

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“EFICACIA DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE CORTICOIDES PARA EL
TRATAMIENTO DE LA RADIODERMATITIS EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Pajuelo Angulo, Adriana Anghela

Jurado Evaluador:

Presidente: Guarniz Lozano, Anghella Lisseti

Secretario: Chavarry Rabanal, Cynthia Elizabeth

Vocal: Alegre Giraldo, Juan Yhomtom

Asesor:

Dr. Eduardo Rodolfo Rojas Meza

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1118-1209>

TRUJILLO – PERÚ 2022

Fecha de sustentación: 2022/06/09

DEDICATORIA

A mis amados abuelos, Santos, Odilia, Adriana y Gonzalo, la mitad de mi vida que está en el cielo, y ahora son los ángeles que guían mi destino, espero estén orgullosos de verme culminando uno de sus sueños. En especial a mi abuelo Gonzalo, por sus sabios consejos durante mi etapa de estudiante, quién anhelaba con todas sus fuerzas alcanzar a verme como Médico.

Ojalá supieran la falta que me hacen, cuánto los extraño y recuerdo. Siempre los llevo conmigo.

Esto es en nombre de ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por permitirme vivir y disfrutar de cada día, por haberme bendecido con la familia que tengo. Gracias a mis padres, Luis Alberto y Dora Lucy, por ser los principales motivos de mis sueños, por cada uno de los valores inculcados, la educación y sacrificio para alcanzar todos mis logros.

A Luis Ángel, la extensión de mi alma, mi excepcional hermano, quien siempre me escucha y me sana con cada uno de sus mágicos abrazos.

Así mismo, a mi tía Rosalinda, por su apoyo incondicional y constante, por aconsejarme y siempre estar presente en el desarrollo de mi carrera. Mi agradecimiento eterno a ella, mi segunda madre.

Agradecer a mis amigos por estar en cada momento especial, acompañándome en cada éxito alcanzado.

También dar las gracias a mis asesores, por su apoyo, esfuerzo y dedicación brindada para la realización de este estudio.

La persona que soy ahora es gracias a ustedes.

RESUMEN	5
ABSTRARCT	6
I. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Enunciado del problema.....	10
1.2. Objetivos	10
1.3. Hipótesis	10
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
2.1. Diseño del estudio:.....	11
2.2. Unidad de análisis:.....	11
2.3. Definición operacional de variables:.....	11
2.4. Procedimientos y técnicas.....	13
2.5. Plan de análisis de datos	15
2.6. Aspectos éticos.....	16
III. RESULTADOS.....	17
IV. DISCUSIÓN	21
V. CONCLUSIONES	25
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
VII. TABLAS Y GRÁFICOS	32
VIII. ANEXOS.....	40

RESUMEN

Introducción: La radiodermatitis es un efecto secundario a la radiación ionizante aplicada con fines médicos durante el tratamiento de cáncer.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la aplicación tópica de corticoides para el tratamiento de radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Embase. Se seleccionaron estudios de manera independiente y por duplicado. Se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio incluido, se extrajeron los datos necesarios para realizar la síntesis de datos cualitativa y cuantitativa para cada desenlace evaluado.

Resultados: Los resultados para cada subgrupo fueron, para el furoato de mometasona, el RR: 0.75; IC 95% [0.62 – 0.90]; para la hidrocortisona, el RR 0.73; IC 95% [0.53 - 1.02]; en ambos casos la heterogeneidad definida por $I^2 = 0\%$; para la betametasona – 17 valerato se obtuvo un RR 0.65; IC 95% [0.57 - 0.74], con una heterogeneidad definida por $I^2 = 62\%$. El análisis de sensibilidad no mostró reducciones en la heterogeneidad al excluir aquellos estudios que tenían más del 50% de sus dominios comprometidos por alto o incierto riesgo de sesgo. Los resultados de la síntesis total de estudios incluidos tuvieron un RR de 0.65; IC 95% [0.57 - 0.74] y con una heterogeneidad baja definida por un $I^2 = 29\%$.

Conclusiones: El uso de corticoides en pacientes con cáncer de mama que se encuentran recibiendo radioterapia, reduce en hasta un 35% la posibilidad de padecer radiodermatitis de grado 2 o superior.

Palabras clave: Radiodermatitis; Cáncer de mama; Corticoides; Furoato de mometasona; Hidrocortisona; Betametasona.

ABSTRACT

Introduction: Radiodermatitis is a side effect to ionizing radiation applied for medical purposes during cancer treatment.

Objective: To evaluate the effectiveness of topical application of corticosteroids for the treatment of radiodermatitis in patients under breast cancer treatment.

Methods: a systematic review of the literature was performed in the databases PubMed, Web of Science, Scopus and Embase. Studies were selected independently and in duplicate. The risk of each included study was evaluated, the necessary data were extracted to perform qualitative and quantitative data synthesis as possible for each outcome evaluated.

Results: The results for each subgroup were, for mometasone furoate, RR: 0.75; 95% CI [0.62 - 0.90]; for hydrocortisone, RR 0.73; 95% CI [0.53 - 1.02]; in both cases heterogeneity defined by $I^2 = 0\%$; for betamethasone - 17 valerate RR 0.65; 95% CI [0.57 - 0.74] was obtained, with heterogeneity defined by $I^2 = 62\%$. Sensitivity analysis did not show reductions in heterogeneity when excluding those studies that had more than 50% of their domains compromised due to high or uncertain risk of bias. The results of the total synthesis of included studies had an RR of 0.65; 95% CI [0.57 - 0.74] and with a low heterogeneity defined by an $I^2 = 29\%$.

Conclusions: The use of corticosteroids in patients with breast cancer who are receiving radiation therapy reduces the possibility of developing grade 2 or higher radiodermatitis by up to 35%.

Keywords: Radiodermatitis; Breast cancer; Corticosteroids; Mometasone furoate; Hydrocortisone; Betamethasone; Betamethasone.

I. INTRODUCCIÓN

La radiodermatitis es un efecto secundario a la radiación ionizante generalmente aplicada con fines médicos durante el tratamiento del cáncer, donde el 95% de los pacientes que reciben radioterapia desarrollarán algún tipo de dermatitis que se puede manifestar con: eritema, descamación seca y/o descamación húmeda (1). Existen diversos sistemas de clasificación según severidad (2), siendo los más comunes (3): los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer [NCI – CTCAE] (4) y los criterios de toxicidad del Grupo de Radioterapia Oncológica de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del cáncer [RTOG – EORTC] (5), sin embargo, ninguna de estas dos clasificaciones muestra una adecuada correlación con los síntomas reportados por el paciente (6), ni incorpora componentes que permitan medir la calidad de vida de los pacientes y cómo se ve afectada durante el tratamiento (7).

Entre las complicaciones de la radiodermatitis a corto plazo se observa una disminución en la calidad de vida, afectada principalmente en el aspecto físico, seguido del emocional y funcional, en medida a la severidad de los síntomas propios de los estadios más graves (7) y que incluso podría implicar un retraso en el tratamiento oncológico (8). A largo plazo, se destaca el compromiso de las barreras de defensa antimicrobiana de la piel, y el aumento de su susceptibilidad a infecciones; así mismo ya que los cuadros más severos de radiodermatitis cursan con necrosis, la regeneración suele requerir mayor tiempo, llevando a cuadros de dermatitis crónica con proliferación de tejido fibrótico, pérdida definitiva de elementos anexos de la piel (9) e incluso predisponiendo para cancerización de campo en los tejidos circundantes al sitio de la neoplasia primaria (1,10).

La severidad de la radiodermatitis así como de sus síntomas, está relacionada principalmente con la energía de radiación, según: cantidad de dosis/fracciones, superficie de exposición con la piel, proximidad del objetivo de radiación a la piel, uso de bolos durante la aplicación así como la

conurrencia de quimioterapia radio sensibilizante (11,12), teniendo en cuenta esto, es que el hipo fraccionamiento de la dosis, respecto al fraccionamiento normal tanto como la radioterapia de intensidad modulada respecto a la de campos convencionales, la irradiación mamaria parcial acelerada y la posición prona, han mostrado ser las mejores opciones para prevenir la radiodermatitis y sus principales síntomas asociados: dolor y fatiga (13). Otros factores propios del paciente que también determinan la severidad de la radiodermatitis son: herencia, desnutrición, pliegues cutáneos excesivos, IMC elevado y enfermedad vascular o del tejido conectivo subyacente (11).

El manejo de la radiodermatitis comprende desde la prevención hasta el tratamiento sintomático y de complicaciones, en la medida que se presenten, sin embargo, existe gran variabilidad en cuánto a qué agentes terapéuticos deberían emplearse, pues a pesar de la gran cantidad de estudios existentes que hay, ninguno aporta suficiente evidencia que permita estandarizar un tratamiento (13–15). Dentro del manejo tópico, encontramos principalmente la indicación de emolientes (con el fin de humectar y prevenir el eritema y el desarrollo de la descamación seca) (14), aloe vera en gel (16), ácido hialurónico, sucralfato, caléndula encontrándose evidencia poco concluyente para recomendar su uso (17), incluso, en el caso de la caléndula (18) y el aloe vera (19) algunos estudios afirman que podría causar un efecto inverso al esperado. Dentro de las alternativas farmacológicas evaluadas: la trolamina, pese a que unos estudios señalaban que podría tener algo de evidencia a su favor (17), un meta análisis reciente encontró que la certeza de la evidencia es baja como para recomendar su uso (20).

En lo que respecta a los corticoides tópicos, una revisión sistemática realizada por Fernández–Castro y Martin-Gil en el 2015 (21) tuvo por objetivo la evaluación de la evidencia disponible sobre la efectividad de los tratamientos tópicos en pacientes con cáncer de mama que sufren radiodermatitis durante radioterapia, encontrando 12 ensayos clínicos, de los cuales 3 evaluaron la aplicación de corticoides y alentaban su uso, por lo que concluyeron que mostraban efectividad para el tratamiento de radiodermatitis de segundo y tercer grado por su efecto antiinflamatorio. Por

su parte, la única revisión sistemática con meta análisis corresponde a Haruna et al en el 2017 (3), la cual tuvo por objetivo evaluar la eficacia de los corticoesteroides tópicos en el tratamiento de la radiodermatitis aguda, encontrando 10 ensayos clínicos que incluían un total de 919 participantes demostrando beneficios significativos para la prevención de la incidencia de descamación húmeda, concluyendo que los corticoides impactaban sobre la incidencia de descamación húmeda y el promedio del score clínico de radiodermatitis.

