraccionamiento y de la radiosensibilidad de las células y tejidos sobre los que se aplica (4).

Cuando se usan altas dosis de radiación ionizante, ésta es capaz de producir un daño en el ADN. Este daño en el ADN se produce por dos mecanismos (**Figura 1**):

- Mecanismo directo: la radiación interactúa directamente con el ADN celular y produce un daño.
- Mecanismo indirecto: la radiación ionizante reacciona con el agua que está en el ambiente intracelular, generándose radicales libres por medio de una serie de reacciones, los cuales son capaces de provocar daño en el ADN.



**Figura 1.** Esquema de los efectos directos e indirectos producidos por la radiación ionizante sobre la molécula de ADN.

Fuente: Puerta-Ortiz JA et al. *Biological effects of ionising radiation* (4).

El daño en el ADN bloquea la capacidad de división y proliferación celular, lo que terminará provocando una muerte celular pasados varios días o semanas tras la exposición. Este daño en el ADN se produce tanto en células sanas como en células tumorales, aunque estas últimas son más susceptibles, ya que no tienen la capacidad de reparación del ADN de las células normales. El objetivo de la radioterapia es maximizar la dosis de radiación que llega a los tejidos tumorales y minimizar la dosis sobre los tejidos sanos (5). Para ello, se emplean distintas técnicas dependiendo del tipo y de la localización del tumor. La forma más empleada es la radioterapia de haz externo o telerapia, que consiste en el envío de rayos desde una máquina externa al cuerpo,

atravesando tejidos sanos para llegar al volumen destinatario. Este tipo de radioterapia se puede aplicar de diferentes técnicas en la práctica clínica (6–8):

- Radioterapia fraccionada. El fraccionamiento hace referencia a la dosis por sesión aplicada. Este concepto surge a principios del siglo XX de la mano de Thor Stenbeck, que empleó menores dosis de radiación administradas en diferentes días para el tratamiento de un cáncer de piel, demostrándose mejor tolerancia de la piel y mucosas y mejor respuesta tumoral. Hoy en día sabemos que las bases biológicas de este método se sustentan en la capacidad de reparación del ADN de las células sanas, las cuales se reproducen más lentamente, lo cual facilita que entre sesión y sesión sean capaces de corregir los errores producidos por la radiación. Sin embargo, las células tumorales proliferan a una mayor velocidad, por lo que tienen menos tiempo para corregir el daño producido sobre el ADN (8).
  - Hipofraccionamiento: aplicamos más dosis por sesión (>2,2 Gy/sesión), realizando menos sesiones. La dosis total aplicada es menor y sobre todo se incrementa la toxicidad tardía. Esta técnica es especialmente útil en tratamientos paliativos, donde buscamos una destrucción celular rápida sin tener en cuenta la toxicidad tardía.
  - Hiperfraccionamiento: aplicamos menor dosis por sesión (1,2-1,5 Gy/sesión), realizando distintas sesiones en un mismo día. La dosis total de radiación es mayor y sobre todo se incrementa la toxicidad aguda.
- Radioterapia conformada en 3D (3DCRT). Se emplean técnicas de imagen avanzadas tales como TAC, RM o PET-TAC para crear una imagen en 3D del tumor y los órganos adyacentes. Con estos datos se aplican los haces de radiación en unas direcciones específicas que permiten igualar la forma del tumor, aumentando la cantidad de radiación que llega al tejido tumoral objetivo a la vez que se reduce la radiación sobre los tejidos sanos.
- Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Este tipo de radioterapia es una forma avanzada de la 3DCRT: cambia la potencia de algunos de los haces sobre determinadas áreas, lo que permite moldear la radiación para adaptarse a geometrías tumorales complejas (6). Para ello, cada haz de radiación se descompone en varios haces, de forma que se modula individualmente la intensidad de cada haz.

Esto permite que se apliquen mayores dosis de radiación en determinadas zonas del tumor.

- Radioterapia guiada por imagen (IGRT). Consiste en el empleo de estudios de imagen antes o durante la sesión de radioterapia, de forma que el radioterapeuta ajusta la posición de paciente y el enfoque de la radiación según sea necesario para mejorar la precisión y la exactitud de los haces de radiación. Esta técnica es especialmente útil para tratar tumores que se localizan en regiones cuya inmovilización es compleja, como la cavidad torácica, la cual está en constante movimiento por la respiración.
- Radioterapia corporal estereotáctica (SRT). Los haces de irradiación son altamente conformados y precisos, lo que permite la aplicación de dosis elevadas de radiación sobre un volumen objetivo en una sesión única o pocas sesiones sin aumentar el daño sobre las estructuras sanas próximas (9).
- Radioterapia intraoperatoria. Se administra una alta dosis de radiación sobre el lecho tumoral durante la intervención quirúrgica con una exposición mínima de los tejidos sanos adyacentes (10).

Otro tipo de radioterapia es la radioterapia interna o braquiterapia: consiste en la aplicación de un implante radioactivo dentro o cerca del tumor. De esta forma, reducimos el daño producido sobre tejidos sanos al aplicar la radiación de forma localizada (6). Este tipo de radioterapia es menos empleada ya que sus indicaciones son más concretas.

La radioterapia se emplea fundamentalmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Principalmente, se usa con una finalidad curativa (60%), de forma que puede emplearse sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento como la cirugía, la quimioterapia o la inmunoterapia. La radioterapia en combinación con la cirugía puede ser neoadyuvante, es decir, la radiación se aplica antes de la cirugía con objetivo de reducir el tamaño del tumor; o adyuvante, entonces se aplica después de la cirugía con el objetivo de destruir las células tumorales microscópicas que puedan haber quedado tras la extirpación quirúrgica del tumor (5). Si aplicamos la radioterapia con objetivo de aliviar los síntomas producidos por un tumor o sus metástasis hablamos de radioterapia paliativa (40%).

El uso de la radioterapia con objetivo curativo o paliativo en enfermedades oncológicas es su empleo más conocido y extendido, donde el riesgo del daño producido por la radiación se ve compensado con el beneficio de controlar la enfermedad maligna o de paliar sus síntomas. Sin embargo, ya desde su descubrimiento la radiación ionizante se empleaba para el tratamiento de enfermedades no oncológicas aplicando menor dosis de radiación. La primera vez que se describe el uso de la radioterapia a bajas dosis para el tratamiento de enfermedades no oncológicas fue en 1898 cuando Sokoloff y Stenbek informaron sobre el alivio del dolor en pacientes con artritis juvenil (11). Las dosis de radiación y las indicaciones clínicas se establecieron empíricamente ya a principios del siglo XX: se recomendaba un tratamiento local con dosis únicas de 0.3 – 1.0 Gy en distintas sesiones para el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias (11).

