



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA POR RADIOTERAPIA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
2011-2013



PRESENTADA POR
HUMBERTO LIU BEJARANO

ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

LIMA – PERÚ

2018



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA POR RADIOTERAPIA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

2011-2013

TESIS

PARA OPTAR

EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

PRESENTADO POR

HUMBERTO LIU BEJARANO

ASESOR

DR. GABRIEL NIEZEN MATOS

LIMA, PERÚ

2018

JURADOS

Presidente: Humberto Poma Torres, doctor en Medicina

Miembro: Paul Alfaro Fernández, doctor en Medicina

Miembro: José Luis Pacheco de la Cruz, doctor en
Derecho

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor

A mi familia, por estar allí cuando la he necesitado, son mi refugio y un lugar en donde siempre puedo hallar paz interior

A mis padres, Elisa y Humberto, espero nunca decepcionarlos y estén orgullosos siempre de mi

A mi hermana Cynthia, por acompañarme en estos años, brindándome su ejemplo y fortaleza

A mi mamita Luz Angélica y papito Fabio, quienes me han criado, cuidado, siempre me han acompañado y están conmigo en los momentos difíciles de mi vida

A Rodrigo Espinoza, maestro de siempre y especialmente amigo

A Gezel Vásquez Jiménez, por su minuciosa revisión y corrección del contenido de la tesis

A Yhadira por acompañarme estos años y a mi hijo Humberto, por darme tantas alegrías

ÍNDICE

	Págs.
Portada	
Jurado	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice	
Resumen/Abstract	
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Bases teóricas	13
1.3 Definición de términos básico	85
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	87
2.1 Formulación de la hipótesis	87
2.2 Variables y su operacionalización	88
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	95
3.1 Tipo y diseño	95
3.2 Diseño muestral	95
3.3 Procedimientos de recolección de datos	97
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	101
3.5 Aspectos éticos	102
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	103
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	141
CONCLUSIONES	176
RECOMENDACIONES	176
FUENTES DE INFORMACIÓN	178

ANEXOS

1. Instrumentos de recolección de datos
2. Clasificación clínica y endoscópica
3. Estadística complementaria
4. Casos nuevos de cáncer registrados en el Inen 2006-2015

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue estudiar las características clínicas, endoscópicas y terapéuticas de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El estudio fue descriptivo, retrospectivo con un población de 588 pacientes con esta patología, en el periodo 2011-2013, de donde se seleccionaron 114 pacientes por muestreo probabilístico aleatorizado. Se usó la estadística descriptiva e inferencial para el análisis de las variables cualitativas y cuantitativas, para la comparación de medias de los datos cuantitativos se utilizó la prueba de Wilcoxon, la asociación entre la severidad y hallazgos endoscópicos se evaluó mediante el coeficiente de Spearman y gamma de Goodman-Kruskal.

La investigación encontró como resultados principales, un periodo de latencia de 439.96 días; severidad clínica grado 2 y 3 del 86.84%, la severidad endoscópica moderada en el 58.77%, el 7% de los pacientes presentaron úlceras, hubo asociación significativa entre severidad clínica con la severidad endoscópica y friabilidad, se usó el tratamiento de coagulación por argón plasma (APC) único o combinado en el 96% de los casos, la una mejoría de la puntuación de severidad clínica con APC fue del 1.7 al 0.48; el número de sesiones necesaria para la remisión fue de 1.53; la rectorragia postprocedimiento fue de 3%, se apreció una recurrencia clínica en el 7%.

Como conclusión la proctitis crónica hemorrágica fue una complicación importante de la radioterapia pélvica, con una historia natural característica, el tratamiento de argón plasma (APC) fue útil en el control de la enfermedad, los hallazgos endoscópicos tuvieron asociación con la severidad clínica y servirían para una mejor evaluación de esta patología.

Palabras clave: Proctitis, hemorrágica, radioterapia, APC, endoscopia, severidad, complicaciones, latencia

ABSTRACT

The objective of the study was to study the clinical, endoscopic and therapeutic characteristics of chronic hemorrhagic proctitis by radiotherapy in the National Institute of Neoplastic Diseases.

The study was descriptive, retrospective, with a population of 588 patients diagnosed with this disease in the period 2011-2013, from which 114 patients were selected by randomized probabilistic sampling. Descriptive and inferential statistics were used for the analysis of qualitative and quantitative variables, for comparison of means about quantitative data was used the Wilcoxon test, the association between severity and endoscopic findings was assessed using the Spearman and gamma coefficient of Goodman-Kruskal tests.

The research found as main results, a latency period of 439.96 days; clinical severity grade 2 and 3 of 86.84%, moderate endoscopic severity in 58.77%, 7% of patients had ulcers, there was a significant association between clinical severity with endoscopic severity and friability. Single or combined argon plasma coagulation (APC) treatment was used in 96% of cases, an improvement in the clinical severity score with APC was found from 1.7 to 0.48; The number of sessions required for remission was 1.53; post-procedural rectal bleeding was 3%, a clinical recurrence was observed in 7%.

As conclusion, chronic hemorrhagic radiation proctitis was an important complication of pelvic radiotherapy, with a characteristic natural history, the Argon plasma treatment (APC) was useful in disease control, endoscopic findings were associated with clinical severity and would serve to a better evaluation of this pathology.

Keywords: proctitis, hemorrhagic, radiotherapy, APC, endoscopy, severity, complications, latency

INTRODUCCIÓN

La radioterapia de la región pélvica, es un tratamiento común en pacientes con neoplasia de órganos intrapélvicos como próstata, endometrio y cérvix, siendo estas neoplasias de alta prevalencia en el Perú(1).

En el Perú, según la estadística de Globocan, el cáncer de cérvix (CCU), presentó una tasa de incidencia estandarizada de 37.1 casos por 100 000 mujeres; con una mortalidad 1646 pacientes por esta causa en ese año(2).

El indicador de años de vida saludable perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú, sitúa al cáncer de cuello uterino como la enfermedad de mayor cantidad de pérdidas con 44 924 años(3).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó que en los últimos años, se recibe al año en promedio 1600 casos nuevos de cáncer de cuello uterino, siendo los estadios II y III los predominantes(4).

El costo del tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia para los casos de CCU estadios IB, II y III tendría un costo de S/.10 490 soles por paciente, y la radioterapia paliativa de los casos estadio IV, de S/. 5882, sin incluir el costo de manejo de las complicaciones producto del tratamiento oncológico(5).

En el Perú, el “Plan Esperanza”, es un programa estatal que permite la cobertura financiera de los pacientes, sin recursos económicos, con diagnóstico de cáncer de próstata, colon, estómago, mama, cuello uterino, leucemias y linfomas(6).

En el 2010, la población femenina del Perú estuvo compuesta por 13 221 240 mujeres, considerando los 4101 casos nuevos de cáncer de cuello uterino; se demandó un gasto de S/. 41 370 888 soles en ese periodo(1).

Respecto al cáncer de próstata, el reporte de GLOBOCAN de 2008, estimó que ocurrieron en el Perú 4142 nuevos casos de cáncer de próstata, seguido de

estómago y pulmón; la tasa de incidencia cruda (TIC) fue 28.7 casos por cada 100 000 habitantes(7).

Una revisión de los casos diagnosticados de cáncer de próstata en el INEN, entre 1981 y 1985, reveló que el 5% correspondió a los estadios I y II; el 13% al estadio III, y el 76% al estadio IV(7)(8).

El costo promedio del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localizado, sometidos a prostatectomía radical con fines curativos, se estimó en S/. 5 357 soles; el costo promedio anual de la neoplasia localmente avanzada fue de S/. 10 300, y en la enfermedad avanzada entre S/. 31 000 y S/. 34 000 soles, sin incluir los costos del manejo de complicaciones del tratamiento oncológico(9).