Hasta este punto, el uso de corticoides para radiodermatitis se muestra como una opción favorable, sin embargo, evidencia indirecta reciente plantearía dudas que no han sido respondidas en las revisiones previas: como el ensayo clínico autocontrolado aleatorizado de Liao et al (22) en el 2019 que evaluó el efecto de la aplicación tópica de furoato de mometasona en pacientes con radioterapia para tratamiento de cáncer de cabeza – cuello, y encontró que el efecto beneficioso del corticoide varía en función de la dosis de radiación que cause la radiodermatitis, lo que Haruna et al (3) no tuvo en cuenta al meta analizar los resultados para cáncer de mama. Así mismo también, la mejora del promedio del score clínico de radiodermatitis que reportó Haruna et al (3) no tiene una aplicación clínica clara puesto que el meta analizar como promedios a variables ordinales, no permite concluir concretamente sobre la eficacia de los corticoides en el grado de severidad de la radiodermatitis. Otro punto que los antecedentes no precisaron, fue cuál de los corticoides evaluados en los estudios (furoato de mometasona, betametasona, metilprednisolona, beclometasona, hidrocortisona) (3) ofrece el mejor perfil para cada uno de los desenlaces propuestos, teniendo en cuenta que pese a pertenecer a una misma familia farmacológica, existen diferencias entre ellos en cuánto a su potencia y perfil de seguridad.

Finalmente, teniendo en cuenta la gran incidencia de casos nuevos de cánceres de mama en el mundo (23) así como el rol de la radioterapia en su tratamiento, a partir de las limitaciones encontradas en la evidencia disponible hasta el 2017 adicionada a los nuevos ensayos que se han ejecutado desde entonces, se planteó realizar una revisión sistemática con meta análisis que tenga por objetivo evaluar la eficacia de la aplicación tópica

de corticoides para el tratamiento de la radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

1.1. Enunciado del problema

¿Cuál es la eficacia de la aplicación tópica de corticoides para el tratamiento de la radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama?

1.2. Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la aplicación tópica de corticoides para el tratamiento de la radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de la aplicación tópica de corticoides sobre el grado de radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.
- Evaluar la eficacia de la aplicación tópica de corticoides sobre los síntomas de la radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.
- Evaluar la eficacia de la aplicación tópica de corticoides sobre la calidad de vida de pacientes con radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

1.3. Hipótesis

Ho: La aplicación de corticoides es tan eficaz como el placebo para el tratamiento de radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

Ha: La aplicación de corticoides es eficaz para el tratamiento de radiodermatitis en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio:

Revisión sistemática

2.2. Unidad de análisis:

Estudios publicados en las bases de datos analizadas, que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados que evalúen pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que se encuentren bajo tratamiento con radioterapia tratados con corticoides de aplicación tópica, comparados con cuidado estándar o placebo y que evalúen por desenlaces el grado de dermatitis, síntomas asociados y calidad de vida de los pacientes. No se tuvieron en cuenta restricciones adicionales ni por antigüedad o idioma del manuscrito.

Criterios de exclusión:

Resúmenes de congresos, estudios sin versión de texto completo disponible.

2.3. Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicador	Codificación
Cáncer de mama	Paciente con diagnóstico de cáncer de mama y que se encuentre bajo tratamiento con radioterapia	Cualitativa	Nominal	Sí No	Sí (1) No (2)

Radioterapia	Tratamiento principal o adyuvante para pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama	Cuantitativa	Razón	Gy / Total de fracciones	Número de Gy / Número Total de fracciones
Modo de radioterapia	Modalidad de administración de la radioterapia	Cualitativa	Nominal	Campos convencionales Intensidad Modulada Otro	Campos convencionales (1) Intensidad Modulada (2) Otro (3)
Corticoide de uso tópico	Fármaco empleado de uso exclusivamente tópico	Cualitativa	Nominal	DCI	DCI
Placebo	Sustancia que comparte características visibles con la intervención, pero que carece de las mismas propiedades farmacológicas	Cualitativa	Nominal	Sí No	Sí (1) No (2)
Cuidado estándar	Cuidados no farmacológicos indicados de manera estándar ante cuadros de dermatitis inducidas por radiación	Cualitativa	Nominal	Sí No	Sí (1) No (2)
Grado de dermatitis por radioterapia	Severidad de la dermatitis inducida por la radioterapia presente en los pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento	Cuantitativa	Ordinal	Según escala empleada	Número (#) de pacientes en cada grado de severidad
Síntomas de dermatitis por radioterapia	Molestias secundarias a la dermatitis	Cuantitativa	Ordinal	Según síntoma y escala	Número (#) de pacientes en cada grado de

	inducida por radioterapia.				severidad
Calidad de vida	Calidad de vida en función a los síntomas referidos por la dermatitis inducida por radioterapia.	Cuantitativa	Razón	Según escala empleada	Promedio de puntuación de cada grupo evaluado (#)

2.4. Procedimientos y técnicas

Para su realización se tuvo en cuenta los criterios estandarizados para el reporte de revisiones sistemáticas de la guía PRISMA 2020. (24)

2.4.1. Estrategia de búsqueda:

Se realizó una estrategia de búsqueda (Anexo 1) combinando los términos: “cáncer de mama”, “corticoide”, “dermatitis” para cada una de las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y Embase.

2.4.2. Gestión de datos

Los resultados obtenidos de la búsqueda en cada una de las bases de datos, fueron agrupados en una carpeta dentro del software Rayyan QCRI que facilita la gestión de datos y el proceso de eliminación de resultados duplicados.

2.4.3. Selección de estudios

Se llevó a cabo a través de Rayyan QCRI, teniendo en cuenta lo siguiente: el proceso se condujo de manera independiente y por duplicado en dos fases: primero analizando título y resumen, resolviendo las discrepancias con la participación del asesor como dirimente. Los estudios finalmente seleccionados en la primera fase, pasaron a ser analizados por texto completo de la misma manera: independiente, por duplicado y con la participación del asesor como dirimente en caso de presentarse

discrepancias. Sobre los estudios seleccionados tras esta fase, se revisaron sus referencias en busca de otros estudios potencialmente incluíbles que no hayan aparecido en la revisión sistemática inicial. En esa fase se tomarán en cuenta los criterios de selección especificados en la sección de Unidad de Análisis.

2.4.4. Extracción de datos

El registro se llevó a cabo en una hoja de cálculo en Microsoft Excel, para su posterior procesamiento. Los datos a extraer fueron:

- Metadatos
- Cantidad de pacientes (según intención a tratar y por protocolo)
- Edad promedio
- Estadio de la enfermedad
- Tratamientos adyuvantes permitidos
- Modo de aplicación de radioterapia (convencional o de intensidad modulada)
- Dosis de radiación programadas
- Tiempo de tratamiento programado
- Equipos de administración de radioterapia
- Corticoide empleado
- Detalles de aplicación de corticoide incluido si hubo validación del proceso
- Tipo de placebo empleado
- Características del cuidado estándar si lo hubo
- Escala usada para medir el grado de dermatitis
- Síntomas evaluados con sus respectivas escalas
- Escala usada para medir la calidad de vida.

2.4.5. Evaluación de riesgo de sesgo

El instrumento empleado fue la RoB 2: Herramienta para

evaluación de riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados de la colaboración Cochrane (25) para evaluar la calidad metodológica de ensayos controlados aleatorizados. Este proceso se llevó a cabo de manera independiente y por duplicado, con participación del asesor como dirimente en caso de discrepancias. La evaluación de riesgo de sesgo de publicación se realizó mediante el análisis de un funnel plot, siempre que la cantidad final de estudios incluidos sea superior a 10.

2.5. Plan de análisis de datos

2.5.1. Síntesis de datos

- Síntesis cualitativa: En el caso que algún desenlace en particular no ofrezca las posibilidades necesarias para poder realizar un meta-análisis, se procedió con una síntesis cualitativa a través de medición de recurrencia de conceptos.
- Síntesis cuantitativa: Según cómo se presentó el desenlace en los estudios evaluados, se optó por un meta análisis de efectos fijos o aleatorios, en función de la sospecha del grado de variabilidad.
 - Para los desenlaces medidos en escalas ordinales, se buscó establecer dicotomía que permita su evaluación mediante Riesgos Relativos (RR) con un intervalo de confianza al 95%.
 - Para los desenlaces medidos en escalas de razón o de intervalo, se estableció la medida de tendencia central más apropiada (media o mediana) calculada también con su respectivo intervalo de confianza al 95%.
- La heterogeneidad fue calculada usando el estadístico I² y

su interpretación se realizó teniendo en cuenta la distribución de los estimadores puntuales de los “forest plot”. Se tuvo en cuenta una heterogeneidad considerable a partir de 75% (26).

2.5.2. Evaluación de la heterogeneidad

En función a la heterogeneidad que se pudo encontrar, se tuvo en cuenta la posibilidad de realizar:

- **Análisis de Sensibilidad:** Nos permite evaluar el impacto de un estudio en particular sobre el estimador global.
- **Análisis por subgrupos:** Nos permite evaluar si la heterogeneidad se ve afectada o no al analizarse en un grupo menor de estudios con los que tengan más características en común.

2.6. Aspectos éticos

Las unidades de análisis corresponden a publicaciones realizadas en bases de datos de acceso abierto, no hubo datos personales comprometidos. No obstante, se solicitó la aprobación del comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

III. RESULTADOS

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Tras ejecutar la estrategia de búsqueda para cada base de datos, se obtuvieron un total de 602 estudios para el inicio del proceso de selección (**Gráfico 1**).

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la primera fase de selección por título y resumen, se eliminaron un total de 580 artículos, restando un total de 22 que pasaron a la fase de selección por texto completo, de los cuáles 2 no fueron ubicados (27,28) siendo 20 los artículos analizados. De estos últimos, fueron excluidos 10 estudios (29–38) con motivos especificados en el **Anexo 2**, restando finalmente 10 artículos que fueron considerados incluíbles para el desarrollo de la revisión.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Del total de características consideradas para la extracción de datos, se presentan: metadatos (autor y año), tipo de ensayo clínico y de cegamiento, cantidad de participantes por cada grupo (intervención y control), tipo de análisis (según “intención a tratar” o “por protocolo”), duración del estudio (teniendo en cuenta si hubo algún periodo previo al inicio de la radioterapia, la duración en sí y si es que hubo algún tiempo posterior al término de esta), protocolo de radioterapia en donde se especificó la dosis total recibida durante todo el tratamiento así como las dosis diarias entre las que se repartió, nombre de la Intervención y su concentración, modo en el que se aplicó, placebo empleado, adyuvantes para la intervención (si es que fueron permitidos) y finalmente las escalas o instrumentos para medir los desenlaces. (**Tabla 1**)

ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO

El dominio más afectado fue el de “otros sesgos” en el que fueron consideradas como deficiencias: falta de evaluación exclusiva de la intervención, ausencia de criterios de selección debidamente

preespecificados o exclusiones innecesarias. **(Gráfico 2)** Una evaluación detallada de los dominios para cada estudio, se puede encontrar en el **Anexo 3**.