Desde entonces, el uso de la radioterapia para el tratamiento de patologías benignas ha quedado más bien relegado debido a la disponibilidad de otros tratamientos y al temor de los radioterapeutas de provocar tumores radio inducidos u otras complicaciones derivadas del uso de la radiación. Sin embargo, en países como Alemania la RT a dosis bajas para el tratamiento de enfermedades benignas representa entre el 8 y el 10% de todos los procedimientos de RT (12), a diferencia del resto de países Europa y América, donde su uso está muy poco extendido (13). Actualmente, su uso está reanudándose debido a la eficacia demostrada de este tratamiento, limitándose fundamentalmente al tratamiento de enfermedades hiperproliferativas e inflamatorias.

Sin embargo, los mecanismos inmunológicos y moleculares que subyacen al uso de la radioterapia a bajas dosis aún están en investigación. Durante las últimas décadas, numerosas investigaciones se han centrado en el estudio *in vitro* de los mecanismos por los cuales la radiación ionizante a bajas dosis (dosis única <1,0 Gy) es capaz de producir un efecto beneficioso en enfermedades degenerativas e inflamatorias, demostrándose que es capaz de modular la respuesta inflamatoria que provocan estas enfermedades (11). Este aumento en el conocimiento de la radiobiología subyacente ha despertado de nuevo el interés en el empleo de la RT para el tratamiento de determinadas enfermedades benignas.

## 1.1. JUSTIFICACIÓN

Desde sus inicios, la radioterapia se ha usado en el tratamiento de todo tipo de enfermedades, tanto malignas como benignas. Con los años se han ido descubriendo los riesgos de la radiación, como la aparición de tumores radio inducidos, lo que ha provocado que los especialistas en radioterapia hayan dejado relegado su uso tan solo en enfermedades malignas para evitar provocar efectos secundarios indeseados al aplicarla sobre patologías benignas. Sin embargo, los avances tecnológicos han aumentado la precisión de la radioterapia, así como los avances en investigación, que nos demuestran que la radioterapia puede ser beneficiosa en determinadas enfermedades benignas sobre las cuales los tratamientos médicos tienen un efecto limitado. Con esta revisión bibliográfica buscamos conocer que enfermedades no oncológicas pueden verse beneficiadas por un tratamiento radioterápico, con el objetivo de curar o evitar la progresión de dichas enfermedades, tratando de mejorar la calidad de vida de estos pacientes sobre los que las terapias disponibles hasta la actualidad para sus patologías tienen un efecto limitado, según la bibliografía disponible hasta la actualidad.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS**

- 1) Describir el beneficio de la RT en enfermedades no oncológicas.
- 2) Identificar los efectos radiobiológicos de la radioterapia en enfermedad no oncológica.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1) Valorar las dosis de RT habitualmente utilizadas en el tratamiento de patologías no oncológicas.
- 2) Analizar los efectos secundarios que produce la radioterapia en el tratamiento de enfermedades no oncológicas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este apartado se describe el proceso llevado a cabo para la obtención de los artículos en los cuales se basará esta revisión bibliográfica.

#### 3.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos de revistas científicas en la que se describen distintas enfermedades no oncológicas pueden ser tratadas con radioterapia y los mecanismos moleculares subyacentes.

#### 3.2. PROCESO DE SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DOCUMENTOS

La búsqueda de literatura para esta revisión bibliográfica se realizó en distintas bases de datos: PubMed, Web of Science (WOS), Cochrane Library y Dialnet. Además, se realizó una búsqueda manual de documentos de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). También se revisó la bibliografía contenida en dichos artículos para ampliar la información. Antes de realizar la búsqueda en las bases de datos, se elaboró una estrategia de búsqueda mediante el empleo una serie de palabras clave: “radiotherapy” y “benign disease” fueron las principales palabras clave, y también se añadió a la búsqueda palabras como “low-dose radiotherapy” y “anti inflammatory”. Para aumentar la precisión de la información buscada, se ha realizado una búsqueda avanzada en estas bases de datos combinando las palabras clave anteriormente mencionadas mediante el operador booleano “AND”, especificando que dichas palabras clave se encontrarán en el título o en el resumen (abstract) (**Tabla 1**).

El número de documentos incluidos en “R: resultados” son aquellos que aparecen al realizar la primera búsqueda en la base de datos correspondiente utilizando las palabras clave descritas. Los documentos “S: seleccionados” son aquellos que aparecen cuando aplicamos los criterios de inclusión expuestos a continuación. Por último, los documentos “U: utilizados” son aquellos seleccionados para la realización del trabajo una vez aplicados los filtros de inclusión, excluyendo aquellos artículos que no tuvieran relación con el estudio llevado a cabo y aquellos que ya habían sido previamente seleccionados en otras bases de datos, es decir, que estuvieran repetidos (**Tabla 1**).

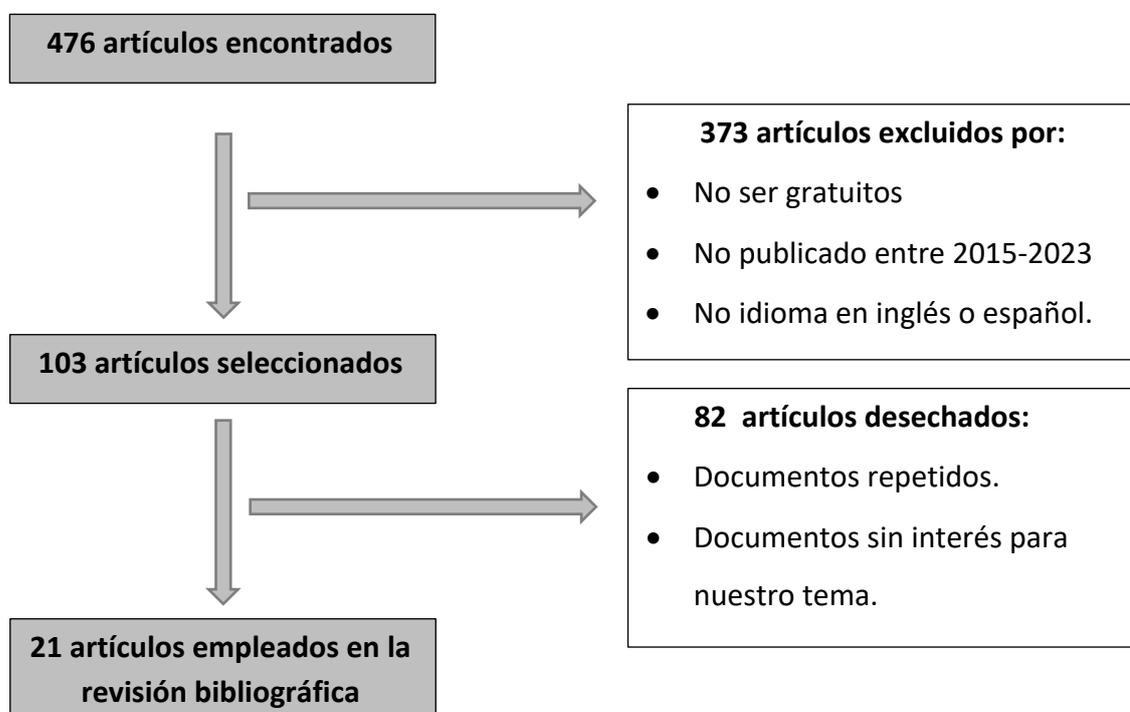
SELECCIÓN DE DOCUMENTOS					
BASE DE DATOS	COMBINACIONES		R	S	U
PUBMED	1	"radiotherapy" AND "benign disease"	224	39	7
	2	"low-dose radiotherapy" AND "anti-inflammatory"	50	15	5
WOS	1	radiotherapy (Title) AND benign disease (Abstract)	186	44	7
COCHRANE	1	(radiotherapy):ti AND (benign):ti	14	4	1
DIALNET	1	"low-dose radiotherapy"	2	1	1
<b>TOTAL</b>			<b>476</b>	<b>103</b>	<b>21</b>