Como se aprecia, la prevalencia en el Perú del cáncer de cérvix y próstata son predominantes en estadios avanzados, aumentando los costos del tratamiento en forma significativa, además de manejar las complicaciones del tratamiento ionizante, lo que encarecería el costo final del tratamiento.

Respecto a las complicaciones del tratamiento ionizante a nivel gastrointestinal, se reportan diarreas, hemorragia rectal, urgencia y tenesmo; con un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y sobrecargan los servicios de salud especializados, encareciendo significativamente el costo del tratamiento final del paciente(10).

De ellas la complicación más frecuente, es la proctitis crónica hemorrágica por radiación (PCRH), donde se forman vasos intramucosos aberrantes predominantemente en la mucosa rectal y colónica, producto de la hipoxia y otros factores inflamatorios, condicionando rectorragia recurrente, y por consiguiente frecuentes ingresos hospitalarios y transfusiones de sangre(11).

Diversos tratamientos médicos y ablativos dirigidos a la destrucción de las lesiones neovasculares han sido evaluados, los primeros incluyen enemas de corticoides, sucralfato, entre otros; con beneficios mínimos y los segundos incluyen el tratamiento tópico con formalina, la electrofulguración endoscópica con argón plasma (APC), entre otros(12).

En el INEN, la coagulación por argón plasma se utiliza desde hace más de una década, con éxito, en el tratamiento de diversas lesiones hemorrágicas del tracto digestivo incluyendo la proctitis crónica por radiación hemorrágica.

Este método de electrocoagulación sin contacto, utiliza una corriente de alta frecuencia transmitida a los tejidos por un gas ionizado de argón, la coagulación con este método es homogénea y poco profunda (0.5 a 1mm), reduciendo los riesgos de perforación(13).

La eficacia y seguridad de esta modalidad de tratamiento, ha sido evaluado solo en series de casos, donde fue exitoso en más del 95% de los pacientes tratados, incluso en los que ya habían fracasado en otras modalidades de tratamiento médico, en todos ellos la reducción del sangrado fue sostenido en el tiempo(14).

Excepcionalmente se reportan complicaciones a largo plazo, que incluyen tenesmo, diarreas persistentes, incontinencia, aparición de ulceraciones y estenosis rectales, atribuidas principalmente a la aplicación del APC en forma continua con la técnica "pincelado"(15).

Se carece de un estándar de oro debidamente validado, para el tratamiento de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, respecto a la modalidad por APC, en el mundo solo existen estudios heterogéneos sin una estandarización de la técnica endoscópica, parámetros de potencia del cauterio, y estos la mayoría de reporte de casos, lo que impide una generalización de resultados y la determinación de la real eficacia de esta técnica en esta patología(16).

Además no se cuenta con una definición estándar para la clasificación clínica y endoscópica con una adecuada correlación que permita guiar el tratamiento y comparar los estudios respecto a incidencia, tratamiento y efectividad del mismo.

En el Perú, no existen estudios que hayan reportado las características clínicas, hallazgos endoscópicos, modalidades terapéuticas usadas en el manejo de esta patología, además no hay ninguna guía clínica, basada en la evidencia, aprobada por el Ministerio de Salud.

Por ello el objetivo general del presente estudio fue describir las características clínicas, endoscópicas y terapéuticas de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en el Instituto nacional de enfermedades neoplásicas

Así mismo, los objetivos específicos fueron identificar las características generales de la población estudiada, definir la historia natural de la enfermedad, estudiar el tratamiento de esta patología, determinar los hallazgos endoscópicos asociados a la rectorragia de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia y detallar la recurrencia de la PCHR en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2011 al 2013.

La realización del presente estudio se justifica, debido a que permitirá la generación de conocimiento de la historia natural de esta patología en el Perú, la implementación de una guía clínica nacional para el manejo de esta patología y servirá de base para la generación de una clasificación endoscópica que tenga una alta correlación clínica para consiguiente estandarización del tratamiento óptimo de esta patología.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Sebastian et al., en 2004, realizaron un estudio de tipo prospectivo y diseño longitudinal, cuyo objetivo fue evaluar el láser de argón, se incluyó como población de estudio a cinco pacientes con sangrado rectal secundario a radioterapia, refractarios a la terapia médica, realizándose hasta 50 pulsos de APC por sesión. La investigación determinó que el sangrado se detuvo en cuatro pacientes después de dos sesiones y en el restante después de cuatro sesiones, y el trabajo concluyó que es un método eficaz(17).

En 1993, Taylor desarrolló un estudio de tipo prospectivo y diseño longitudinal, que incluyó como población a 14 pacientes con terapia de argón plasma coagulación, con el objeto investigar las características del tratamiento de APC, la investigación determinó una media de tres sesiones de APC por pacientes para el control del sangrado, el 71% requirieron terapia de mantenimiento, por telangiectasias recurrentes que se desarrollaron después de la terapia inicial. El intervalo medio entre sesiones de mantenimiento fue de siete meses, no se produjeron complicaciones inmediatas o tardías, concluyendo que el APC es una alternativa de tratamiento(18).

Kaassis, en 2000, condujo un estudio de tipo prospectivo y diseño transversal, con el objetivo de determinar las características del tratamiento de APC, que incluyó a 16 pacientes con proctitis crónica por radiación. El estudio determinó que el tiempo medio hasta la aparición de los síntomas después de la radioterapia fue de 15 meses, tres pacientes necesitaron transfusiones de sangre, una media de 3.7 sesiones de APC necesarias para aliviar la rectorragia, con una reducción en la puntuación de gravedad promedio de 2.4 a 0.6. Ninguno de los pacientes requirió transfusiones después del tratamiento, la tolerancia fue buena, sin complicaciones a largo plazo. Y el trabajo concluyó que es una modalidad de tratamiento eficaz (19).

En 2001, Tjandra desarrolló un estudio de tipo descriptivo, que incluyó a 11 pacientes, la metodología fue la revisión de la historia clínica, la investigación

determinó una mediana de dos sesiones de APC para el control de la rectorragia, el 83% de pacientes tuvieron una reducción significativa en la severidad y frecuencia del sangrado rectal. El número de aplicaciones se relacionó con la extensión de la proctitis, ninguno de los pacientes experimentó efectos secundarios significativos o complicaciones. El autor concluyó que es una alternativa viable de tratamiento(20).

Serna Higuera et al., en 2004, realizaron un estudio de tipo descriptivo en 10 pacientes , para lo cual emplearon la metodología del tratamiento con APC, la investigación determinó que en todos se evidenció la desaparición del sangrado rectal, el número medio de sesiones de tratamiento para detener los síntomas fue de 1.7; el seguimiento medio fue de 31.1 meses, en un caso se observó una recurrencia del sangrado rectal, lo que requirió dos sesiones adicionales. Llegando a la conclusión que es un tratamiento válido para esta patología(21).

En 2006, Jan Dees realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo con 50 pacientes que presentaron sangrado rectal por PCHR, con el objetivo de evaluar con el tratamiento con APC, las sesiones de tratamiento se llevaron a cabo en intervalos de tres semanas. La investigación determinó que el 98% de pacientes el tratamiento llevó a la remisión clínica y endoscópica después de una mediana de tres sesiones. No se encontraron efectos secundarios, ni complicaciones. El autor concluyó que el APC es útil en el manejo del sangrado rectal para esta patología(22).

Rolando Martínez et al., en el 2008, condujeron un estudio tipo prospectivo, longitudinal, incluyendo a 20 pacientes por proctitis por radiación hemorrágica , con el objeto de probar el APC para controlar la rectorragia, el estudio encontró que el número promedio de sesiones fue de tres y todos los casos refirieron mejoría evidente desde la primera sesión, además hubo una disminución importante de las telangiectasias durante el seguimiento endoscópico y no se presentaron complicaciones mayores luego del procedimiento. El artículo concluyó la eficacia de la terapia con APC en el control de esta patología(23).