En el sentido de la evaluación del riesgo de sesgo de publicación, al disponerse de 10 estudios, fue posible realizar un “funnel plot” teniendo en cuenta el desenlace de severidad de la radiodermatitis **(Gráfico 3)**. Durante su interpretación, puede observarse una distribución no simétrica.

SÍNTESIS DE DATOS

Grado de severidad

De los 10 estudios que cumplieron con los criterios de selección, solo 7 presentaron datos que pudieron ser incluidos en el meta análisis de este desenlace (13,37,39–43) en el cual se consideró un análisis por subgrupos teniendo en cuenta el tipo de corticoide empleado. En el caso particular de Kianinia (41) este estudio presentó datos para dos subgrupos: furoato de mometasona e hidrocortisona, incluyéndose en ambos. Los resultados de la síntesis total de estudios incluidos fueron un RR de 0.65 con un IC al 95% que va desde 0.57 a 0.74 y con una heterogeneidad baja definida por un $I^2=29%$ **(Gráfico 4)**. Los resultados para cada subgrupo fueron en el de 1) furoato de mometasona se tuvo un RR de 0.75 con IC al 95% que va desde 0.62 a 0.90; para 2) hidrocortisona se obtuvo un RR de 0.73 con IC al 95% que va desde 0.53 hasta 1.02; en ambos casos siendo la heterogeneidad definida por $I^2= 0%$. Por último, para 3) betametasona – 17 valerato se obtuvo un RR de 0.51 con un IC al 95% que va desde 0.41 hasta 0.63. con una heterogeneidad definida por $I^2= 62%$. El análisis de sensibilidad no mostró reducciones en la heterogeneidad al excluir a aquellos estudios que tenían más del 50% de sus dominios comprometidos por alto o incierto riesgo de sesgo **(Anexo 4)**.

Síntomas

Para este desenlace, los 10 estudios incluidos aportaron datos de manera indistinta para cada uno de los síntomas evaluados:

1) Escozor, ardor e irritación: pese a que estos desenlaces fueron evaluados por separado, mientras uno de los estudios (44) no encontró diferencias estadísticamente significativas para los síntomas que evaluó ($p=0.069$ para escozor y $p=0.087$ para ardor), otro estudio sí lo logró (43) con un margen estrechamente significativo para los 3 síntomas ($p=0.048$), mientras que en el estudio de Ulf 2017 (37), se evaluaron los 3, con una escala visual análoga (1 al 10 para cada síntoma) obteniendo un puntaje que comprendía del 1 al 30 y que les permitía medir así los 3 síntomas, con los que encontraron niveles más severos en los grupos que usaron el control respecto al placebo.

2) Dolor: tanto para el caso de Bostrom (44) como para el de Shaw (45) no se encontraron valores p significativos ($p= 0.087$ y $p=0.786$ respectivamente).

3) Eritema: de los 10 estudio incluidos, 4 plantearon medir el eritema dentro de sus desenlaces alternos: tanto Bostrom (44) como Hindley (40) emplearon espectrofotómetros, el primero incluso definiendo índices al obtener un promedio de medidas en las diferentes regiones de toda la zona irradiada. Ambos autores encontraron que, si bien al principio los niveles de eritema en ambos grupos eran similares, con el transcurrir del tiempo estas diferencias se hacían más evidentes encontrando que aproximadamente al finalizar la secuencia de RT, existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0.003$ y $p=0.012$ respectivamente). Por otro lado, Ulf (43) empleó colorímetros y reportó que si bien, fue un valor que tuvo en cuenta al principio para monitorizar la dermatitis, su empleo dejó de ser considerado por resultarles poco útil. Finalmente, Shukla (46) si bien no reportó cómo evaluó los niveles de eritema, encontró que era más común en el grupo de los controles respecto a los que habían recibido corticoide (21 vs 16).

4) Sequedad: solo un estudio reportó medir este síntoma, siendo Ulf (43) para lo cual empleó un corneómetro, aunque en la ejecución no logró detectar sequedad en ningún grupo.

Calidad de vida

Fueron menos aún los estudios que midieron la calidad de vida, para ello emplearon dos escalas especializadas en medir el impacto en la calidad de vida causado por enfermedades dermatológicas: “Dermatology Life Quality Index” (DLQI) y “Skindex-16” (SD-16), en ambos casos a mayor puntaje, peor calidad de vida. Para DLQI, Uiff (43) no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, mientras que Meghjrani (42) sí encontró una diferencia de 0.26 en el promedio de los puntajes en ambos grupos, favoreciendo al corticoide. En el caso de Hindley (40) que hizo el seguimiento temporal de la evolución de la calidad de vida a través de la escala, encontró que esta era mejor en los pacientes que habían recibido corticoide entre la semana 4 y 5. Para el caso de SD 16, se trata de una escala que por medio de 16 preguntas agrupadas en 3 dimensiones: síntomas, emociones y funcionalidad, intentan medir la calidad de vida. Sin embargo, la diferencia en la presentación de resultados no permitió la combinación, pues mientras Miller (39) reportaba los puntajes más altos en cada uno de sus dominios (10 vs 12.5, 9.6 vs 12.7 y 4.7 vs 5.6 para corticoides respecto a placebo, en los dominios de síntomas, emociones y funcionalidad respectivamente) y con diferencias estadísticamente significativas para los ítems 1 ($p=0.008$), 4 ($p=0.01$), 5 ($p=0.02$) y 10 ($p=0.04$) que correspondían a los dos primeros dominios. Por su parte, Ho (47) reportaba las medianas de cada dominio siendo 8 vs 5, 6 vs 6 y 2 vs 1 para corticoides respecto a placebo, en los dominios de emociones, síntomas y funcionalidad, sin encontrar diferencias significativas para ningún caso.

IV. DISCUSIÓN

El uso de corticoides (furoato de mometasona, hidrocortisona y betametasona) en pacientes con cáncer de mama que se encuentran recibiendo radioterapia, reduce en hasta un 35% la posibilidad de padecer radiodermatitis de grado 2 o superior (según CTCAE, RTOG en cualquiera de sus variantes). Al analizar en subgrupos, se encontró que la mayor efectividad fue encontrada en la betametasona (aunque con niveles moderados de heterogeneidad), seguida de la hidrocortisona y del furoato de mometasona. De la misma forma, se encontraron estudios que reportaron efectos positivos en la reducción de escozor, ardor, irritación, eritema y descamación seca; así como mejoras en la calidad de vida según los cuestionarios DLQI y SD 16.

El desenlace principal del estudio fue la severidad, al respecto la principal limitación que se surgió fue la variabilidad que podía haber al momento de sintetizar los resultados, producto de las diferentes escalas que existían. En ese sentido, encontramos un estudio (6) que evaluó cuánto se correlacionaban entre sí, las escalas de RTOG, RTOG modificada y CTCAE v.4, encontrando que este porcentaje oscilaba entre un 96 a 98% para estas 3 escalas, mientras que para las diferentes versiones encontradas del CTCAE (v3, v4, v5) pudimos verificar que las definiciones y categorías en torno a radiodermatitis, no presentaron variaciones. Todo esto nos alentó a asumir a todas las escalas como iguales al momento de definir el punto de corte para la síntesis cuantitativa en torno al desenlace de severidad ≥ 2 .

En este mismo desenlace también, se intentó realizar la evaluación de la heterogeneidad, para lo cual se condujeron respectivamente análisis por subgrupos y de sensibilidad. Partiendo de una heterogeneidad general baja, el análisis por subgrupo según el tipo de corticoide, permitió observar grupos (furoato de mometasona, hidrocortisona) en los cuáles la heterogeneidad desapareció por completo mientras que, en el grupo de betametasona, ascendió hasta niveles moderados, esto indicaría que la principal fuente de heterogeneidad del análisis global proviene de estos dos estudios (37,43), lo

que apuntaría a una heterogeneidad clínica asociada principalmente a la intervención y los comparadores usados (48). Esto, ya que el análisis de sensibilidad que se realizó teniendo en cuenta el posible efecto de las deficiencias metodológicas sobre los demás estudios, excluyendo a aquellos con más dominios afectados del RoB 2.0, no encontró la reducción esperada de la heterogeneidad.

Disponer de un tratamiento efectivo para la radiodermatitis resulta muy necesario, en especial si tenemos en cuenta que muchas de las características de los pacientes incluidos: administración de dosis fraccionadas, IMC elevado, gran tejido de volumen irradiado y dosis de 50Gy/25 entre otras, están relacionadas al desarrollo de síntomas como eritema, edema, descamación y dolor respectivamente. (49)

Esta preocupación por encontrar un tratamiento adecuado, ha sido recogida por las principales guías internacionales sobre radiodermatitis y todas coinciden principalmente en centrar sus recomendaciones en el uso de corticosteroides tópicos y el cuidado estándar de la piel. No obstante, existen algunas discrepancias que sería recomendable las resuelvan, a la luz de la mejor evidencia disponible, tales como: si la administración de corticoides es para todos los pacientes que recibirán radioterapia o solo para las consideradas de “alto riesgo”, si debe haber administración simultánea de barreras físicas o fármacos adyuvantes, así como conductas: los lavados con agua y jabón son seguros y si es que sí, si representan algún tipo de beneficio. (50)

Por otro lado, partiendo del rol de los corticoides en el tratamiento de la radiodermatitis, se ha intentado aplicar el mismo tratamiento a pacientes con otros tipos de cáncer. Por ya desde el 2013 se condujo uno de los primeros ensayos clínicos fase 2 en pacientes con cáncer de cabeza-cuello, encontrándose que resultaba ideal para reducir el riesgo de desarrollar las formas más graves de radiodermatitis. (2) En este contexto, la betametasona ha mostrado los mejores resultados permitiendo el retraso en la progresión a radiodermatitis sin generar retrasos significativos en la capacidad de curación de heridas (51). Ya yendo por una escala mayor, en un ensayo clínico fase 3 los resultados empiezan a diferir: mientras que uno de los

ensayos encontró reducción en los niveles de radiodermatitis de severidad 3, sin cambios significativos en nivel 2 (52); otro estudio del mismo tipo encontró lo opuesto: resultados significativos a nivel 2, y la ausencia de beneficio en nivel 3 de severidad (53). Sin embargo, siguen representando una excelente alternativa para el tratamiento de una de las principales complicaciones durante el tratamiento de pacientes oncológicos. De cualquier forma, no podemos asumir que lo encontrado en cáncer de mama necesariamente se comportará igual aquí por lo que en un futuro sería necesaria y adecuada realizar una revisión sistemática que intente responder esta interrogante.