R: resultados S: seleccionados U: utilizados

*Tabla 1. Estrategia de búsqueda.*

*Fuente: elaboración propia*

Una vez hecha la selección de los documentos a través de la búsqueda avanzada con las palabras clave, se procede a la extracción de datos que serán útiles para nuestra revisión bibliográfica. Para ello, se establecen una serie de criterios de inclusión y exclusión que los artículos seleccionados deben cumplir (**Figura 2**).



*Figura 2. Proceso de selección y extracción de datos.*

*Fuente: elaboración propia*

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Disponible el documento completo gratuito
- Años 2015-2023
- Publicaciones de habla inglesa o hispana.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Publicaciones que no tuvieran interés con el estudio llevado a cabo.
- Publicaciones que ya habían sido previamente seleccionadas en otra base de datos.
- Publicaciones de pago.
- Publicaciones con anterioridad al año 2014, incluido.
- Publicaciones de habla no inglesa o no hispana

## 4. RESULTADOS

### 4.1. MECANISMOS RADIOBIOLÓGICOS DE LA RADIOTERAPIA A DOSIS BAJAS

La radioterapia a dosis bajas se ha empleado desde sus inicios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias benignas y degenerativas, demostrándose su eficacia mediante una mejoría significativa del dolor (14). Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen a este hecho aún están en investigación, siendo la mayor parte de los estudios disponibles *in vitro* los que nos han llevado al planteamiento de distintas hipótesis sobre cómo actúa la radioterapia al ser aplicada a dosis bajas (15).

#### 4.1.1. MECANISMO ANTI-INFLAMATORIO

La inflamación es una respuesta inmunológica a estímulos dañinos como son los patógenos o productos irritantes con el objetivo de eliminar estos estímulos e iniciar un proceso de curación. La inflamación se considera un mecanismo de inmunidad innata, ya que actúa de igual forma para cualquier mecanismo que pueda dañar a nuestro organismo, es decir, no es específica. Los macrófagos son el principal componente celular de este mecanismo de inmunidad innata, ya que se encargan de eliminar los patógenos y de reclutar otras células inmunitarias mediante la liberación de citoquinas, generando así un microambiente inflamatorio, el cual favorece la eliminación del daño y con ello la curación (14).

La relación entre la radiación ionizante y la respuesta inflamatoria depende de la dosis administrada, de la calidad de la irradiación y de los tipos de células inmunitarias implicadas. A dosis altas, la radioterapia tiene efectos proinflamatorios; sin embargo, podemos afirmar que las dosis bajas y moderadas de radiación tienen efectos antiinflamatorios en personas con afecciones inflamatorias locales y puede producir mejora de esas afecciones en esos pacientes (16).

A continuación, se explican distintos mecanismos demostrados en estudios *in vitro* sobre la actividad de los macrófagos al ser irradiados con bajas dosis de radioterapia (<2Gy) (14,17–19):

- Disminuye la expresión de las moléculas de adhesión E-selectina, P-selectina y L-selectina localizadas en las células endoteliales. Esto disminuye la unión de las células polimorfonucleares al endotelio vascular y, como consecuencia, se reduce la migración de estas células desde la sangre hacia los tejidos, donde provocarían una respuesta inflamatoria.
- Suprime la activación del enzima óxido nítrico sintetasa (iNOS) en macrófagos, lo que provoca una disminución de NO (óxido nítrico) y ROS (especies reactivas de oxígeno).
- Disminuye la activación de moléculas de señalización celular como el factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B), el cual está implicado en la transcripción de citoquinas proinflamatorias.
- Disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos, como IL-1 $\beta$ , IL-6 o el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ .
- Aumenta la expresión de citoquinas antiinflamatorias, como TGF- $\beta$ 1 o la IL-10.

Con estos datos obtenidos mediante estudios *in vitro* podemos explicar cómo dosis bajas de radiación contribuyen a la reducción del dolor en pacientes con enfermedades degenerativas e inflamatorias mediante la creación de ambiente más antiinflamatorio. En cuanto a la dosis exacta de radiación, todos los estudios concluyen que estos efectos se consiguen con dosis únicas menores de 2 Gy (14).

#### 4.1.2. MECANISMO ANTIPROLIFERATIVO

La radiación ionizante provoca un retraso en el ciclo mitótico provocando un daño en el ADN, impidiendo el crecimiento celular durante un periodo de tiempo dependiente de la dosis aplicada (15). Así, patologías que se produzcan por un exceso de proliferación celular se verán beneficiadas de este efecto, como puede ser la osificación heterotópica tras un reemplazo protésico o la recurrencia de la sinovitis villonodular pigmentada después de una sinovectomía (15,20).

#### 4.1.3. MECANISMO INMUNOMODULADOR

La radioterapia es capaz de producir un efecto modulador sobre la respuesta inmune. Es capaz de inducir daño en las células T, especialmente en CD4+, impulsando un cambio

funcional de éstos hacia un fenotipo Th2 (16). Otras investigaciones defienden que la RT a bajas dosis es capaz de favorecer la infiltración de los linfocitos T en los tejidos, mejorando la respuesta local (20). También es capaz de regular los estímulos antigénicos de los linfocitos en el tejido muscular orbitario, por ello tiene utilidad en la enfermedad de Graves (21).

El efecto de la RT a bajas dosis sobre patologías benignas no se explica por un solo mecanismo, si no que se debe a la combinación de varios, que en última instancia producen una mejoría en la clínica de dicha enfermedad (20).