En 2009, Karamanolis G, realizó un tipo estudio descriptivo, longitudinal, con el objetivo de probar el tratamiento del apc para , diversos grados de proctitis por

radioterapia, encontrando que el 100% de los pacientes con proctitis leve y el 79% de los pacientes con enfermedad severa por radioterapia fueron tratados con éxito mediante el tratamiento por APC. Durante el seguimiento con una media de 17.9 meses, el 89.5% de ellos se mantuvieron en remisión clínica en ese periodo. La recurrencia fue mayor en aquellos que usaron anticoagulantes o aspirina ($p=0.02$). El artículo concluyó que se demostraba el beneficio del APC en el control de esta enfermedad(24).

Sait, en el 2013, condujo un estudio tipo prospectivo y diseño longitudinal, en el que evaluó a 21 pacientes por PCHR, con el objetivo de evaluar el tratamiento de APC, en el tratamiento de sangrado por PCHR. Encontrando que inicio de la sintomatología fue en promedio de 13.2 meses luego de finalizado el tratamiento, y una media de tres sesiones de APC por paciente fueron necesarias para el control de la rectorragia, la respuesta al tratamiento APC fue exitosa en 18 pacientes, sin presentarse complicaciones graves relacionadas con el tratamiento. El artículo concluyó que la utilidad del APC en el manejo de esta patología(25).

En 2014, Eduardo Hortelano desarrolló un estudio tipo prospectivo y diseño longitudinal, incluyendo a 30 pacientes con cáncer de próstata que presentaron PCHR, con un tiempo de seguimiento de 14.5 meses. Los hallazgos encontraron una mediana de tres sesiones de APC por paciente, la respuesta completa del sangrado rectal fue logrado en 23 pacientes (77%), respuesta parcial en cinco (16%) y refractario en dos (6%). Ningún paciente requirió transfusión luego de la terapia. Dos pacientes desarrollaron ulceración rectal e incontinencia rectal grado 2. El autor concluyó que el APC es útil en el manejo de esta patología como terapia única.(26)

En 2010, Swan et al. condujeron un estudio de tipo prospectivo y diseño longitudinal, no comparativo, incluyendo a 50 pacientes con PCHR, con un seguimiento medio de 20.6 meses. La investigación determinó que el número medio de tratamientos de APC fue de 1.36; el 68% de los pacientes fueron tratados con éxito después de una sesión y el 96% después de dos sesiones. El 34% de los pacientes experimentaron complicaciones a corto plazo

autolimitadas; un paciente experimentó una complicación a largo plazo. El estudio concluyó que el APC es útil en patología como terapia única(27).

Vuong et al., en 2011, desarrollaron una investigación de tipo comparativa y prospectiva, incluyendo a dos cohortes con diagnóstico de PCHR con el objeto de probar el uso tópico intrarectal de Botox-A en esta patología. Sus hallazgos mostraron que existieron beneficios a dosis de 100U en comparación con los pacientes de control ($p=0.0096$) y la dosis de 150U fue la dosis máxima tolerada. A dosis de 100U, un paciente informó el estreñimiento de tres días de duración, y respondió bien a los laxantes, en el grupo de 150U, dos pacientes desarrollaron estreñimiento grave que requirieron ingreso a urgencias, llegaron a la conclusión a pasar de su eficacia se requieren mas estudios(28).

En 2000, Huangm et al. realizaron un estudio de tipo comparativo, prospectivo, con el objetivo de probar diversos tipos dosis de radioterapia parametrial en la generación de PCRH; con la metodología de aplicar tratamiento sin refuerzo parametrial (NPMB), bajo refuerzo parametrial (LPMB), y alto refuerzo parametrial (HPMB) . Los hallazgos luego de tres años de seguimiento, fue una incidencia de proctitis del 12.34, y 51% respectivamente y determinó que el único factor pronóstico independiente en el análisis multivariante de la presentación de proctitis de grado 2 al 4 por radioterapia, fue la dosis de radioterapia parametrial externa. El estudio concluyó que la disminución de las dosis de radioterapia externa puede disminuir las complicaciones rectales(29).

Siu et al., en el 2006, desarrollaron un estudio tipo descriptivo, prospectivo, con el objetivo de probar el uso de formalina para el tratamiento de la proctitis por radiación refractaria a otros tratamiento médicos, la investigación determinó una mediana del número de sesiones de formalina de dos, la investigación tuvo una media de seguimiento de 15.3 meses. El nivel medio de hemoglobina después del tratamiento formalina fue de 10.4 ± 2.2 g/dl, lo que era significativamente más alto ($p=0.007$) que el grupo control, ningún paciente desarrolló complicaciones, el estudio concluyó que el tratamiento fue eficaz en diez pacientes (90.9%), cuatro con el cese completo de la hemorragia y seis pacientes tuvieron una mejoría parcial de los síntomas(30).

En 2006, Vyas et al. condujeron un estudio tipo descriptivo, no comparativo, donde se incluyó a 30 pacientes diagnosticados de proctitis por radiación hemorrágica, con el objetivo de probar la aplicación endoluminal de formalina al 4%, siendo el periodo de seguimiento de 18.1 meses. La investigación determinó que el 63.3% de los pacientes tuvieron una respuesta completa a la aplicación de formalina, mientras que el 23.3% tuvieron una respuesta parcial, y presentaron el 13.3% de fracasos. No se observó ninguna complicación relacionada con el procedimiento, y el trabajo concluyó que la aplicación local de la formalina fue una modalidad de tratamiento ambulatorio simple, seguro, barato y bastante eficaz para la proctitis por radioterapia(31).

Sahakitrunguang et al., en el 2011, realizaron un estudio de tipo prospectivo, incluyendo con 12 pacientes con diagnóstico de proctitis por radiación hemorrágica. La metodología fue mediante la prescripción por un período de una semana antibióticos orales, así como una irrigación rectal diaria con agua del grifo. Siendo la mediana de duración de la hemorragia rectal antes del tratamiento fue de ocho meses. El estudio determinó que hubo una mejoría significativa en el sangrado rectal, asociado a una disminución en la frecuencia de las deposiciones, urgencia y diarrea, asimismo no se presentaron complicaciones, concluyendo que este esquema de tratamiento médico fue efectivo(32).

En 2002, Luna et al. efectuaron un estudio de tipo descriptivo que incluyó a 20 pacientes que fracasaron con la administración rectal de esteroides tópicos y/o mesalazina, la metodología fue en tratarlos con 500 ml de formalina al 4%, administrado en enemas de 50 ml. La mediana de seguimiento fue de 20 meses. El estudio determinó que la hemorragia cesó después de la instilación en 17 pacientes, tres pacientes requirieron una segunda sesión, el éxito global fue del 90%. Cinco pacientes presentaron dolor pélvico moderado después de la instilación y uno presentó necrosis rectosigmoidea. El estudio concluyó que era un tratamiento eficaz, pero con complicaciones asociadas(33).

Jones et al., en 2006, realizaron un estudio que incluyó a diez pacientes con proctitis por radiación, con la metodología del tratamiento con oxígeno hiperbárico (OTHB), con un período medio de seguimiento de 25 meses. Antes

del tratamiento, tres pacientes tuvieron toxicidad de grado 3 y siete toxicidad de grado 2, asociados a síntomas de dolor rectal y/o diarrea. El estudio determinó que el sangrado rectal se detuvo por completo en cuatro de los nueve pacientes sintomáticos y mejoraron en los otros tres, el dolor rectal remitió en tres de los cinco pacientes sintomáticos, la diarrea remitió en uno de los cinco pacientes y mejoró en otros tres, los autores concluyeron que este tratamiento fue eficaz para la hemorragia y otros síntomas asociados(34).