La principal limitación en el estudio fue la falta de disposición de datos numéricos para poder evaluar cuantitativamente los desenlaces de síntomas y de calidad de vida. En el caso de síntomas, de los estudios que presentaron información al respecto se limitaron a la presentación del valor p para cada síntoma, en relación a si es que las diferencias (generalmente no reportadas) fueron estadísticamente significativas o no. Para lo relacionado a calidad de vida, fue evidente el poco interés que tiene esta dimensión dentro de los estudios, dado que solo fue tomada en cuenta en dos artículos. El problema aquí radicaba en que no presentaban los valores en magnitudes comparables, lo que impedía generar estadísticos comunes que puedan ser meta analizados.

Por otro lado, el sesgo de publicación encontrado es algo que también llama la atención y vale la pena mencionarlo dentro de las limitaciones. Pues en este sentido, hubiera sido interesante considerar búsquedas en bases de datos de literatura gris. Al respecto actualmente hay diversas posturas: por un lado quienes afirman que toda revisión sistemática debería incluir siempre una adecuada exploración por bases de datos de literatura gris (54), sin embargo, en contrapunto a esto, surgen quienes argumentan que la literatura agrupada por bases de datos como las usadas en el presente estudio, acumulan criterios mínimos de calidad a diferencia de la literatura gris, dentro de los que destaca la revisión por pares y todas las ventajas que esta ofrece (55). Por otro lado, en nuestro estudio, teniendo en cuenta la posibilidad de la existencia de estudios con resultados diferentes a los

encontrados y que no han sido ubicados en el proceso de búsqueda realizado, sí valdría la pena considerar otras bases de datos adicionales que aborden la literatura gris sistemáticamente.

Finalmente, consideramos que esta misma idea desarrollada en un futuro bajo un enfoque de meta análisis en red se vería favorecida, pues ofrece la posibilidad de realizar comparaciones simultáneas directas e indirectas (a diferencia del meta análisis tradicional) lo que proporcionaría información útil cuando no hay evidencia para todas las comparaciones posibles como en el presente caso que hay múltiples intervenciones bajo evaluación (56) .

V. CONCLUSIONES

- Los corticoides tópicos en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama permitieron una reducción del riesgo de padecer radiodermatitis grado 2 o superior en hasta un 35% respecto a los pacientes que recibían placebo o ninguna intervención.
- Los corticoides tópicos en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama permitieron una reducción de escozor, ardor, irritación, eritema y descamación seca respecto a los pacientes que recibían placebo o ninguna intervención.
- Los corticoides tópicos en pacientes bajo tratamiento de cáncer de mama permitieron mejores niveles de calidad de vida según los cuestionarios DLQI y SD 16 respecto a los pacientes que recibían placebo o ninguna intervención.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jun;17(3):277–92.
2. Zenda S, Ota Y, Tachibana H, Ogawa H, Ishii S, Hashiguchi C, et al. A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2016 Jun;57(3):301–6.
3. Topical Management of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anticancer Res [Internet]*. 2017 Oct 3 [cited 2021 Sep 6];37(10). Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/37/10/5343.abstract>
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
5. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341–6.
6. Huang CJ, Hou MF, Luo KH, Wei SY, Huang MY, Su SJ, et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast Edinb Scotl*. 2015 Jun;24(3):230–6.
7. Rzepecki A, Birnbaum M, Ohri N, Daily J, Fox J, Bodner W, et al. Characterizing the Effects of Radiation Dermatitis on Quality of Life: A Prospective Survey-Based Study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar 13;S0190-9622(19)30425-6.
8. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2021 Jul;25(5):507–13.
9. Radiation dermatitis - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis?search=radiodermatitis&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1
10. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Quatresooz P. Emerging therapies for ionizing radiation-associated skin field carcinogenesis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(5):813–21.
11. Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncol Williston Park N*. 2017 Dec 15;31(12):885–7, 894–9.

12. He Y, Guo T, Guan H, Wang J, Sun Y, Peng X. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1419–28.
13. Yee C, Wang K, Asthana R, Drost L, Lam H, Lee J, et al. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e825–40.
14. O'Donovan A, Coleman M, Harris R, Herst P. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin toxicity: a survey of practice across Europe and the USA. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 May;24(3):425–35.
15. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014 Jan 31;14:53.
16. Richardson J, Smith JE, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2005 Sep;17(6):478–84.
17. Ferreira EB, Vasques CI, Gadia R, Chan RJ, Guerra ENS, Mezzomo LA, et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017 Mar;25(3):1001–11.
18. Ginex PK, Backler C, Croson E, Horrell LN, Moriarty KA, Maloney C, et al. Radiodermatitis in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2020 Nov 1;47(6):E225–36.
19. Heydarirad G, Ahadi B, Molavi Vardanjani H, Cramer H, Mirzaei HR, Pasalar M. Herbal Medicines for Treatment of Radiodermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med N Y N*. 2021 Aug 27;
20. de Menêses AG, dos Reis PED, Guerra ENS, Canto GDL, Ferreira EB. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 May 7;26:e2929.
21. Fernández-Castro M, Martín-Gil B. Efectividad del tratamiento tópico en pacientes con cáncer de mama que sufren radiodermatitis. Una revisión sistemática. *Enferm Clínica*. 2015 Nov 1;25(6):327–43.
22. Liao Y, Feng G, Dai T, Long F, Tang J, Pu Y, et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18230.

23. Cáncer [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
25. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
26. 9.5.2 Identifying and measuring heterogeneity [Internet]. [cited 2021 Oct 4]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_5_2_identifying_and_measuring_heterogeneity.htm
27. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, Mosalaei A, Ahmadloo N, Mosleh-Shirazi MA, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Jun;73(3):209.
28. MATHEWSON JB. Postradiation inflammation reduced by prednisone. *N Y State J Med*. 1956 Dec 15;56(24):3903–6.
29. Erridge SC, McCabe M, Porter MK, Simpson P, Stillie AL. Prospective audit showing improved patient-assessed skin toxicity with use of betamethasone cream for those at high risk of radiation dermatitis. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):143–7.
30. Glees JP, Mameghan-Zadeh H, Sparkes CG. Effectiveness of topical steroids in the control of radiation dermatitis. A randomised trial using 1% hydrocortisone cream and 0.05% clobetasone butyrate (Eumovate). *Clin Radiol*. 1979;30(4):397–403.
31. Neben-Wittich MA, Atherton PJ, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, et al. Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a Phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: The North Central Cancer Treatment Group (N06C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):397–402.
32. Olm-Shipman M, Gelblum D, Lacouture ME, Zhang Z, Porinchak M, Siu CT, et al. Efficacy of Mometasone Furoate in the Reduction of Moderate/Severe Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Following Mastectomy. *Int J Radiat Oncol*. 2016;96(2):S5–S5.
33. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020 Jul;28(7):3303–11.

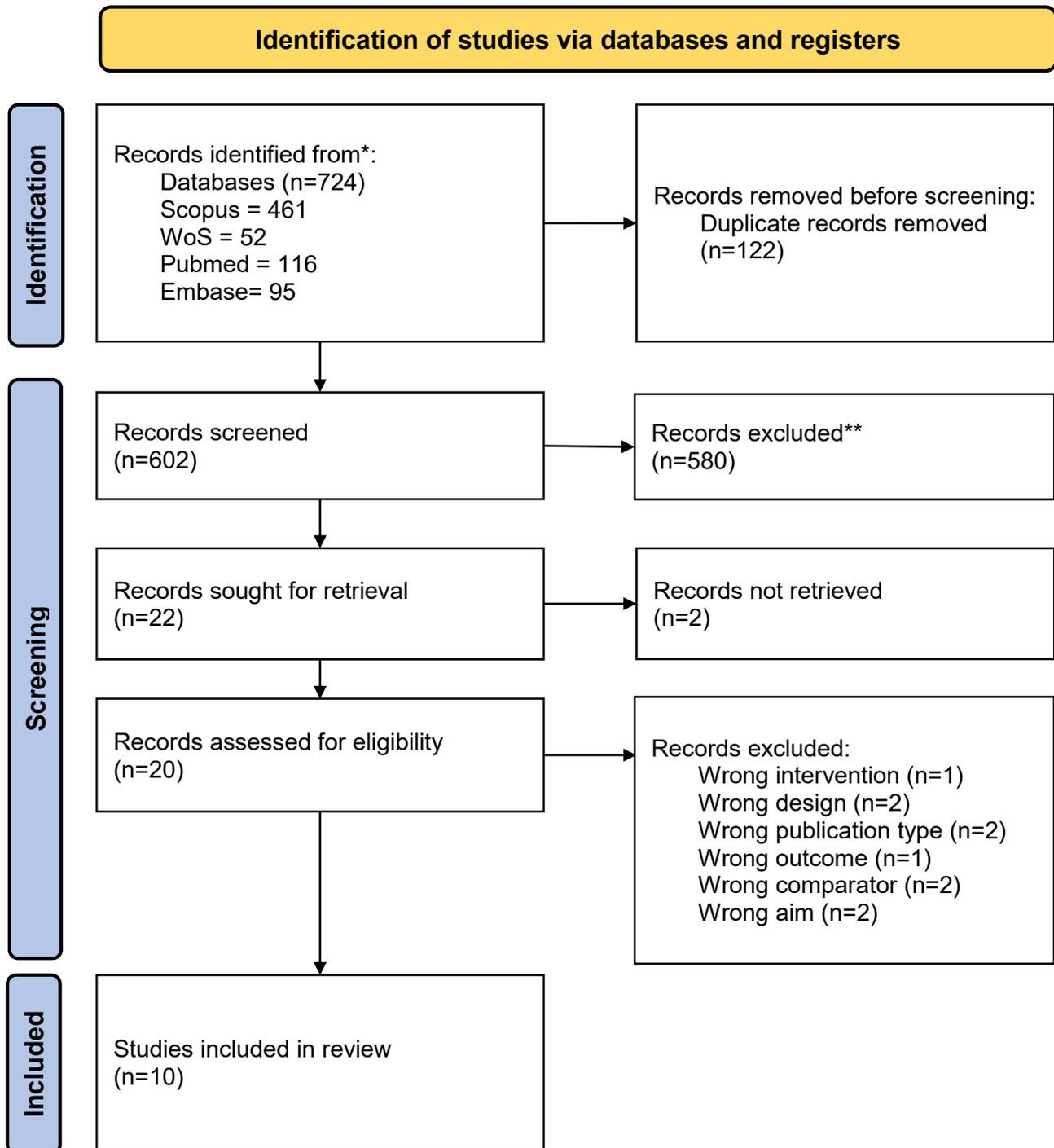
34. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: A prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):983–91.
35. Sio TT, Schwartz DJ, Atherton PJ, Neben Wittich MA, Griffin PC, Martenson JA, et al. Repeated Measure Analysis of Dermatitis Symptoms Evolution and Patient-Reported Outcome in N06C4: A Phase 3 Randomized Trial of Mometasone Furoate in Breast Cancer Patients Receiving Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2013;87(2):S116–7.
36. Sio TT, Atherton PJ, Birkhead BJ, Schwartz DJ, Sloan JA, Seisler DK, et al. Repeated measures analyses of dermatitis symptom evolution in breast cancer patients receiving radiotherapy in a phase 3 randomized trial of mometasone furoate vs placebo (N06C4 [alliance]). *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016 Sep;24(9):3847–55.
37. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Late cutaneous effects of a local potent steroid during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017;7:9–12.
38. Uysal B, Gamsiz H, Dincoglan F, Demiral S, Sager O, Dirican B, et al. Comparative Evaluation of Topical Corticosteroid and Moisturizer in the Prevention of Radiodermatitis in Breast Cancer Radiotherapy. *Indian J Dermatol.* 2020;65(4):279–83.
39. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: A phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(5):1460–6.
40. Hindley A, Zain Z, Wood L, Whitehead A, Sanneh A, Barber D, et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: Results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(4):748–55.
41. Kianinia M, Roayaei M, Mahdavi H, Hemati S. A double-blind randomized trial on the effectiveness of mometasone 0.1% cream and hydrocortisone 1% cream on the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients following. *Middle East J Cancer.* 2021;12(3):406–14.
42. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, Maaño CC, Cupino NA. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):483–91.
43. Ulf E, Maroti M, Serup J, Falkmer U. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of

- betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):287–92.
44. Boström A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2001 Jun;59(3):257–65.
 45. Shaw SZ, Nien HH, Wu CJ, Lui LT, Su JF, Lang CH. 3M Cavilon No-Sting Barrier Film or topical corticosteroid (mometasone furoate) for protection against radiation dermatitis: A clinical trial. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(5):407–14.
 46. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer*. 2006;43(4):180–4.
 47. Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu CT, Wilgucki M, Phung A, et al. A Randomized Trial of Mometasone Furoate 0.1% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):325–33.
 48. Oliveros H. Heterogeneity in meta-analyses: Our greatest ally? *Colomb J Anesthesiol*. 2015;43(3):176–8.
 49. Behroozian T, Milton L, Li N, Zhang L, Lou J, Karam I, et al. Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100403.
 50. Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, Wolf JR, van den Hurk C, Chow E, et al. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2022 Jun;30(6):4663–74.
 51. Sunku R, Kalita AK, Bhattacharyya M, Medhi PP, Bansal S, Borah L, et al. Effect of corticosteroid ointment on radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients: A prospective study. *Indian J Cancer*. 2021 Mar;58(1):69–75.
 52. Yokota T, Zenda S, Ota I, Yamazaki T, Yamaguchi T, Ogawa T, et al. Phase 3 Randomized Trial of Topical Steroid Versus Placebo for Prevention of Radiation Dermatitis in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Nov 1;111(3):794–803.
 53. Menon A, Prem SS, Kumari R. Topical Betamethasone Valerate As a Prophylactic Agent to Prevent Acute Radiation Dermatitis in Head and Neck Malignancies: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Jan 1;109(1):151–60.

54. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid-Based Med*. 2017 Aug;10(3):233–40.
55. Kreiman J. On Peer Review. *J Speech Lang Hear Res JSLHR*. 2016 Jun 1;59(3):480–3.
56. García-Perdomo HA, Tobías A. Metanálisis en red: comparaciones indirectas y mixtas, un nuevo método al servicio de la epidemiología clínica y la salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016 Feb;33(1):149–53.

VII. TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Flujograma de estudios incluidos



Tomado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor (año)	Tipo de estudio y cegamiento	Participantes	Tipo de análisis	Duración del estudio	Protocolo de radioterapia (RT)	Intervención	Forma de aplicación	Placebo administrado	Adyuvantes permitidos para la intervención	Escalas e instrumentos para medir desenlaces del estudio
Miller (2011)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :84 G. C.: 82	ITT	Tiempo de RT + 2 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis totales \geq 50Gy con dosis diarias de 1.75-2.12Gy	3mL de Furoato de mometasona en crema	Aplicar ligeramente una vez al día en el área irradiada, no menos de 4 horas antes o después de la RT previo a la administración de la tercera fracción.	Dermabase (humectante)	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 -Skindex 16 (SD-16) -Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) -Symptom Experience Diary Toxicity Scores (SED) -Quatly Of Life assessment - Linear Analog Self-Assessment (LASA)
Boström (2001)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :24 G. C.: 25	ITT	Tiempo de RT + 3 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis totales de 54Gy con dosis diarias de 2Gy	Furoato de mometasona al 0.1% en crema	Aplicar 2 veces a la semana hasta completar 24Gy, luego diariamente hasta 3 semanas posteriores al término de la RT.	Diprobace (emoliente)	Diprobace (tanto para grupo de intervención como de control)	<ul style="list-style-type: none"> -Total Patient Erythema Index -Total Patient Melanin Index -Reacciones adversas de la piel (escala de 6 puntos) -Experiencias subjetivas de los pacientes (Escozor, ardor, dolor usando la EVA del 1 al 10)

Hindley (2014)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :62 G. C.: 58	ITT	3 semanas de RT + 2 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis total de 40Gy en 15 fracciones y para algunos pacientes un refuerzo de 10Gy en 5 fracciones	Furoato de mometasona al 0.1% en crema	Aplicada durante y después de RT administrada hasta que los pacientes presenten el máximo punto de eritema.	Diprobace (emoliente)	No mencionado.	- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) -Eritema medido usando espectrofotómetro -Dermatology Life Quality Index (DLQI) -Hospital Anxiety and Depression (HAD)
Ho (2018)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :64 G. C.: 60	ITT	5 – 5.5 semanas de RT + 2 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis total de 50Gy en 25 fracciones o 50.4Gy en 28 fracciones	Furoato de mometasona al 0.1% en crema	Aplicada dos veces al día desde la primera RT y continuando hasta que se presente descamación húmeda o dos semanas posteriores a última sesión de RT.	Eucerin Original al ®	Sarna Original (Stiefel Laboratories, Inc) por su única propiedad anti pruriginosa.	-CTCAE v.4.03 -Acute Radiation Dermatitis (ARD) Scale -Skindex 16
Kianinia (2021)	Ensayo aleatorizado Triple ciego	G.I. de mometasona: 38 G.I. de hidrocortisona: 31 G.C: 36	PP	5 semanas	Dosis totales de 50Gy en fracciones de 2Gy o hipofraccionadas de 40Gy en fracciones de 2.67Gy	Furoato de mometasona al 0.1% en crema e Hidrocortisona al 1% en crema	Aplicada en una fina capa diariamente en toda el área irradiada desde el primer día de RT hasta el último de la semana 5.	Crema hidratante de base (Dr. Shah-Talebi lab.)	No permitidos, salvo que los pacientes desarrollen lesiones de grado 3 (CTCAE).	-CTCAE v.4.03 - ARD

Meghrajania (2016)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :27 G. C.: 23	ITT	5 semanas	Dosis totales de 50Gy en 25 fracciones de 2Gy. Además, se aplicaron algunos refuerzos de 10Gy.	Hidrocortisona al 1% en crema	Aplicada en la zona irradiada dos veces al día desde el primer día de radioterapia hasta 1 semana posterior al término de la última fracción.	Crema desarrollada a partir de agua.	No permitidos. En caso de lesiones extensas y/o síntomas severos, se trataron por dermatología, y fueron reportados como fallas del tratamiento, pero considerados para el análisis final.	-Incidencia de descamación -Reducción de ARD -QoL assessment -Efectos adversos
Uiff (2013)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G.I. :53 G.C con Essex: 24 G.C con Canoderm: 25	PP	5 semanas de RT + 2 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis totales de 50Gy en fracciones de 2Gy/día	Betametasona -17-valeraton en crema combinado con Essex ® en crema	Aplicada en la zona irradiada dos veces al día, después de la sesión de RT y por la noche.	Essex ® en crema y Canoderm® en crema, ambos emolientes.	No permitidos	-RTOG -Enrojecimiento -Sequedad -Escozor, quemadura e irritación con EVA -Preferencias de los pacientes respecto a las cremas con EVA -DLQI -Adherencia al tratamiento

Uiff (2017)	Ensayo aleatorizado Doble ciego	G. I. :102 G. C.: 100	ITT	Tiempo de RT + 2 semanas adicionales de seguimiento y tratamiento	Dosis total de 50Gy en 25 fracciones convencionales de 2Gy y Dosis totales de 42.56Gy en 16 hipo fracciones de 2.66Gy	Betametasona -17-valerato en crema	Aplicada en la zona irradiada dos veces al día: 4 horas antes de la RT o inmediatamente después de esta y por la noche.	Essex ® en crema	No permitidos	-RTOG -Esozor, quemadura e irritación según EVA -Adherencia
Shukla (2006)	Ensayo aleatorizado	G. I. :30 G. C.: 30	ITT	5 semanas de RT + el tiempo necesario para las dosis de refuerzo en algunos casos.	Dosis totales de 50Gy en fracciones de 2Gy/ día, 5 días a la semana. En algunos casos se aplicaron refuerzos de 16Gy.	100ug de dipropionato de beclometasona en spray	Dos aplicaciones diarias de 100ug en la axila irradiada, por la mañana y por la noche desde el primer día de la RT.	Sin tratamiento.	Violeta de genciana al 1% aplicada en los casos que desarrollaban descamación húmeda tras la suspensión del tratamiento recibido.	- Descamación húmeda - Eritema de piel -Descamación seca
Shaw (2015)	Ensayo autocontrolado aleatorizado	G.I: 9 G.C: 9	ITT	5 a 6 semanas de RT. Se mantuvo el seguimiento por 4 semanas posteriores al término de la RT.	Dosis totales de 50Gy en fracciones de 2Gy/ día, 5 días a la semana. Se consideró un refuerzo adicional de 10Gy para los pacientes con enfermedad avanzada.	Furoato de mometasona al 0.1% en crema (Elomet)	Aplicada los mismos días que se administra la RT por personal del mismo hospital.	Sin tratamiento.	Solo ante aparición de descamación húmeda, se suspende tratamiento y se administra antibiótico o, sulfadiazina de plata si la RT había concluido.	-CTCAE v3.0 -Escala del Dolor con EVA 1-10