#### 4.2. INDICACIONES

La RT a dosis bajas e intermedias puede emplearse en el tratamiento de múltiples patologías benignas, especialmente en pacientes de edad avanzada, los cuales tienen menor riesgo de desarrollar complicaciones radio inducidas (22). La RT supone una alternativa más al tratamiento de ciertas patologías para las cuales el tratamiento médico o quirúrgico tiene un efecto limitado. Sin embargo, su uso debe equilibrarse con los posibles efectos secundarios o complicaciones (15).

Las patologías benignas en las que se plantea un tratamiento con RT a bajas dosis son aquellas que cumplen una serie de mecanismos fisiopatológicos comunes: enfermedades inflamatorias, degenerativas, hiperproliferativas y funcionales (20).

##### 4.2.1. ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS

Los trastornos musculoesqueléticos suponen un gran impacto en el Sistema Nacional de Salud debido a su elevada prevalencia, lo que supone un elevado coste tanto económico como social. En España, la prevalencia de osteoartritis es del 17%, siendo más frecuente en mujeres y produciendo un impacto económico que alcanza el 0,5% del PIB (18).

##### ARTROSIS

En la artrosis se produce una destrucción irreversible del cartílago articular que desencadena a largo plazo procesos inflamatorios que afectan a la membrana sinovial, al hueso y al músculo (18). Esta inflamación se manifiesta clínicamente

como una artritis con dolor, hinchazón e impotencia funcional. Durante estos episodios de dolor, las dosis bajas de RT pueden ser útiles en el control del proceso inflamatorio (12,15); sin embargo, la RT no es capaz de regenerar el cartílago destruido. Por ello, la RT en el tratamiento de la artrosis es capaz de producir un alivio del dolor durante los episodios de inflamación, pero no frena la evolución de la enfermedad (15).

En un estudio retrospectivo realizado por *Juniku et al.* (12) se midió el alivio del dolor tras aplicar dosis bajas de RT (dosis únicas de 0,5 Gy) en pacientes con artrosis y otros tipos de trastornos esqueléticos dolorosos. El alivio del dolor se midió con la escala analógica visual (VAS) que puntúa del 0 al 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 el máximo grado de dolor.

Los resultados fueron muy positivos. Como vemos, existe una mejoría significativa de los resultados a largo plazo (**Tabla 2**), lo que nos muestra que el efecto analgésico de la RT a bajas dosis aparece con cierto retardo. Se ha sugerido que esta respuesta retardada a la RT estaría relacionada con los mecanismos radiobiológicos que justifican la eficacia de la RT a bajas dosis (18). Con este estudio, se concluye que el 62,4% de los pacientes lograron una mejoría significativa en su calidad de vida a largo plazo (12).

Cuando se midió el efecto analgésico	Media de VAS	% de buena respuesta (VAS 0-2)
Antes de la RT	7	
Inmediatamente tras RT	5	13,9%
12 semanas tras RT	4	35,1%
29-47 meses tras RT	1	62,4%

**Tabla 2.** Comparativa de la media de VAS y de buena respuesta al tratamiento a lo largo del estudio.

Fuente: elaboración propia

Además de este estudio, son numerosas las publicaciones que afirman que la RT es una buena alternativa para el tratamiento de la fase inflamatoria de la artritis, especialmente en pacientes ancianos, ya que es capaz de disminuir el dolor, reducir la cantidad necesaria diaria de analgésicos y mejorar la funcionalidad (23).

## FASCITIS PLANTAR

Las alteraciones en la fascia plantar, el tendón de Aquiles o en las estructuras circundantes producen un dolor intenso al apoyar la planta del pie que dificulta la deambulación, afectando principalmente a la población más anciana (23). Un ejemplo de patología de la fascia plantar es la enfermedad de Ledderhose o fibromatosis plantar, una enfermedad hiperproliferativa benigna en la que aparecen nódulos en la fascia plantar que con el paso del tiempo producen dolor, discapacidad funcional y una reducción en la calidad de vida (24). El tratamiento de las alteraciones de la fascia plantar es conservador mediante el uso de medidas ortopédicas, anestésicos locales, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides (20), aunque ninguno de ellos supone una medida definitiva para aliviar dicho dolor (20,24).

En un estudio realizado por *Montero et al.* (23) en pacientes con fascitis plantar demostró una reducción del dolor a largo plazo en el 87% de los pacientes incluidos. Esta reducción del dolor también se demuestra en un estudio realizado por *de Haan et al.* (24) sobre la enfermedad de Ledderhose, estando el 78% de los pacientes satisfechos con el efecto del tratamiento.

### 4.2.2. QUELOIDES

Los queloides se producen por una hiperproliferación benigna de fibroblastos durante el proceso de cicatrización de la piel tras una lesión (25). No solo suponen un problema estético, sino que también producen otros síntomas como prurito y dolor (26). Debido a la tendencia fibroproliferativa de los queloides, rara vez existe una regresión espontánea, siendo la cirugía el tratamiento de elección. Sin embargo, la tasa de recurrencia tras la cirugía es elevada: algunas series describen desde un 50% (26) hasta un más de un 80% de recurrencia (20).

La RT a bajas dosis es capaz de modular la respuesta inflamatoria mediante los mecanismos explicados anteriormente, entre los que se encuentra una reducción del TGF- $\alpha$ , implicado en la proliferación de fibroblastos y la formación de componentes de la matriz extracelular como el colágeno que conducen a la

formación de queloides (26). Por ello, se ha propuesto como tratamiento adyuvante a la cirugía: si se aplica RT tras la resección quirúrgica, la tasa de recidiva desciende al 10,7% (25). Por lo tanto, la RT adyuvante al tratamiento quirúrgico previene la formación de cicatrices anormales, con una tasa de éxito del 60-90% (25).

#### 4.2.3. OSIFICACIÓN HETEROTÓPICA

La osificación heterotópica es la formación ectópica de hueso laminar maduro en tejidos blandos donde el hueso no existe normalmente. Las causas más frecuentes de este trastorno son las fracturas óseas, la cirugía de las articulaciones principales, la lesiones del SNC y las quemaduras graves (27).

Las células mesenquimales de los tejidos blandos próximos a la zona dañada se transforman en tejido osteoblástico, formando así hueso laminar maduro. Estas células osteoblásticas son especialmente radiosensibles ya que poseen una alta tasa mitótica. La RT a bajas dosis, por su efecto anti proliferativo, supone una alternativa terapéutica bien establecida y documentada en numerosos estudios (13). En cuanto al esquema de tratamiento, la RT puede aplicarse de forma profiláctica antes de la cirugía o justo después de la misma, no encontrándose diferencias en cuanto a los resultados (27).