Hille et al. ,en 2005, efectuaron un ensayo clínico aleatorizado, que incluyó como población a 100 pacientes que se sometieron a radioterapia, con el objetivo de probar el tratamiento de supositorios con misoprostol. El estudio determinó, que no existieron diferencias significativas en la incidencia de proctitis, 76% de los pacientes en cada grupo tenía toxicidad grado 1, la toxicidad de grado 2 se presentó en el 26% en el grupo placebo y 36% en el grupo de misoprostol. El estudio concluyó que el misoprostol no disminuyó la incidencia y la gravedad de la proctitis aguda inducida por la radiación, y por el contrario aumentó la incidencia de hemorragia aguda(35).

En 2008, Kim et al. realizaron un estudio del tipo cohortes con el uso de enemas de rebampide, a pacientes diagnosticados de PCHR, como tratamiento inicial o de rescate, la metodología fue la aplicación de 150 mg, dos veces al día durante 4 semanas. El estudio determinó que la puntuación media de sangrado mejoró de 2.67 a 0.53. Otros síntomas también mejoraron como el dolor de 0.40 a 0.13, tenesmo de 0.40 a 0.20, y la frecuencia de las deposiciones de 0.27 a 0.13. Endoscópicamente se apreció una mejoría en las puntuaciones de telangiectasias de 2.13 a 0.80, sangrado espontáneo de 1.80 a 0.27, y friabilidad de la mucosa rectal de 1.33 a 0.20, sin efectos secundarios en los pacientes. Los autores concluyeron que el tratamiento tuvo eficacia clínica y endoscópica de las lesiones (36).

Venkitaraman et al., en 2008, ejecutó una investigación que incluyó a 40 pacientes, usando como metodología el uso de pentoxifilina por seis meses de tratamiento, en comparación con medidas de soporte para el tratamiento del sangrado rectal inducida por radiación. El estudio concluyó que no pudo demostrar una ventaja estadísticamente significativa, sin embargo, un beneficio no se puede excluir(37).

Singh et al., en 2006, desarrollaron una investigación prospectiva, comparativa, en 18 pacientes que recibieron un gramo de suspensión de amifostina intrarrectal, otro grupo de 12 pacientes recibieron dos gramos de amifostina. Todos fueron tratados con radioterapia conformada tridimensional. La suspensión se mantuvo durante el tratamiento intrarrectal y fue expulsado después del tratamiento. Se determinó que siete semanas después del inicio de la terapia de radiación, la incidencia de toxicidad grado 2 fue del 33% en el primer grupo en comparación con ninguno en el segundo grupo ($p < 0.06$). Este estudio concluyó una mayor radioprotección rectal de los efectos agudos con dos gramos de amifostina(38).

En 1998, Kasapidis et al. efectuaron una investigación que incluyó a pacientes con diagnóstico de proctitis por radiación hemorrágica, con el objetivo de evaluar el tratamiento de mesalazina 500 mg dos veces al día, asociados a suspensión de sucralfato una vez al día, durante al menos seis meses. La investigación determinó una mejoría de los parámetros endoscópicos de la mucosa rectal, en el 89% de los pacientes. La hemorragia cesó en el 78% de ellos, el valor medio de hemoglobina sérica aumentó de 9.8 gr/dl a 12.2 gr/dl después de la terapia, no se encontraron efectos adversos durante el tratamiento. El estudio concluyó en eficacia significativa clínica y endoscópica del tratamiento médico combinado (39).

Taylor et al., en 2000, realizaron un estudio de tipo prospectivo, descriptivo, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de la terapia endoscópica con láser KTP (potassium-titanyl-phosphate), se incluyó a 13 pacientes con proctitis hemorrágica por radioterapia. La mediana de seguimiento fue de 15 meses, se realizaron un promedio de dos sesiones láser por paciente. El estudio determinó que diez pacientes reportaron cese del sangrado, dos pacientes continuaron sangrado al menos una vez por semana, y solo uno tuvo una mejora mínima después de cuatro sesiones. Ninguno requirió transfusiones, además no se presentaron otras complicaciones a corto y largo plazo. El estudio concluyó que el tratamiento láser fue eficaz(40).

En 2011, Seo et al. desarrollaron una investigación de tipo prospectiva, longitudinal, con el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia combinada de

mesalazina oral y tópica en 23 pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radiación. La investigación determinó que la puntuación media de sangrado disminuyó significativamente de 2.10 a 1.70; pero no se apreció mejoría significativa respecto al dolor, tenesmo, o la frecuencia de las deposiciones. Endoscópicamente se apreció una mejoría en la puntuación media de telangiectasia (1.80 a 1.45; $p=0.005$), y la puntuación de friabilidad de las lesiones vasculares (1.35 a 1.00; $p=0.005$). No hubo efectos secundarios en ninguno de los pacientes. El estudio concluyó que el tratamiento combinado es eficaz solo en el manejo del sangrado y no para otras sintomatologías asociadas(41).

Whan et al., en 2001, realizaron un estudio preliminar de tipo descriptivo, prospectivo, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la técnica de electrocoagulación monopolar con inmersión en agua (WIMC). El estudio determinó que una mediana de 2.7 sesiones de WIMC fue necesaria para un alivio completo de los síntomas. Todos los tratamientos endoscópicos fueron tolerados sin complicaciones. Durante el seguimiento, con mediana de 48.7 meses, se apreciaron dos resangrados. El autor concluyó que es una alternativa al tratamiento médico (42).

Talley et al., en 1997, efectuaron una investigación de tipo prospectiva comparativa, con el objetivo de determinar si los enemas tópicos de ácido butírico, pueden aliviar los síntomas y mejorar los hallazgos endoscópicos e histológicos en la proctitis por radioterapia. El estudio determinó que la puntuación mejoró en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento en comparación con el placebo, no siendo este cambio significativamente estadístico. La apariencia endoscópica no fue afectada por el tratamiento. Los hallazgos histológicos fueron anormales en el 82% de los pacientes que recibieron placebo, en comparación con el 55% de aquellos que recibieron enemas de ácido butírico, el estudio concluyó que no hay mejoría con este tratamiento y se requieren más estudios(43).

En 2009, Yuan et al. desarrollaron un estudio de tipo descriptivo, longitudinal, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del Qing Dai (índigo natural), en diez pacientes con PCHR, la metodología que se empleó fue el recibir vía oral una dosis de 1.5 gr por cinco días consecutivos, cada dos semanas durante dos cursos. Los pacientes fueron evaluados por un lapso de tres meses. La investigación determinó que seis pacientes mostraron una mejoría del sangrado rectal luego de un ciclo de terapia. Cuatro pacientes habían reducido sangrado después de dos ciclos de la terapia. Durante el período de seguimiento, un paciente experimentó sangrado rectal recurrente y se manejó con formalina tópica. No se observó toxicidad por el tratamiento. Los autores concluyeron que este tratamiento puede ser efectivo como terapia no ablativa(44).

1.2 Bases teóricas

Carcinogénesis y el ciclo celular

La proliferación celular en los tejidos es una función normal en los organismos, la disminución de esta propiedad o el aumento de la tasa de mortalidad celular impiden cualquier aumento excesivo. La replicación de la célula en dos células similares es impulsada por señales bioquímicas extrínsecas, y se producen una serie de fases reguladas por factores de crecimiento intrínsecos o extrínsecos. Algunos oncogenes y proteínas específicas para el ciclo celular se activan de forma sincrónica a lo largo del ciclo celular y luego se inactivan. El desarrollo del cáncer a nivel celular se denomina carcinogénesis, y es resultado de una combinación de mutaciones que afectan los eventos biológicos tales como la supervivencia, el control del crecimiento y la diferenciación celular(45).