Gráfico 2. Análisis de Riesgo de Sesgo

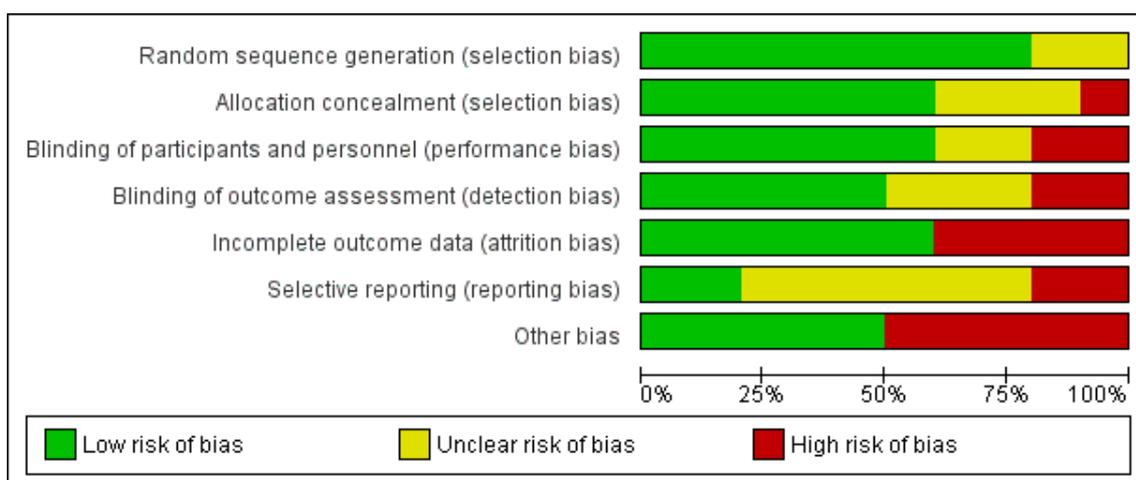


Gráfico 3. Funnel Plot

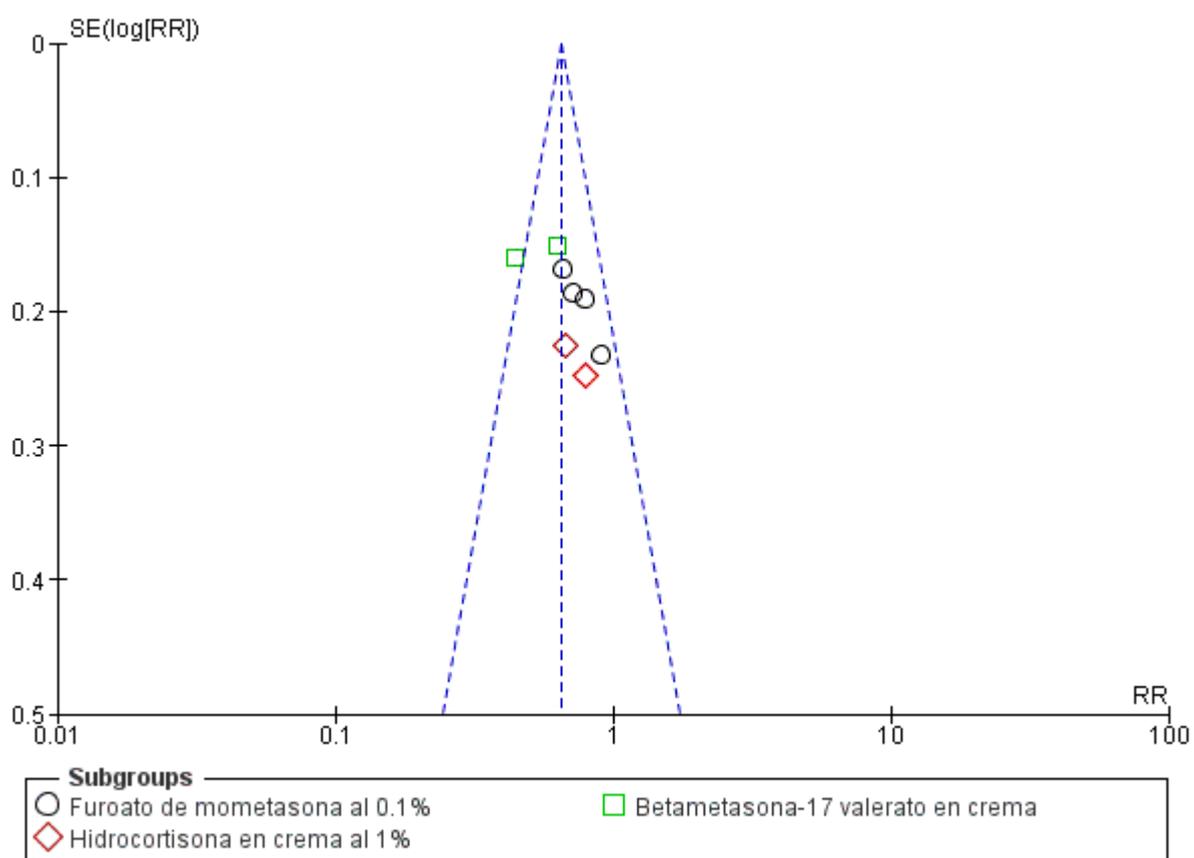
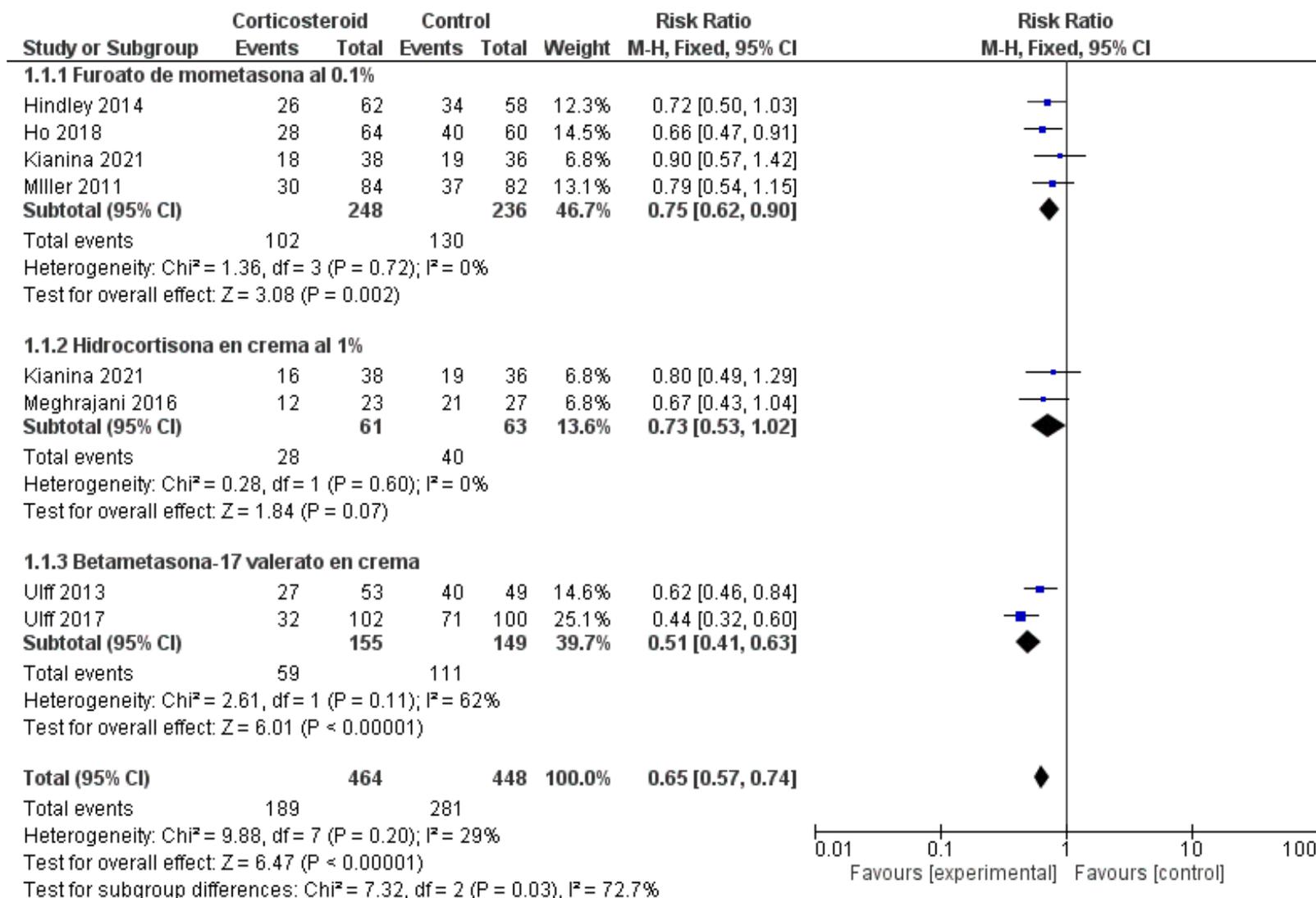


Gráfico 4. Meta análisis para Severidad de Radio dermatitis



VIII. ANEXOS

Anexo 1: Estrategia de búsqueda para cada base de datos:

PUBMED

("Breast Neoplasms" [MH] OR "Breast Cancer Lymphedema"[MH] OR "Unilateral Breast Neoplasms" [MH] OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[MH] OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[MH] OR "Breast Neoplasm"[TIAB] OR "Breast Tumor*" [TIAB] OR "Breast Cancer"[TIAB] OR "Mammary Cancer*" [TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*" [TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*" [TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma*" [TIAB] OR "Human Mammary Neoplasm*" [TIAB] OR "Breast Carcinoma*" [TIAB] OR "Postmastectomy Lymphedema*" [TIAB] OR "Post mastectomy Lymphedema*" [TIAB]) AND ("Adrenal Cortex Hormones" [MH] OR "Steroids, Chlorinated" [MH] OR "Steroids" [MH] OR "Glucocorticoids" [MH] OR "alclometasone dipropionate " [NM] OR "amcinonide " [NM] OR "Beclomethasone " [MH] OR "Betamethasone " [MH] OR "betamethasone acetate " [NM] OR "betamethasone benzoate " [NM] OR "betamethasone dipropionate, betamethasone sodium phosphate drug combination " [NM] OR "betamethasone sodium phosphate " [NM] OR "Betamethasone Valerate " [MH] OR "Budesonide " [MH] OR "ciclesonide " [NM] OR "Clobetasol " [MH] OR "clobetasone butyrate " [NM] OR "clocortolone " [NM] OR "clocortolone pivalate " [NM] OR "Desoximetasone " [MH] OR "Dexamethasone " [MH] OR "dexamethasone 21-phosphate " [NM] OR "Dexamethasone Isonicotinate " [MH] OR "dichlorisone acetate " [NM] OR "diflorasone " [NM] OR "Diflucortolone " [MH] OR "difluprednate " [NM] OR "drocinonide phosphate potassium " [NM] OR "Flumethasone " [MH] OR "flumethasone pivalate " [NM] OR "Fluocinolone Acetonide " [MH] OR "Fluocinonide " [MH] OR "fluocortin butyl ester " [NM] OR "Fluocortolone " [MH] OR "Fluorometholone " [MH] OR "fluperolone acetate " [NM] OR "fluprednidene acetate " [NM] OR "Fluprednisolone " [MH] OR "Flurandrenolone " [MH] OR "Fluticasone-Salmeterol Drug Combination " [MH] OR "FX006 " [NM] OR "halometasone " [NM] OR "medrysone " [NM] OR "Melengestrol Acetate " [MH] OR "Methylprednisolone " [MH] OR "Methylprednisolone Hemisuccinate " [MH] OR "Paramethasone " [MH] OR "prednicarbate " [NM] OR "Prednisolone " [MH] OR "prednisolone hemisuccinate " [NM] OR "prednisolone phosphate " [NM] OR "Prednisone " [MH] OR "rimexolone " [NM] OR "terofenamate " [NM] OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug Combination " [MH] OR "Triamcinolone " [MH] OR "Triamcinolone Acetonide " [MH] OR "triamcinolone benetonide " [NM] OR "Adrenal Cortex Hormone" [TIAB] OR "Corticosteroid*" [TIAB] OR "Corticoid" [TIAB] OR "Steroids" [TIAB] OR "Glucocorticoid*" [TIAB] OR "alclometasone dipropionate " [TIAB] OR "amcinonide " [TIAB] OR "Beclomethasone " [TIAB] OR "Betamethasone " [TIAB] OR "Budesonide " [TIAB] OR "ciclesonide " [TIAB] OR "Clobetasol " [TIAB] OR "clobetasone butyrate " [TIAB] OR "clocortolone " [TIAB] OR "Desoximetasone " [TIAB] OR "Dexamethasone " [TIAB] OR "dichlorisone acetate " [TIAB] OR "diflorasone " [TIAB] OR "Diflucortolone " [TIAB] OR

"difluprednate " [TIAB] OR "drocinonide phosphate potassium " [TIAB] OR "Flumethasone " [TIAB] OR "Fluocinolone Acetonide " [TIAB] OR "Fluocinonide " [TIAB] OR "fluocortin butyl ester " [TIAB] OR "Fluocortolone " [TIAB] OR "Fluorometholone " [TIAB] OR "fluperolone acetate " [TIAB] OR "fluprednidene acetate " [TIAB] OR "Fluprednisolone " [TIAB] OR "Flurandrenolone " [TIAB] OR "Fluticasone-Salmeterol Drug Combination " [TIAB] OR "FX006 " [TIAB] OR "halometasone " [TIAB] OR "medrysone " [TIAB] OR "Melengestrol Acetate " [TIAB] OR "Methylprednisolone " [TIAB] OR "Paramethasone " [TIAB] OR "prednicarbate " [TIAB] OR "Prednisolone " [TIAB] OR "Prednisone " [TIAB] OR "rimexolone " [TIAB] OR "terofenamate " [TIAB] OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug Combination " [TIAB] OR "Triamcinolone " [TIAB]) AND ("Radiodermatitis"[MH] OR Dermatitis[MH] OR "Radiodermatiti*" [TIAB] OR Dermatiti* [TIAB])

WOS

TS=(("Breast Neoplasm" OR "Breast Tumor*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma*" OR "Human Mammary Neoplasm*" OR "Breast Carcinoma*" OR "Postmastectomy Lymphedema*" OR "Post mastectomy Lymphedema*") AND ("Adrenal Cortex Hormone" OR "Corticosteroid*" OR "Corticoid" OR "Steroids" OR "Glucocorticoid*" OR "alclometasone dipropionate " OR "amcinonide " OR "Beclomethasone " OR "Betamethasone " OR "Budesonide " OR "ciclesonide " OR "Clobetasol " OR "clobetasone butyrate " OR "clocortolone " OR "Desoximetasone " OR "Dexamethasone " OR "dichlorisone acetate " OR "diflorasone " OR "Diflucortolone " OR "difluprednate " OR "drocinonide phosphate potassium " OR "Flumethasone " OR "Fluocinolone Acetonide " OR "Fluocinonide " OR "fluocortin butyl ester " OR "Fluocortolone " OR "Fluorometholone " OR "fluperolone acetate " OR "fluprednidene acetate " OR "Fluprednisolone " OR "Flurandrenolone " OR "Fluticasone-Salmeterol Drug Combination " OR "FX006 " OR "halometasone " OR "medrysone " OR "Melengestrol Acetate " OR "Methylprednisolone " OR "Paramethasone " OR "prednicarbate " OR "Prednisolone " OR "Prednisone " OR "rimexolone " OR "terofenamate " OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug Combination " OR "Triamcinolone " OR "Mometasone" OR "Cortisone" OR "Cortone") AND ("Radiodermatiti*" OR Dermatiti*))

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(("Breast Neoplasm" OR "Breast Tumor*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma*" OR "Human Mammary Neoplasm*" OR "Breast Carcinoma*" OR "Postmastectomy Lymphedema*" OR "Post mastectomy Lymphedema*") AND ("Adrenal Cortex Hormone" OR "Corticosteroid*" OR "Corticoid" OR "Steroids" OR "Glucocorticoid*" OR "alclometasone dipropionate " OR "amcinonide " OR "Beclomethasone " OR "Betamethasone " OR "Budesonide " OR "ciclesonide " OR "Clobetasol

" OR "clobetasone butyrate " OR "clocortolone " OR "Desoximetasone " OR "Dexamethasone " OR "dichlorisone acetate " OR "diflorasone " OR "Diflucortolone " OR "difluprednate " OR "drocinonide phosphate potassium " OR "Flumethasone " OR "Fluocinolone Acetonide " OR "Fluocinonide " OR "fluocortin butyl ester " OR "Fluocortolone " OR "Fluorometholone " OR "fluperolone acetate " OR "fluprednidene acetate " OR "Fluprednisolone " OR "Flurandrenolone " OR "Fluticasone-Salmeterol Drug Combination " OR "FX006 " OR "halometasone " OR "medrysone " OR "Melengestrol Acetate " OR "Methylprednisolone " OR "Paramethasone " OR "prednicarbate " OR "Prednisolone " OR "Prednisone " OR "rimexolone " OR "terofenamate " OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug Combination " OR "Triamcinolone " OR "Mometasone" OR "Cortisone" OR "Cortone") AND ("Radiodermatiti*" OR Dermatiti*)

EMBASE OVID

("Breast Neoplasm".tw. OR "Breast Tumor*".tw. OR "Breast Cancer".tw. OR "Mammary Cancer*".tw. OR "Malignant Neoplasm of Breast".tw. OR "Breast Malignant Neoplasm*".tw. OR "Malignant Tumor of Breast".tw. OR "Breast Malignant Tumor*".tw. OR "Cancer of Breast".tw. OR "Cancer of the Breast".tw. OR "Human Mammary Carcinoma*".tw. OR "Human Mammary Neoplasm*".tw. OR "Breast Carcinoma*".tw. OR "Postmastectomy Lymphedema*".tw. OR "Post mastectomy Lymphedema*".tw. OR "Adrenal Cortex Hormone".tw. OR Corticosteroid*.tw. OR Corticoid.tw. OR Steroids.tw. OR Glucocorticoid*.tw.) AND ("alclometasone dipropionate".tw. OR amcinonide.tw. OR Beclomethasone.tw. OR Betamethasone.tw. OR Budesonide.tw. OR ciclesonide.tw. OR Clobetasol.tw. OR "clobetasone butyrate".tw. OR clocortolone.tw. OR Desoximetasone.tw. OR Dexamethasone.tw. OR "dichlorisone acetate".tw. OR diflorasone.tw. OR Diflucortolone.tw. OR difluprednate.tw. OR "drocinonide phosphate potassium".tw. OR Flumethasone.tw. OR "Fluocinolone Acetonide".tw. OR Fluocinonide.tw. OR "fluocortin butyl ester".tw. OR Fluocortolone.tw. OR Fluorometholone.tw. OR "fluperolone acetate".tw. OR "fluprednidene acetate".tw. OR Fluprednisolone.tw. OR Flurandrenolone.tw. OR "Fluticasone-Salmeterol Drug Combination".tw. OR FX006.tw. OR halometasone.tw. OR medrysone.tw. OR "Melengestrol Acetate".tw. OR Methylprednisolone.tw. OR Paramethasone.tw. OR prednicarbate.tw. OR Prednisolone.tw. OR Prednisone.tw. OR rimexolone.tw. OR terofenamate.tw. OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug Combination".tw. OR Triamcinolone.tw. OR Mometasone.tw. OR Cortisone.tw. OR Cortone.tw.) AND (Radiodermatiti*.tw. OR Dermatiti*.tw.)) OR (("Breast Neoplasm".tw. OR "Breast Tumor*".kf. OR "Breast Cancer".kf. OR "Mammary Cancer*".kf. OR "Malignant Neoplasm of Breast".kf. OR "Breast Malignant Neoplasm*".kf. OR "Malignant Tumor of Breast".kf. OR "Breast Malignant Tumor*".kf. OR "Cancer of Breast".kf. OR "Cancer of the Breast".kf. OR "Human Mammary Carcinoma*".kf. OR "Human Mammary Neoplasm*".kf. OR "Breast Carcinoma*".kf. OR "Postmastectomy Lymphedema*".kf. OR "Post mastectomy Lymphedema*".kf. OR "Adrenal Cortex Hormone".kf. OR Corticosteroid*.kf. OR Corticoid.kf. OR Steroids.kf. OR Glucocorticoid*.tw.) AND ("alclometasone dipropionate".kf. OR amcinonide.kf. OR Beclomethasone.kf. OR Betamethasone.kf. OR Budesonide.kf. OR