#### 4.2.4. OFTALMOPATÍA DE GRAVES

La oftalmopatía de Graves es la manifestación extra tiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmune en la que autoanticuerpos estimulan a la glándula tiroidea liberándose hormonas tiroideas a la sangre produciendo un hipertiroidismo. La oftalmopatía se produce por un depósito de glucosaminoglicano (GAG) sobre el tejido de la órbita, los músculos extrínsecos, la grasa periorbitaria y la glándula lacrimal que lleva a la formación de un infiltrado inflamatorio por células T y macrófagos, generándose una sobreproducción de citoquinas (21,22).

La RT, por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, es uno de los tratamientos propuestos. Se recomiendan dosis únicas entre 0,2-0,8 Gy, ya que se ha demostrado que estas dosis inhiben la producción de IL-1, una citoquina

proinflamatoria en los fibroblastos orbitarios (21). Sin embargo, su uso es controvertido por el riesgo de posibles efectos adversos como cataratas, retinopatía o neuropatía, por lo que su uso se restringe a pacientes que no han respondido al tratamiento médico con corticoides a altas dosis ni a la cirugía de descompresión orbitaria (20).

#### 4.2.5. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino produce episodios intermitentes y recurrentes de un dolor lancinante, de segundos a minutos de duración, que afecta a la cara siguiendo a distribución del nervio trigémino (V par craneal) (22).

El tratamiento de elección es farmacológico con fármacos antiepilépticos como la carbamazepina, la fenitoína o la lamotrigina. Con el paso del tiempo la eficacia del tratamiento farmacológico disminuye y entonces se pueden emplear dos técnicas quirúrgicas: la descompresión microvascular (MVD) o la ablación percutánea del nervio (20,22). Cuando estas opciones fallan o están contraindicadas, la radioterapia estereotáctica (STR), usada por primera vez en 1950 para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, puede ser una alternativa terapéutica (22,28). Se cree que la STR produce una degeneración axonal y edema en el sitio irradiado, bloqueando la transmisión axonal de señales dolorosas (22).

Como otros tratamientos, hay un pequeño porcentaje de recidiva a lo largo del tiempo, aunque se permite volver a emplear esta técnica (22). La principal complicación descrita tras la STR indicada en pacientes con neuralgia del trigémino es la hipoestesia local facial (28).

#### 4.2.6. ESPLENOMEGALIA SINTOMÁTICA

La esplenomegalia es el agrandamiento patológico del bazo causado por múltiples etiologías, tanto tumorales como no tumorales. Los principales síntomas son el dolor esplénico y la citopenia. En un estudio realizado por *de la Pinta et al.* (29) se observa una reducción del dolor y un aumento en las cifras de hemoglobina y plaquetas durante la primera semana tras la irradiación del bazo con bajas dosis de RT.

#### 4.3. UN CASO ESPECIAL: COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 o COVID-19 cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde pacientes asintomáticos o con síntomas respiratorios leves hasta pacientes con síntomas neurológicos y respiratorios graves. Dentro de las complicaciones respiratorias la más frecuente y la que nos interesa en el uso de la RT es la neumonía (30).

La neumonía por COVID-19 se produce por un infiltrado inflamatorio en el parénquima pulmonar como consecuencia de la activación de macrófagos y granulocitos que compromete el intercambio de gases, llegando a provocar en algunos pacientes un SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) (31). Para el tratamiento de esta complicación se emplean medidas de soporte: oxígeno y VM (ventilación mecánica) junto con corticoesteroides por su capacidad antiinflamatoria (30). También se ha probado a emplear fármacos que inhiben la producción de citoquinas, como el tocilizumab (anti IL-6) o anakinra (anti IL-1R) (20). Sin embargo, a pesar del empleo de estas medidas, la mortalidad es elevada y los recursos son limitados, ya que muchos pacientes requieren largos periodos de VM, lo que provocó problemas con la disponibilidad de estos equipos al inicio de la pandemia, junto con los problemas en el desabastecimiento de los fármacos debido a un aumento busco en la demanda de estos (20,31).

Esto nos lleva a la necesidad de buscar de otros tratamientos alternativos que nos proporcionen mejores resultados en cuanto a mortalidad y disponibilidad. De esta forma, desde el inicio de la pandemia la FDA ha aprobado diferentes fármacos para el tratamiento de la neumonía por COVID-19, aunque la gran mayoría con una eficacia limitada y efectos adversos desconocidos (31). En este contexto, surge el interés por el empleo de la RT para el tratamiento de la neumonía. En estudios experimentales recientes se demostró que la RT a dosis bajas (entre 0,5 y 1,5 Gy) es capaz de modular la inflamación pulmonar actuando sobre los macrófagos, provocando una disminución en la secreción de citoquinas proinflamatorias (32). Lo adecuado sería aplicar este tratamiento con RT a bajas dosis en la fase aguda de la enfermedad, ya que es cuando hay un mayor estado proinflamatorio (31).

Actualmente, disponemos de una serie limitada de ensayos clínicos compuestos por un número reducido de pacientes, pero que nos muestran resultados muy prometedores. Un ejemplo es el estudio llevado a cabo por *Sanmamed et al.* (33), en el que aplicaron sobre 41 pacientes con una media de 71 años COVID-19 positivo confirmado por reacción en cadena de la polimerasa una dosis única de 1 Gy sobre ambos campos pulmonares, empleando la radioterapia conformada en 3D (3DCRT). Para la evaluación de los resultados se midió la respuesta radiológica, clínica y bioquímica. Radiológicamente, no hubo una diferencia significativa; sin embargo, tanto clínicamente como bioquímicamente hubo una mejoría 72 horas tras la irradiación: el índice SaFi ( $PaO_2/FiO_2$ ) mejoró y los parámetros inflamatorios en sangre (ferritina, D-dímero, LDH y PCR) se redujeron. Como efectos adversos, cabe destacar que dos pacientes desarrollaron linfopenia 72 horas tras la realización de la RT.

#### 4.4. EFECTOS SECUNDARIOS: ¿RIESGO DE CARCINOGENESIS?

Los efectos secundarios producidos por la RT empleada para el tratamiento de enfermedades oncológicas, donde las dosis de radiación son mayores, están perfectamente definidos. Se sabe que una consecuencia importante de la RT a altas dosis es el riesgo de desarrollar tumores radio inducidos (13).