Las células tumorales adquieren varias características fenotípicas durante el desarrollo del cáncer, estos cambios provocan la proliferación rápida e incontrolada de las células tumorales, así como su propagación e infiltración a los tejidos circundantes. Además, estas células pueden sobrevivir independientemente en microambientes específicos y tienen la capacidad de metástasis. Las células con capacidad proliferativa normalmente se detienen en

algunos puestos de control del ciclo celular, el más importante de ellos es el que se produce justo antes de la síntesis de ADN, y luego el que se produce justo antes de la mitosis. Estos períodos de descanso celular probablemente se producen debido a la disminución de la actividad de las quinasas dependientes de la ciclina y las proteínas supresoras de tumores(46).

Puesto que las células en estas fases del ciclo celular, sintetizan las proteínas bioquímicamente activas utilizadas en las siguientes fases. En los puestos de control celular, se reparan los defectos genéticos. Las células normales tienen mecanismos para detectar errores en la secuencia del ADN, un grupo de estos mecanismos de reparación reemplazan los nucleótidos dañados. Estos mecanismos aseguran que el material genético en cada una de las dos células hijas sea el mismo que la célula madre (46).

Una pequeña proporción de la población de células normales se compone de células inmortales (es decir, tienen la capacidad de división ilimitada). Estas células pueden renovarse a sí mismas sobre la base de las señales bioquímicas de otras partes del organismo. Estas también maduran y se diferencian en nuevas células que realizan las funciones requeridas del organismo. Sin embargo, la mayoría pierden sus habilidades de supervivencia(47).

El cáncer es un trastorno caracterizado por la proliferación continua de células, este evento ocurre cuando el aumento del número de células en proliferación excesiva no es equilibrado por la pérdida de células normales. Estas células invaden y dañan continuamente los órganos. Aunque las células cancerosas mueren más rápidamente que las células normales de las cuales se derivan, la formación de nueva células se produce tan rápidamente que las células cancerosas se acumulan. Este desequilibrio surge de tanto las anomalías genéticas de las células cancerosas y la incapacidad del organismo para reconocer y destruir estas células(48).

Radioterapia

Desarrollo del uso de la radiación en el tratamiento del cáncer

En 1895, el descubrimiento de la radiación ionizante por Wilhelm Roentgen cambió la medicina moderna. En 1896, Emil Grubbe, reconocido como el primer radioterapeuta del mundo, había hecho el primer intento de tratar el cáncer de mama con radioterapia y poco después, en 1897, Walsh describió los primeros pacientes con síntomas intestinales adversos inducidos por la radiación (49).

Claude Regaud, profesor del Instituto Radium de París, reconoció rápidamente que el tratamiento era mejor tolerado y más eficaz si se administraba lentamente con bajas dosis al día durante varias semanas. Esta técnica, conocida hoy en día como fraccionamiento sigue siendo hoy el principio fundamental en el tratamiento oncológico por radiación. Las primeras máquinas de rayos X tenían numerosas limitaciones y eran incapaces de producir haces de alta energía, de alta penetración tisular, lo que hacía difícil tratar los tumores pélvicos sin reacciones cutáneas excesivas (50).

La terapia posteriormente comenzó a depender de la colocación de fuentes radiactivas en las proximidades o incluso dentro del tumor, una técnica conocida hoy en día como braquiterapia. En muchos tumores pélvicos, en particular los cánceres cervicales y endometriales en mujeres, la braquiterapia se ha convertido en el siglo XXI en el pilar de los regímenes de tratamiento curativo(51).

El Instituto del Radium de Londres se inauguró en 1911 y el tratamiento intracavitario comenzó a gran escala, a principios de 1920, la combinación del tratamiento de rayos X externo y braquiterapia ya se había convertido en el estándar, con una supervivencia a los 5 años del 45% (50).

Posteriormente se han producido mejoras en la administración del tratamiento, primero con la introducción de la radioterapia de supervoltaje en 1940 y posteriormente con el acelerador lineal en los años sesenta. Los intentos de

radiosensibilización con agentes como el oxígeno hiperbárico en los años 70 y principios de los 80 fueron decepcionantes(52).

Radiobiología

La radiobiología en términos generales, es la ciencia que evalúa los efectos de la radiación en los organismos vivos en el campo de la radioterapia oncológica, otra definición es la ciencia que investiga las interacciones entre la radiación ionizante y los sistemas vivos, así como las consecuencias de estas interacciones(45).

Efectos celulares de la radiación

La radiación ionizante inyecta energía a un material o tejido a medida que pasa a través de él, como una bala microscópica, hasta que la radiación es detenida por el material debido a la propiedad de absorción. Además, la radiación rompe los enlaces moleculares en su trayectoria, cambiando la estructura molecular del mismo. Si el material consiste en largas cadenas moleculares, estas se rompen formando nuevos enlaces al azar. Las células vivas están constituidas comúnmente de moléculas de cadenas largas, y algunas de estas se pueden romper mediante la exposición de la célula a la radiación. Los fragmentos moleculares pueden enlazarse de diversas maneras, lo que resulta en nuevas moléculas. Estas pueden no funcionar como las originales (53).

De no ser reparadas, estas estructuras moleculares defectuosas se acumularán en la célula, cambiando el metabolismo celular; si la molécula defectuosa es de ADN, esta puede resultar en la formación de una célula neoplásica. Las células tienen ciertos mecanismos de reparación que pueden emplearse para este tipo de daños. Las células, en los organismos más desarrollados, pueden incluso comprobar sus moléculas una a una, y reconstruir estas moléculas. Sin embargo, la capacidad de reparación celular es limitada, y si se supera este límite, las moléculas dañadas comenzarán a acumularse y afectar las funciones vitales de supervivencia de la célula(53).

No existe una célula totalmente resistente a la radiación, las estructuras que forman la célula, tales como el núcleo y en particular los cromosomas que se

someten a la división celular, son más radioresistentes que el citoplasma de la célula. Uno de los efectos más prominentes de la radiación en el nivel celular es la supresión de la división celular. El crecimiento de las células que están expuestas a la radiación, en particular durante la división celular (mitosis), se interrumpe. La radiación ionizante puede causar, rotura y/o recombinación a nivel cromosómico, lo que da lugar a mutaciones y una eventual muerte celular, la radiación puede dañar o cambiar una pequeña parte de la molécula del ADN; este daño es reparado en la mayoría de los casos de forma completa, pero una reparación incompleta que no determina la muerte celular, puede ser causa de cáncer(54).

Si el daño es muy extenso, termina en la muerte celular, sin embargo, si el número de muertes celulares supera un cierto límite, ya sean células tumorales o no, se va a afectar al correcto funcionamiento del organismo y pueden acabar con este eventualmente (55).

Efectos directo e indirecto de la radiación en la célula

La radiación puede tener efectos directos e indirectos sobre las moléculas del ADN celular, como resultado de la absorción de energía a través del efecto fotoeléctrico y las interacciones de Compton. Si la energía absorbida es suficiente para eliminar electrones de la molécula, sus enlaces se rompen, lo que puede fragmentar una o ambas cadenas del ADN. Un filamento roto, puede ser reparado por la célula, mientras que dos hebras rotas, comúnmente dan como resultado la muerte celular(56).

El efecto directo de la radiación es por la ionización de moléculas en su camino, el efecto directo de la transferencia de la energía lineal de la radiación de baja intensidad es en gran parte insignificante (por ejemplo, en términos de daño en el ADN). Mientras que en altas dosis, como las que se usan en dosis radioterapéuticas, las moléculas utilizadas por los mecanismos de reparación del ADN se dañan, por lo que la reparación no es posible, la célula pierde su capacidad de dividirse, por lo que el ciclo celular se detiene, y posteriormente muere(56).