ciclesonide.kf.OR Clobetasol.kf.OR "clobetasone butyrate".kf.OR
 clocortolone.kf.OR Desoximetasone.kf.OR Dexamethasone.kf.OR
 "dichlorisone acetate".kf.OR diflorasone.kf.OR Diflucortolone.kf.OR
 difluprednate.kf.OR "drocinonide phosphate potassium".kf.OR
 Flumethasone.kf.OR "Fluocinolone Acetonide".kf.OR Fluocinonide.kf.OR
 "fluocortin butyl ester".kf.OR Fluocortolone.kf.OR Fluorometholone.kf.OR
 "fluperolone acetate".kf.OR "fluprednidene acetate".kf.OR
 Fluprednisolone.kf.OR Flurandrenolone.kf.OR "Fluticasone-Salmeterol Drug
 Combination".kf.OR FX006.kf.OR halometasone.kf.OR medrysone.kf.OR
 "Melengestrol Acetate".kf.OR Methylprednisolone.kf.OR
 Paramethasone.kf.OR prednicarbate.kf.OR Prednisolone.kf.OR
 Prednisone.kf.OR rimexolone.kf.OR terofenamate.kf.OR "Tobramycin,
 Dexamethasone Drug Combination".kf.OR Triamcinolone.kf.OR
 Mometasone.kf.OR Cortisone.kf.OR Cortone.tw.) AND
 (Radiodermatiti*.kf.OR Dermatiti*.kf.))

EMBASE ELSEVIER

("Breast Neoplasm":ti,ab,kw OR "Breast Tumor*":ti,ab,kw OR "Breast
 Cancer":ti,ab,kw OR "Mammary Cancer*":ti,ab,kw OR "Malignant Neoplasm
 of Breast":ti,ab,kw OR "Breast Malignant Neoplasm*":ti,ab,kw OR "Malignant
 Tumor of Breast":ti,ab,kw OR "Breast Malignant Tumor*":ti,ab,kw OR
 "Cancer of Breast":ti,ab,kw OR "Cancer of the Breast":ti,ab,kw OR "Human
 Mammary Carcinoma*":ti,ab,kw OR "Human Mammary Neoplasm*":ti,ab,kw
 OR "Breast Carcinoma*":ti,ab,kw OR "Postmastectomy
 Lymphedema*":ti,ab,kw OR "Post mastectomy Lymphedema*":ti,ab,kw OR
 "Adrenal Cortex Hormone":ti,ab,kw OR Corticosteroid*:ti,ab,kw OR
 Corticoid:ti,ab,kw OR Steroids:ti,ab,kw OR Glucocorticoid*:ti,ab,kw) AND
 ("alclometasone dipropionate":ti,ab,kw OR amcinonide:ti,ab,kw OR
 Beclomethasone:ti,ab,kw OR Betamethasone:ti,ab,kw OR
 Budesonide:ti,ab,kw OR ciclesonide:ti,ab,kw OR Clobetasol:ti,ab,kw OR
 "clobetasone butyrate":ti,ab,kw OR clocortolone:ti,ab,kw OR
 Desoximetasone:ti,ab,kw OR Dexamethasone:ti,ab,kw OR "dichlorisone
 acetate":ti,ab,kw OR diflorasone:ti,ab,kw OR Diflucortolone:ti,ab,kw OR
 difluprednate:ti,ab,kw OR "drocinonide phosphate potassium":ti,ab,kw OR
 Flumethasone:ti,ab,kw OR "Fluocinolone Acetonide":ti,ab,kw OR
 Fluocinonide:ti,ab,kw OR "fluocortin butyl ester":ti,ab,kw OR
 Fluocortolone:ti,ab,kw OR Fluorometholone:ti,ab,kw OR "fluperolone
 acetate":ti,ab,kw OR "fluprednidene acetate":ti,ab,kw OR
 Fluprednisolone:ti,ab,kw OR Flurandrenolone:ti,ab,kw OR "Fluticasone-
 Salmeterol Drug Combination":ti,ab,kw OR FX006:ti,ab,kw OR
 halometasone:ti,ab,kw OR medrysone:ti,ab,kw OR "Melengestrol
 Acetate":ti,ab,kw OR Methylprednisolone:ti,ab,kw OR
 Paramethasone:ti,ab,kw OR prednicarbate:ti,ab,kw OR
 Prednisolone:ti,ab,kw OR Prednisone:ti,ab,kw OR rimexolone:ti,ab,kw OR
 terofenamate:ti,ab,kw OR "Tobramycin, Dexamethasone Drug
 Combination":ti,ab,kw OR Triamcinolone:ti,ab,kw Mometasone:ti,ab OR
 Cortisone:ti,ab OR Cortone:ti,ab OR Mometasone:kw OR Cortisone:kw OR
 Cortone:kw) AND (Radiodermatiti*:ti,ab OR Dermatiti*:ti,ab)

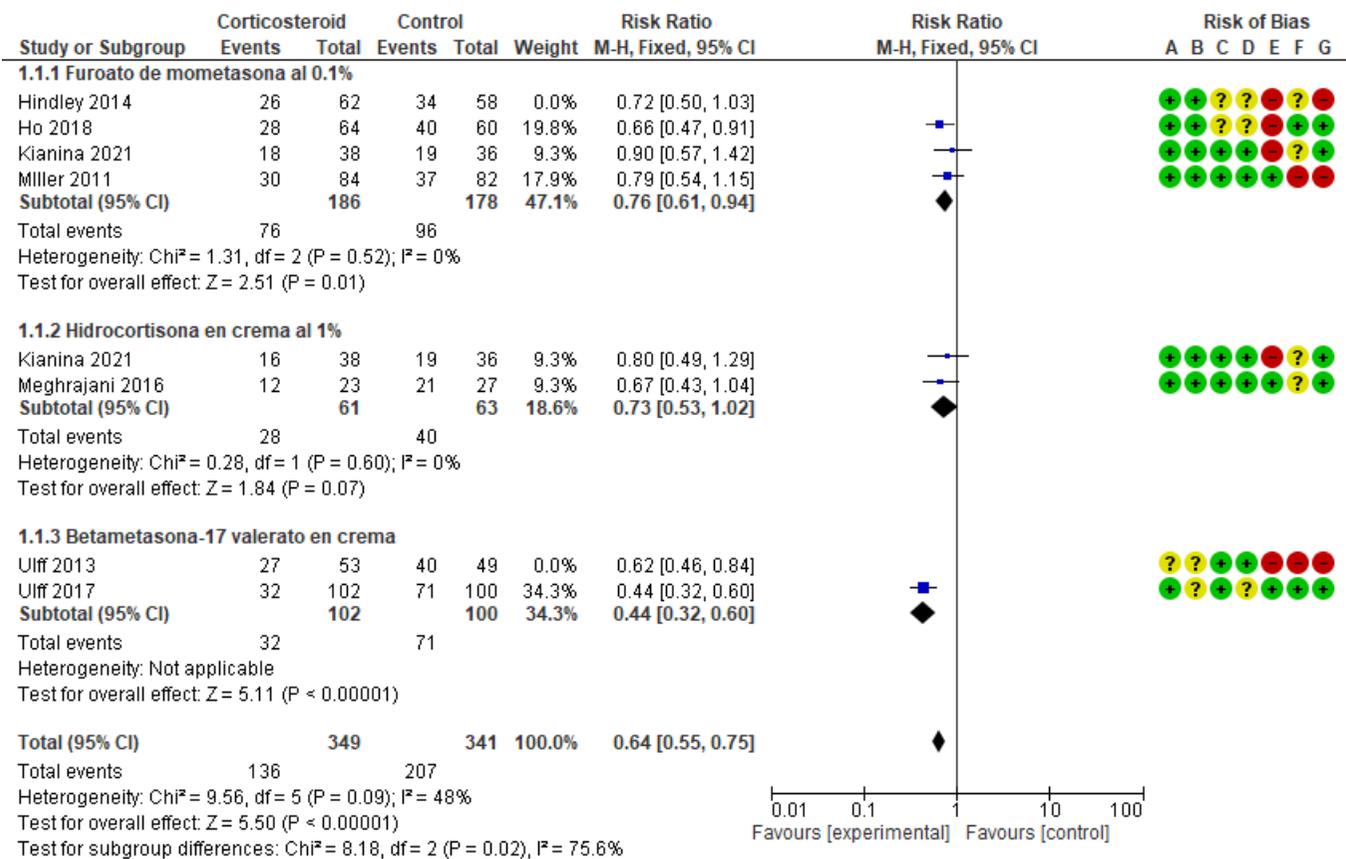
Anexo 2. Motivos de exclusión de estudios en fase de texto completo.

Estudio	Motivo de Exclusión
(Erridge et al., 2016)	Diseño de estudio incorrecto.
(Glees et al., 1979)	Comparador incorrecto (no se usa placebo).
(Neben-Wittich et al., 2011)	Objetivo incorrecto. No evalúa eficacia del corticoide respecto al placebo.
(Olm-Shipman et al., 2016)	Tipo de publicación incorrecto, es resumen de congreso.
(Ryan Wolf et al., 2020)	Intervención incorrecta.
(Schmuth et al., 2002)	Comparador incorrecto (usa un comparador activo en lugar de placebo).
(Sio et al., 2013)	Tipo de publicación incorrecto, es resumen de congreso.
(Sio et al., 2016)	Objetivo incorrecto. Se centra en el análisis por cantidad de eventos y no en los participantes.
(Ulf et al., 2017)	Desenlace incorrecto.
(Uysal et al., 2020)	Diseño de estudio incorrecto.

Anexo 3. Análisis de RoB 2 detallado según dominio afectado en cada estudio.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boström 2001	+	+	+	+	+	?	-
Hindley 2014	+	+	?	?	-	?	-
Ho 2018	+	+	?	?	-	+	+
Kianina 2021	+	+	+	+	-	?	+
Meghrajani 2016	+	+	+	+	+	?	+
Miller 2011	+	+	+	+	+	-	-
Shaw 2015	+	?	-	-	+	?	+
Shukla 2006	?	-	-	-	+	?	-
Ulf 2013	?	?	+	+	-	-	-
Ulf 2017	+	?	+	?	+	+	+

Anexo 4. Análisis de sensibilidad excluyendo a estudios con más del 50% de dominios con alto o incierto riesgo de sesgo.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