Sin embargo, los estudios que proporcionan información sobre los efectos secundarios producidos por la RT en el tratamiento de enfermedades benignas son muy limitados. La mayoría de los efectos secundarios de la irradiación se han descrito a partir de accidentes nucleares como la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki o el accidente de la planta nuclear de Chernóbil, que supusieron una irradiación a bajas dosis de todo el cuerpo (15,16). Esto se debe a que las enfermedades benignas que pueden ser tratadas con RT son muy variadas, implican distintas partes del cuerpo y, por tanto, distintos tejidos, y hay mucha variación entre la edad de los pacientes y las dosis necesarias para el tratamiento de cada enfermedad. Además, el elevado tiempo de latencia que existe entre la exposición a la radiación y la aparición de complicaciones, sumado a que los pacientes incluidos en los estudios actuales han sido tratados hace varios años, donde se empleaban otras técnicas de RT menos precisas, dificultan la valoración de los riesgos del desarrollo de tumores radio inducidos de las terapias

actuales (15,18). Por tanto, debemos tener cuidado al extrapolar los riesgos expuestos por estos estudios a los protocolos de tratamiento actuales.

Los estudios disponibles hasta el momento demuestran que el riesgo de tumores radio inducidos por el uso de RT para el tratamiento de enfermedades benignas es muy pequeño, sobre todo cuando la irradiación se aplica sobre tejidos periféricos. También se sabe que el riesgo de desarrollo de complicaciones con la RT disminuye con la edad: en los pacientes mayores, el riesgo de tumores radio inducidos es bajo en comparación con la mejora en la calidad de vida (12).

A continuación, se describen algunas de las complicaciones que pueden aparecer por el uso de RT para el tratamiento de enfermedades benignas:

A) Complicaciones cutáneas.

El cáncer de piel es el tumor radio inducido más frecuente descrito como complicación tras el tratamiento con RT. Los cánceres de piel asociados a RT que más se describen son los de tipo no melanoma (CPNM) y, dentro de ellos, el subtipo basocelular (CCB). Se cree que los CCB secundarios a RT son más agresivos y requieren mayor margen de resección, sin embargo, se describe que se pueden tratar con éxito (13).

Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la piel irradiada a largo plazo y, en el caso de aparición de un CCB, éste debe tratarse con márgenes más amplios (22)

Otras complicaciones cutáneas descritas son la radiodermatitis, la mucositis, la descamación o los cambios en la pigmentación de la piel (25,26).

B) Complicaciones oftalmológicas.

Tras la irradiación de la región facial como en el tratamiento de la neuralgia del trigémino se ha descrito la aparición de queratitis o anestesia corneal y ojo seco (28).

C) Complicaciones hematológicas.

Las neoplasias hematológicas inducidas por RT tienen una respuesta de dosis no lineal (15) y un menor tiempo de latencia (13). Se calcula que los pacientes que reciben

una dosis media de 1 Gy sobre la médula ósea tendrán un aumento en el riesgo de leucemia del 0,2%, permaneciendo elevado al menos 25 años tras la exposición (13,22).

#### D) Complicaciones en tejidos blandos y óseos.

Actualmente, no se describe ninguna relación entre la dosis de radiación y el desarrollo de sarcomas (15). Sin embargo, se ha demostrado que existe un riesgo aumentado de sarcoma en pacientes con retinoblastoma hereditario tratado con RT, lo que nos hace pensar que las personas con alteraciones en el gen del retinoblastoma tienen mayor susceptibilidad a la RT (13).

#### E) Complicaciones en mama.

El tejido mamario es radiosensible, por lo que debemos prestar especial atención cuando empleemos la RT para el tratamiento de enfermedades benignas próximas a esta región, como una mastitis postparto o un hemangioma torácico (26). El aumento en el riesgo de desarrollar tumores radio inducidos de mama es dosis-dependiente (13).

#### F) Complicaciones en tiroides.

El tejido de la glándula tiroidea es especialmente radiosensible, por lo que presenta un alto riesgo de desarrollo de tumores radio inducido, siendo el más frecuente el subtipo papilar (15). Este riesgo disminuye rápidamente con la edad, siendo ésta el factor de riesgo más importante en el desarrollo de tumores radio inducidos, ya que la radiosensibilidad de la glándula tiroidea disminuye con la edad (13,21,22).

Es por ello por lo que el elemento disuasorio más importante para el uso de RT en enfermedades benignas es el riesgo de desarrollar tumores radio inducidos (13). Sin embargo, la llegada de nuevas técnicas más precisas podría modificar el riesgo de desarrollo de este tipo de tumores, sobre todo cuando esta RT se emplea para el tratamiento de enfermedades benignas, las cuales requieren menor dosis de radiación (18).

La estimación del riesgo de producir tumores radio inducidos es complicada, ya que la susceptibilidad a la radiación de los diferentes tejidos varía: los ojos, la médula espinal o los riñones son tejidos especialmente sensibles a la radiación. Sin embargo, la

aparición de técnicas de radioterapia cada vez más sofisticadas y las nuevas técnicas de imagen y de inmovilización nos ayudan a minimizar el volumen de tejido sano y a maximizar el tejido dañado irradiado (13).

La calidad de la radiación, la dosis aplicada, el tamaño del campo de radiación y la edad son los factores fundamentales implicados en el riesgo de desarrollo de tumores radio inducidos que debemos tener en cuenta a la hora de aplicar la RT sobre enfermedades benignas (22):

- Dosis aplicada. Varios estudios confirman que existe una relación lineal entre la dosis administrada y la aparición de tumores radio inducidos.
- Tamaño del campo de radiación. Cuanto menor sea el tamaño del campo de radiación, más se reduce la posibilidad de aparición de complicaciones.
- Edad. El riesgo de desarrollo de complicaciones disminuye con la edad, de forma que el riesgo de desarrollo de tumores radio inducidos tras un tratamiento con RT a dosis bajas o intermedias es especialmente bajo en pacientes de edad avanzada.

Además de los factores descritos anteriormente, existen una serie de síndromes que se cree que puedan tener mayor riesgo de desarrollar tumores radio inducidos por presentar una mayor radiosensibilidad: la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Li Fraumeni o mutaciones en el gen del retinoblastoma (15).

En el caso de enfermedades benignas, la exposición total a la radiación es significativamente menor a la producida tras aplicarla para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Por ello, la posibilidad de desarrollar efectos secundarios relacionados con la calidad de la radiación y la dosis es baja (25).

## 5. DISCUSIÓN

La eficacia del uso de bajas dosis de RT en el tratamiento de enfermedades no oncológicas está demostrada en múltiples estudios gracias a su efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunomodulador. La RT a bajas dosis logra una mejoría sintomática y funcional en la mayoría de los pacientes, siendo por tanto una buena alternativa terapéutica a los tratamientos disponibles hasta la actualidad para dichas enfermedades. Un ejemplo son las enfermedades musculoesqueléticas como la artrosis, la cual supone uno de los problemas más frecuentes en los países desarrollados. En la actualidad, los tratamientos disponibles para esta patología tienen una eficacia muy limitada, lo que nos obliga a buscar otras alternativas terapéuticas, sobre todo para pacientes ancianos con múltiples patologías y polimedicados. Diferentes estudios como el realizado por *Juniku et al.* (12) demuestran un beneficio claro en cuanto a la reducción del dolor y a la necesidad de analgésicos diaria, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Las dosis empleadas para el tratamiento de este tipo de patologías benignas son bajas; sin embargo, dependiendo de los diferentes estudios, varía el fraccionamiento de las dosis y la dosis total aplicada, lo que dificulta la aplicabilidad de dichas técnicas en los hospitales debido a la falta de consenso y a la variabilidad de los estudios.