En ocasiones el ADN puede ser reparado y la célula entonces vuelve a entrar en el ciclo celular y continúa proliferando. Se estima que el 75% de los daños producidos en las macromoléculas celulares por la radiación se deben a su efecto directo. Por otro lado, el daño a las otras proteínas celulares después de la irradiación a dosis biológicamente relevantes, parece ser de una importancia relativamente menor respecto al ciclo celular y la supervivencia. El efecto indirecto de la radiación incluye la formación de radicales libres por transferencia de energía de la radiación a las moléculas del citoplasma, y el daño resultante es causada por las interacciones de estos radicales libres con el ADN(48).

Este fenómeno se produciría debido a la interacción de la radiación con las moléculas de agua de la célula, ya que el cuerpo humano es aproximadamente 70% de agua. Los radicales libres son eléctricamente átomos neutros que contienen electrones "libres" y por ello altamente electrofílicos y reactivos. Los radicales libres simples (H, OH) tienen una vida útil muy corta, y este lapso de tiempo es demasiado corto, para viajar desde el citoplasma al núcleo, donde se encuentra el ADN. Por otro lado, si el Hidrogeno se combina con O₂ y se transforma en un dióxido de hidrógeno (HO₂), un radical libre con una vida útil más larga, más potente y letal (57).

Otro radical libre como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), tiene una vida útil aún más larga, pero no se puede movilizar dentro de la célula y se oxida en el entorno de las células cerca de donde se formó, interfiriendo la nutrición de los tejidos o las células vecinas, condicionando también su muerte celular (57).

Las características del tejido diana

Existen factores que modifican los efectos biológicos de la radiación ionizante como las características de la radiación (energía, intensidad, contenido) y el objetivo (estructura de tejido irradiado, la edad, el género, la salud general de la persona expuesta a la radiación). Los tejidos tienen distintas radiosensibilidades, si estos se componen de células de alta división (por ejemplo, células en la médula ósea) son afectados más frecuentemente por la radiación, que las células de baja división (por ejemplo, conectivo y tejido

graso). Otros factores metabólicos tales como la concentración de oxígeno en el volumen tisular irradiado también son importantes(58).

Teoría “Target”

El porcentaje de ADN o células diana afectados por la radiación dependería de acontecimientos al azar, y no tendría relación directa con la dosis de radiación ionizante. Existen determinadas moléculas u objetivos críticos dentro de las células que necesitan ser afectados o inactivados por la radiación para matar la célula. Por lo tanto, no existe un umbral mínimo en el que se observan los efectos de la radiación. Cualquiera que sea la dosis de radiación recibida, siempre hay una posibilidad de que se afecte el ADN y/o las células para producir efectos nocivos. El fenómeno en el que los efectos de la radiación no dependen de la dosis que se conoce como el "efecto estocástico"(59).

Tipos de daño celular debido a la radiación

El daño letal se define como un daño irreversible, irreparable, que condiciona la muerte celular, resultado del efecto directo de la radiación, como la rotura de cadenas dobles en el ADN, particularmente en la radiación de alta LET (Linear energy transfer)(60).

Daños subletales (SLD): Es un daño que puede ser reparado en pocas horas en condiciones normales, a menos que se le aplique una dosis de radiación adicional (inducir más SLD). Esto ocurre generalmente debido a los efectos secundarios de la radiación como la rotura de una cadena simple en el ADN, efecto observado en la radiación de baja LET, el cual suele ser reparado(60).

Daños potencialmente letales: Estos se pueden reparar en función de los cambios en el entorno celular después de la exposición a la radiación. En condiciones normales, este tipo de daño es letal para las células que están expuestas a la radiación en estado de mitosis. Mientras este daño puede ser reparado en condiciones ambientales no óptimas después de la exposición a la radiación, porque la célula recibe la señal de que las condiciones no son

adecuadas para la mitosis. Entonces la célula entonces prefiere reparar este daño potencial en vez de iniciar la mitosis evitando su muerte(60).

Factores que afectan la curva de supervivencia de la célula

Ciclo celular humano: La duración de cada fase en el ciclo celular, se ha estimado de la siguiente forma; la fase “G1” entre 1.5 a 14 horas, la fase “S” entre seis a nueve horas, la fase “G2” entre una a cinco horas y la fase “M” de media a una hora. Las respuestas a la radiación varían según la fase celular en las que se encuentran en el momento de recibirla, siendo las más radiosensibles la “G2” y “M”, mientras las más radioresistentes son las fases “S” y “G1”(61).

LET (Linear energy transfer): La radiosensibilidad aumenta con la radiación de alta intensidad. La pendiente de la curva de fracción de la supervivencia (SF) es grande para la radiación de alta intensidad, mientras la pendiente de la curva SF es pequeña para la radiación de baja intensidad (62).

La reparación de daños subletales (SLDR): Estos son usualmente reparados de dos a seis 6 horas después de la administración de la radiación. La SLD no es fatal, pero la segunda dosis aumenta la radiosensibilidad. Pudiéndose convertirse en letal si hay un período de reparación insuficiente entre las dos fracciones de radiación. Las capacidades de reparación difieren entre los tejidos normales y tumores. La inhibición de la SLDR es la razón fundamental para el efecto aditivo de la quimiorradioterapia. La SLDR depende de la tasa de dosis, y es evidente entre dosis de 0.01 a 1 Gy / min (62).

La reparación del daño potencialmente letal (PLDR): Algunos daños que serían letales durante condiciones normales, pueden ser reparado incluso en condiciones subóptimas como la hipoxia. El primer gen de reparación del ADN humano en ser descubierto se encuentra en la cromosoma 18. La mitomicina C, que afecta selectivamente a las células tumorales hipóxicas, actúa a través de este gen e inhibe la PLDR (63).

Tasa de dosis: La supervivencia celular es mayor para una menor dosis de radiación administrada, esto se debe a la proliferación y la SLDR de las células vivas en buen estado durante la radioterapia. Este efecto es muy importante en las aplicaciones de braquiterapia. Mientras la tasa de dosis en la terapia externa es de 100 cGy/min. En la braquiterapia se pueden dar dosis bajas y altas en forma complementaria, considerando la reparación de los tejidos normales y repoblación celular para una mayor efectividad (63).

La oxigenación: El oxígeno soluble en los tejidos aumenta la estabilidad y la toxicidad de los radicales libres. El aumento en el efecto de la radiación después de la oxigenación de los tejidos, se define como la relación de la mejora de oxígeno (OER), el valor máximo de la OER es 3. Por tanto la oxigenación puede modificar el efecto indirecto de la radioterapia por medio de los radicales libres, sin embargo, el OER no juega ningún papel en el efecto directo de la radiación de alta LET(62).

Temperatura: La mayoría de las células son más sensibles a la radiación a altas temperaturas. Sin embargo, hay más aberraciones cromosómicas a bajas temperaturas (probablemente debido a la supresión de la reparación del ADN a estas temperaturas)(62).

Tejidos y órganos respuesta a la radiación

Si bien se pueden tomar medidas apropiadas para minimizar la exposición a la radiación a los tejidos sanos en aquellos pacientes que requieren terapia de radiación, un cierto grado de lesión de radiación a los tejidos sanos es siempre inevitable. Este es un problema particular en la pelvis, donde varios órganos son relativamente fijos y están estrechamente ubicados. Las células epiteliales, que recubren el lumen de las glándulas intestinales y forma ductos en otros órganos, son mitóticamente más activos que los fibroblastos, la células musculares lisas, las células de Schwann, las neuronas y las células endoteliales que forman, junto con los materiales de la matriz extracelular, el marco de soporte de los diversos órganos (64).