Los efectos secundarios del empleo de la RT para el tratamiento de enfermedades oncológicas son mínimos, ya que las dosis empleadas apenas suponen un riesgo, especialmente en pacientes de edad avanzada. En la mayoría de los estudios recogidos, no se describen complicaciones tempranas ni tardías de la RT a bajas dosis. Sin embargo, en la revisión realizada por *McKeown et al.* (13) se hace un análisis de distintos tipos de estudios en los que se lleva a cabo un seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con radioterapia para cáncer y para enfermedades benignas, concluyendo que el riesgo de efectos secundarios en el tratamiento de enfermedades benignas es muy pequeño y se reduce con la edad, pero expresa que se debe prestar especial atención a aquellos tejidos más radiosensibles como el tejido mamario o tiroideo, en los cuales el riesgo de tumores u otras complicaciones podría estar aumentado, aunque no se describan complicaciones graves. Aun así, la bibliografía disponible hasta la actualidad sobre los

efectos secundarios es muy limitada ya que proviene de estudios muy dispares, siendo pocos los que han realizado un seguimiento a largo plazo en cohortes clínicas relevantes.

Con los datos recogidos en esta revisión podemos plantear las siguientes consideraciones:

- Para que el uso de la RT en enfermedades benignas pueda llevarse a cabo, deben implementarse el número de equipos de radiación y de profesionales sanitarios, ya que no se puede retrasar o sustituir el tratamiento de enfermedades oncológicas en detrimento de las patologías benignas. Esto supone un esfuerzo económico muy elevado, lo cual puede ser la principal limitación a la aplicación de la RT en el tratamiento de enfermedades benignas que no suponen un riesgo en la vida del paciente.
- Es fundamental el desarrollo de unas guías clínicas que determinen que pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento de RT a bajas dosis y, en caso de serlo, cual es el esquema de tratamiento que debe seguirse en cuanto a fraccionamiento, dosis única y total y duración.
- El desconocimiento del uso de la RT en enfermedades no oncológicas viene ya desde las Facultades de Medicina, en las que las clases sobre RT se centran en la RT oncológica. La formación de los estudiantes es importante para que puedan plantearse este tratamiento como una alternativa terapéutica para múltiples patologías.
- Se necesitan más estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo que evalúen la efectividad definitiva del tratamiento y los posibles efectos adversos. En la mayoría de los estudios disponibles hasta la actualidad no hay un grupo control con el tratamiento clásico; aunque si incluyen a pacientes refractarios a esos tratamientos. Lo ideal sería realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados que nos permitan confirmar la efectividad clínica real del tratamiento y que rangos de dosis, fraccionamiento y duración del tratamiento es el indicado para cada patología.

A pesar de que los estudios tanto *in vivo* como *in vitro* confirman la utilidad de la RT a bajas dosis en el tratamiento de ciertas enfermedades benignas, todas estas dudas sobre la efectividad definitiva, el esquema de tratamiento y los posibles efectos

adversos a largo plazo junto con la prioridad en el uso de la máquinas de RT para el tratamiento de enfermedades oncológicas hacen que el empleo de la RT para el tratamiento de dichas enfermedades quede relegado a última línea.

## 6. CONCLUSIONES

1. La RT supone una alternativa terapéutica en múltiples patologías no oncológicas, produciendo una reducción del dolor y una mejoría en la calidad de vida en la mayoría de los pacientes tratados. A la hora de evaluar la efectividad del tratamiento, la satisfacción del paciente es el elemento más importante para tener en cuenta. En la mayoría de los estudios recopilados, los resultados en cuanto a recidiva y mejoría subjetiva de la calidad de vida del paciente son muy positivos.
2. El tratamiento con bajas dosis de RT logra un alivio de dolor en pacientes con determinadas patologías cuya base fisiopatológica se sustenta en la inflamación e hiperproliferación.
3. Los beneficios de la RT en las patologías no oncológicas vienen determinados por el efecto radiobiológico de la misma cuando se aplica a dosis bajas, describiéndose un efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunomodulador.
4. Las dosis empleadas para el tratamiento de enfermedades benignas son bajas e intermedias, describiéndose distintos regímenes de tratamiento dependiendo del ensayo clínico realizado, aunque la mayoría concluyen que los efectos beneficiosos se consiguen con dosis únicas menores de 2 Gy.
5. La RT a dosis bajas supone una alternativa terapéutica de bajo riesgo en el tratamiento de múltiples patologías benignas ya que los efectos secundarios documentados hasta la actualidad son mínimos. Esta reducción del riesgo es mayor cuanto más ancianos son los pacientes, en los cuales el beneficio del tratamiento supera el riesgo de efectos secundarios. Aun así, los riesgos a largo plazo son difíciles de documentar. Es por ello por lo que la RT se reserva como tratamiento de última línea cuando los tratamientos clásicos han fallado.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Busch U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos X y la creación de una nueva profesión médica. *Rev Argent Radiol.* 2016; 80(4): 298-307.
2. Hansson N, Martin M, Fangerau H. The Nobel Prize runner-up Leopold Freund and the origin of radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016 Jun; 119(3): 552. Doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.021.
3. Kogelnik HD. Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago. *Radiother Oncol.* 1997 Mar; 42(3): 203-211. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01887-7.
4. Puerta-Ortiz JA, Morales-Aramburo J. Biological effects of ionising radiation. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2020 Mar; 27(1): 61-71.
5. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012; 9(3): 193-199. doi: 10.7150/ijms.3635
6. López Alfonso JC, Herrero García MA, García Archilla JB, Luis A, Núñez Martín L. *Modeling and Optimization of Radiotherapy Treatment Plans [Tesis Doctoral].* Madrid; Departamento de Matemática Aplicada, Universidad Complutense de Madrid; 2014.
7. Rizo Potau D, Nájera López A, Arenas Prat M. *Conocimientos básicos de oncología radioterapia para la enseñanza. Pre-grado. [Internet].* Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2016 [citado 03 Diciembre 2022]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.18239/man\\_09.2016.01](http://dx.doi.org/10.18239/man_09.2016.01).
8. Mallick S, Benson R, Julka PK, Rath GK. Altered fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016 Jun; 28(2): 73-80. Doi: 10.1016/j.jnci.2016.02.004
9. Aristu JJ, Ciérvide R, Guridi J, Moreno M, Arbea L, Azcona JD, et al. Radioterapia estereotáctica. *An Sist San Navarra.* 2009; 32(2).