Por lo tanto, los efectos más dramáticos a corto plazo de la irradiación de cualquier órgano se pueden ver principalmente en el compartimiento epitelial. La pérdida celular es seguida rápidamente por cambios proliferativos y la capacidad de regeneración del epitelio, permite la recuperación a una morfología casi normal en la mayoría de los casos. Los efectos persistentes inducidos por la radiación sobre el tejido previamente sano, solo se ven a largo plazo. Estos incluyen la insuficiencia vascular, fibrosis, además nuevos tumores malignos pueden desarrollarse en los tejidos irradiados(65).

Clasificación de los efectos de la radiación sobre los tejidos y órganos

Efectos agudos: Los cambios en los tejidos y órganos se producen en los primeros seis meses, si la dosis de radiación es lo suficientemente alta, se supera la tolerancia del parénquima del órgano y se produce la muerte del mismo. Si la dosis es baja, el órgano sigue funcionando total o parcialmente, incluso en la presencia de daño parénquimal (66).

Efectos subagudos: Los cambios se producen entre los seis y 12 meses. Se observa degeneración secundaria del parénquima, que resulta en la disminución de la resistencia a la radiación(66).

Efectos crónicos: Los cambios se producen después de 12 meses. Se pueden producir carcinogénesis, mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas diversas (66).

Efectos Estocástico y Deterministas

Efecto Determinista: Los efectos agudos y subagudos de la radiación se conocen como efectos deterministas, las intensidades de estos efectos son directamente proporcionales a la dosis, teniendo una dosis umbral específica, existe una relación entre los efectos individuales y la dosis(67). Por ejemplo, si la dosis de radiación total del cuerpo es mayor a 5 Gy, se observa supresión de la médula ósea, pero esta supresión no se observa para una dosis menor de 5 Gy(67).

Efectos Estocásticos: Los efectos crónicos de la radiación se conocen como efectos estocásticos, estos son estadísticamente medibles. No existe una dosis umbral para estos efectos, tampoco existe una relación entre la dosis y los efectos individuales. La carcinogénesis, mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas son todos efectos estocásticos. Por ejemplo la incidencia de cáncer es de 250 casos por millón, por cada REM (Roentgen Equivalent Man) de radiación(67).

Clasificación de la sensibilidad tisular

La respuesta de un tejido a la radiación se determina por sus células precursoras, la clasificación de sensibilidad tisular de Rubin y Casarett cataloga los tejidos de acuerdo con la cinética de proliferación:

Los tejidos que están conformados por células vegetativas intermitóticas (VIM): Constituidas por células no diferenciadas, tienen un ciclo celular muy corto, los ejemplos incluyen las células madre intestinales, que tienen una corta vida, pero pueden reproducirse de forma continua. Estos son los tejidos más radiosensibles (68).

Los tejidos que están conformados por células diferenciadas intermitóticas (DIM): Constituidas por células con capacidad proliferativa parcial. Su actividad mitótica se detiene cuando llegan a ser maduros, por ejemplo las espermatogonias (68).

Los tejidos conectivos multipotenciales (MPC): Constituidas por células con tiempos de vida relativamente largos, estas células se dividen en intervalos irregulares, el ejemplo más destacado es el fibroblasto(68).

Los tejidos que están conformados por células postmitóticas reversibles (RPM): Estas células no se dividen en condiciones normales; sólo dividen si es necesario, estos tejidos se componen de células con una larga vida útil. Los ejemplos incluyen las células del parénquima del hígado, células pulmonares y las células renales(68).

Los tejidos que están conformados por células células postmitóticas fijas (FPM): Estas células no se dividen, estos tejidos se componen de células con tiempos de vida muy largo. Los ejemplos incluyen las células del sistema nervioso central, células musculares y eritrocitos. Estos son los tejidos más radioresistentes (68).

La respuesta tumoral a la radiación

El objetivo de la radioterapia es destruir el tejido tumoral, mientras se minimiza el daño a los tejidos circundantes normales. Por lo tanto, las radiosensibilidades del tumor y sus tejidos circundantes son consideraciones importantes a la hora de determinar el mejor tratamiento. Además, las células tumorales están constituidas de estructuras cromosómicas, y citoplasmáticas de variado tamaño. El principio de primum non nocere es siempre válido en la radioterapia. A la luz de este principio, varios conceptos se han desarrollado para destruir el tumor, al tiempo que se protege los tejidos sanos adyacentes en el campo de la radioterapia (69).

Índice terapéutico: Los tejidos normales pueden ser dañados por la dosis requerida para controlar el tumor, el índice terapéutico se define cómo la probabilidad de controlar el tumor (TCP), relacionada a la probabilidad de complicaciones del tejido sano (PNCT) para las diferentes dosis. Lograr el equilibrio óptimo entre TCP y PNCT es el objetivo básico de la radioterapia(69),(70).

La ventana terapéutica: Es el rango en el cual se puede utilizar un fármaco sin provocar efectos tóxicos o letales en el organismo vivo. La respuesta al tamaño de la dosis / fracción es diferente para el tejido tumoral que se divide rápidamente que para el tejido sano que se divide lentamente. La dosis/fracción pequeña protege más al tejido sano que al tumoral, aumentando la ventana terapéutica, mayor muerte celular tumoral y protección del tejido sano. Esta es la base del fraccionamiento utilizado en la clínica, donde se utilizan muchas fracciones pequeñas entregadas diariamente a lo largo de semanas, hasta alcanzar la dosis total. La evaluación de la dosis total sin considerar la dosis/fracción no tiene sentido y para poder comparar los diferentes

fraccionamientos se ha diseñado el concepto de dosis biológica equivalente(71).

Características de la radiación y su efecto biológico

El daño potencial a materiales biológicos causados por la radiación es directamente proporcional a la eficacia con la que se deposita la energía de radiación en el material. Las partículas como protones, neutrones y partículas alfa pierden su energía en distancias mucho más cortas en comparación de los rayos X y gamma con la misma energía. La radiación de alta LET (por ejemplo la radiación de partículas) transfiere más energía por unidad de longitud de material, la probabilidad de causar daños en el ADN en un corto período de tiempo es alta. Por lo tanto, una dosis de radiación de alta LET es más destructiva en comparación que la misma dosis en radiación de baja LET (por ejemplo la radiación electromagnética) (70).

Tipos de radioterapia según objetivo

Tipos de radioterapia de acuerdo a la intención terapéutica

La radioterapia curativa: Es la aplicación de radioterapia como tratamiento único con intención curativa (radioterapia curativa = radioterapia definitiva), se utiliza en casos de linfoma de Hodgkin en etapa temprana, cáncer nasofaríngeo, algunos cánceres de piel y cánceres tempranos de glotis, etc. (72).

La radioterapia paliativa: Este es el alivio de los síntomas del cáncer mediante la aplicación de dosis de radiación sin intención curativa. Se utiliza por ejemplo en casos metástasis cerebral, ósea y síndrome de vena cava superior (72).

La radioterapia profiláctica: Esta es la prevención de posibles metástasis o recurrencias mediante la aplicación de radioterapia. Dos ejemplos son la radioterapia de todo el cerebro para la leucemia linfoblástica aguda y el cáncer de pulmón de células pequeñas (72).

La irradiación de todo el cuerpo: Esta es la ablación de la médula ósea por la radiación, con el fin de suprimir el sistema inmune, erradicando conjuntamente las células leucémicas, y acondicionando un espacio libre para el trasplante de médula ósea(72).

Tipos de radioterapia de acuerdo al momento de la administración

La radioterapia adyuvante: La radioterapia se administra después de cualquier tipo de modalidad de tratamiento. Si se administra después de la cirugía se denomina radioterapia postoperatoria (73).

La radioterapia neoadyuvante: La radioterapia se administra antes de cualquier tipo de modalidad de tratamiento. Si se administra antes de la cirugía se denomina radioterapia preoperatoria(73).