10. Pilar A, Gupta M, Laskar SG, Laskar S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedicalsecience*. 2017 Jun; 11: 750. Doi: 10.3332/ecancer.2017.750.
11. Rödel F, Frey B, Manda K, Hildebrandt G, Hehlhans S, Keilholz L, et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose X-irradiation. *Front Oncol*. 2012; 2:120. Doi: 10.3389/fonc.2012.00120.
12. Juniku N, Micke O, Seegenschmiedt MH, Muecke R. Radiotherapy for painful benign skeletal disorders. *Strahlenther Onkol*. 2019 Dec; 195(12): 1068-1073. Doi: 10.1007/s00066-019-01514.
13. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, Shaffer RE, Taylor RE. Radiotherapy for benign disease; Assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol*. 2015; 88(1056): 20150405. Doi: 10.1259/bjr.20150405.
14. Wunderlich R, Ernst A, Rödel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, et al. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jan 1; 179(1): 50-61. Doi: 10.1111/cei.12344.
15. Torres Royo L, Antelo Redondo G, Árcquez Pianetta M, Arenas Prat M. Low-Dose radiation therapy for benign pathologies. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Mar-Apr; 25(2): 250-254. Doi: 10.1016/j.rpor.2020.02.00416.
16. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ Int*. 2021 Apr; 149. Doi: 10.1016/j.envint.2020.106212.
17. Zahnreich S, Rösler HP, Schwanbeck C, Karle H, Schmidberger H. Radiation-induced DNA double-strand breaks in peripheral leukocytes and therapeutic response of heel spur patients treated by orthovoltage X-rays or a linear accelerator. *Strahlenther Onkol*. 2020 Dec; 196(12): 1116-1127. Doi: 10.1007/s00066-020-01662-4.

18. Álvarez B, Montero Á, Aramburu F, Calvo E, Ángel de la Casa M, Valero J, et al. Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else works. *Osteoarthr Cartil Open*. 2019 Dec; 1(3–4). Doi: 10.1016/j.ocarto.2019.100016.
19. Deloch L, Derer A, Hueber AJ, Herrmann M, Schett GA, Wölfelschneider J, et al. Low-dose radiotherapy ameliorates advanced arthritis in hTNF- $\alpha$  tg mice by particularly positively impacting on bone metabolism. *Front Immunol*. 2018 Sep; 9: 1834. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01834.
20. Rossi Karla, Ángel Montero. Montero A. Patología benigna. En: XV Curso de indicaciones clínicas de la oncología radioterápica [Internet]. 14-18 de Junio de 2022; Benasque (Huesca). Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2022. Disponible en: <https://seor.es/wp-content/uploads/2022/07/LIBRO-2022.pdf>
21. Arenas M, Sabater S, Jiménez PL, Rovirosa À, Biete A, Linares V, et al. Radiotherapy for Graves' disease. The possible role of low-dose radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016 May-Jun; 21(3): 213–218. Doi: 10.1016/j.rpor.2016.02.001.
22. A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumours. [Internet]. London: The Royal College of Radiologists, 2015 [citado 12 Enero 2023]. Disponible en: <https://www.rcr.ac.uk>
23. Álvarez B, Montero A, Hernando O, López M, Ciérvide R, Alonso R et al. Feet Don't Fail Me Anymore! Single-Centre Results Using Low-Dose Radiation Therapy for Feet Inflammatory Disorders and Review of Current Evidence. *J Ortho Sci Res*. 2022; 3(3);1-12. Doi: 10.46889/JOSR.2022.3304.
24. de Haan A, van Nes JGH, Werker PMN, Langendijk JA, Steenbakkers RJHM. Radiotherapy for patients with Ledderhose disease: Long-term effects, side effects and patient-rated outcome. *Radiother Oncol*. 2022 Mar; 168: 83-88. Doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.031.
25. Hernandez YB, Gomez KV, Lopez AL. Treatment of benign tumours and related pathologies with radiotherapy: experiencia of the General Hospital of Mexico.

- Rep Pract Oncol Radiother. 2022 Sept; 27(4): 684-690. Doi: 10.5603/RPOR.a2022.0072.
26. Lee JW, Seol KH. Adjuvant radiotherapy after surgical excision in keloids. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul; 57(7): 730. Doi: 10.3390/medicina57070730.
  27. Georhakopoulos I, Kouloulis V, Kougiountzopoulou A, Platoni K, Antypas C, Liakouli Z, et al. Radiation therapy for the prevention of heterotopic ossification: Efficacy and toxicity of single fraction radiotherapy. *Orthop Rev (Pavia)*. 2020 Aug; 12(2): 90-94. Doi: 10.4081/or.2020.8577.
  28. Jacob J, Reyns N, Valéry CA, Feuvret L, Simon JM, Mazon JJ, et al. Radiotherapy of non-tumoral refractory neurological pathologies. *Cancer Radiother*. 2020 Oct; 24(6-7): 523-533. Doi: 10.1016/j.canrad.2020.06.012.
  29. de la Pinta C, Fernández Lizarbe E, Montero A, Domínguez Rullán JA, Sancho García S. Treatment of symptomatic splenomegaly with low doses of radiotherapy: Retrospective analysis and review of the literature. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2017 Sep; 3-4: 23-29. Doi: 10.1016/j.tipsro.2017.08.002.
  30. Miran C, Bonnet É, Allignet B, Clippe S, El Hedi Zouai M, Bosset M, et al. Low dose radiotherapy for COVID-19 pneumopathy: Biological rationale and literature review. *Cancer Radiother*. 2021 Jul; 25(5): 494-501. Doi: 10.1016/j.canrad.2021.03.005.
  31. Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, Singh R, Monga B, Giordano J, et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother Oncol*. 2020 Jun; 147: 212-216. Doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.002.
  32. Jackson MR, Stevenson K, Chahal SK, Curley E, Finney GE, Gutierrez-Quintana R, et al. Low-Dose Lung Radiation Therapy for COVID-19 Lung Disease: A Preclinical Efficacy Study in a Bleomycin Model of Pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Jan; 112(1): 197-211. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.029.

33. Sanmamed N, Alcantara P, Gómez S, Bustos A, Cerezo E, Gaztañaga M, et al. Low-dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia (LOWRAD-Cov19). Final results of a prospective phase I–II trial. *Radiother Oncol.* 2022 Jun; 171: 25-29. Doi: 10.1016/j.radonc.2022.03.015.