Radioquimioterapia (CRT): La radioterapia administrada conjuntamente con quimioterapia (73).

Tipos de radioterapia según la modalidad

La radioterapia externa (teleterapia externa / radioterapia de haz): La radioterapia aplicada al cuerpo externamente utilizando una máquina de tratamiento que emite radiación externa al cuerpo (57).

La braquiterapia: La radioterapia se realiza mediante la colocación de fuentes de radiaciones temporales o permanentes en las cavidades corporales (57).

Radioterapia intraoperatoria (RIO): La radioterapia administrada en condiciones intraoperatorias, por lo general con haces de electrones o rayos X de baja energía. Se entrega en el lecho quirúrgico tumoral después de la resección del tumor primario, y generalmente requiere de radioterapia externa posteriormente (57).

La radioterapia estereotáctica (SRT): La radioterapia es entregada por varias vigas que se centran precisamente en un objetivo localizado en tres dimensiones. Un marco especial o una máscara termoplástica se utiliza para

los tumores del sistema nervioso central, mientras que un bastidor de metálico puede ser utilizado para los sitios extracraneales (57).

Radioterapia de conformación tridimensional (3D-CRT): Es una técnica de radioterapia donde se hace que la dosis por volumen se ajuste estrechamente al objetivo tumoral, a través del uso de los datos anatómicos en 3D adquiridos a través de modalidades como la TAC o RMN. El objetivo es aplicar la dosis máxima a la diana sin afectar estructuras vecinas, tanto como sea posible, con la ayuda de software y hardware altamente especializado (57).

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT): Es una forma altamente desarrollada de 3D-CRT. La IMRT proporciona una distribución de dosis altamente específica en el objetivo. Esto se logra mediante el uso de segmentos, ya sean estáticos o dinámicos, dirigiendo la entrega de la isodosis de la radiación mediante la modulación de la intensidad de cada subsegmento (74).

Radioterapia guiada por imagen (IGRT): Es una técnica de tratamiento de radioterapia externa que permite captar las imágenes del tumor en tiempo real, justo antes del tratamiento, lo que permite incrementar la precisión en la administración de la radioterapia (57),(75).

Este tipo de tratamiento se administra incluso en aquellas patologías donde, debido a la movilidad del órgano o tumor, existe la posibilidad de comprometer las estructuras y órganos sanos próximos al tumor que se va a tratar. Este se puede realizar con diferentes sistemas como la tomoterapia y radiocirugía robótica(74).

Tomoterapia: Hay dos clases serial y helicoidal. En la primera se utiliza un sistema colimador especial llamado MiMIC (multivane intensity modulating collimator) que está montado en un pórtico clásico de tomografía. La mesa también tiene un dispositivo especial llamado “grúa” que permite que sea desplazado con alta precisión. La IMRT se realiza a continuación en varios arcos (75).

La modalidad helicoidal, por el contrario, utiliza una máquina de tomoterapia dedicada, esta se compone de un acelerador lineal de 6 MV montado en un Tomógrafo, y se realiza con movimientos en espiral similares a los del TAC helicoidal. Tanto las simulaciones y la IMRT se llevan a cabo dentro de la misma máquina (74).

CyberKnife® (radiocirugía robótica): Es un tipo de técnica de radiocirugía SRT, proporciona tratamiento sin márgenes libres de tumor en sitios craneales y extracraneales, y utiliza un acelerador lineal 6 MV montado en un brazo así como una mesa robótica (76).

Cyberknife tiene la capacidad de realizar todo tipo de técnicas de radioterapia avanzada, incluyendo la IMRT, IGRT, la radioterapia de respiración sincronizada, la radioterapia de seguimiento del tumor, y radioterapia SRS (Stereotactic Radiosurgery) (74).

Terapia por captura de neutrones de Boro: Un compuesto de boro es absorbido selectivamente por las células tumorales del cerebro del paciente. Los tejidos tumorales que absorbieron el boro se irradiarán a continuación con neutrones lentos. Los átomos de Boro reaccionan con estos neutrones para generar radiación alfa, que daña el ADN a través de eventos de ionización (74),(77).

La hipertermia: Evita la reparación tumoral mediante la utilización de un efecto sinérgico con la radiación, los tejidos tumorales se enfrían más lentamente que los tejidos normales. La hipertermia es más eficaz bajo condiciones hipóxicas y condiciones ácidas. La temperatura crítica para la hipertermia es 43°C (74),(78).

La radioterapia en las neoplasias pélvicas

La radioterapia externa EBRT (External Beam Radiation Therapy)

Por lo regular para las neoplasias pélvicas se le aplican una dosis de radioterapia de haz externo entre 44 a 50 Gy en 22 a 28 fracciones por 4.5 a 5.5 semanas, los pacientes con enfermedad localmente avanzada se les realizan un refuerzo de 54 a 60 Gy, con un blindaje especial. Históricamente,

la EBRT de la pelvis se basó en puntos óseos de referencia que incluían toda la pelvis. Este enfoque reducía al mínimo áreas tumorales sin radiación, por el contrario, provocaba una elevada incidencia de efectos adversos inducidos por el tratamiento debido al compromiso de los órganos pélvicos dentro del campo de radiación(79).

Con el avance de la Radioterapia y el desarrollo del tratamiento planificado basado en TAC, la radioterapia conformada 3D (3DCRT) se ha convertido en un estándar, reemplazando el enfoque de dos dimensiones. La aplicación de la tecnología de IMRT reduce aún más la toxicidad por tratamiento de los órganos adyacentes. Este enfoque disminuye los efectos adversos inducidos por el tratamiento estándar y proporciona una mejor cobertura de los volúmenes tumorales. Las imágenes de MRI o el PET se pueden fusionar con las imágenes de simulación por TAC para una mejor localización del tumor y una mayor cobertura de radiación, evitando cualquier pérdida marginal posible(80).

La braquiterapia

En general, la terapia de radiación para el cáncer cervical consiste en una combinación de irradiación externa e intracavitaria pélvica. El objetivo es erradicar el cáncer en el sitio primario del tumor, los tejidos parametriales y los ganglios linfáticos regionales. La irradiación externa se da inicialmente para disminuir el volumen del tumor, proporcionando una mejor anatomía geométrica y permitiendo una aplicación de la dosis óptima en el tratamiento de braquiterapia intracavitaria. La braquiterapia es aplicada por medio de dispositivos uterinos y anillos vaginales para proporcionar una alta dosis de radiación al tumor de cuello uterino después de la radioterapia externa (81).

La aplicación en pacientes con cáncer de cuello uterino, ha demostrado reducir la tasa de fracaso local y mejorar la tasa de supervivencia en comparación con radioterapia externa sola; 78 frente a 53% para el control local y de 21.0 a 60.5% para la supervivencia(82).

Un estudio reciente puso de manifiesto la importancia de la braquiterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino. Este estudio fue publicado en el 2013 e incluyó a más de 7 000 pacientes con cáncer de cuello uterino. El uso de braquiterapia resultó en tasas más altas de supervivencia global a los 4 años (58 vs. 46%) (83).

Tipos de braquiterapia

La braquiterapia se puede entregar con sistemas LDR (Low Dose Rate), HDR (High Dose Rate) ó PDR (Pulsed Dose Rate); la LDR fue la primera modalidad en ser utilizada tradicionalmente utilizando Cesio-137, basado en la suposición inicial de una ventaja radiobiológica sobre la braquiterapia HDR, presumiblemente debido al aumento de la reparación de los tejidos normales después de la braquiterapia LDR. Sin embargo, la necesidad de la inmovilización, hospitalización de los pacientes, así como la exposición del personal médico a la radiación en esta técnica, han decantado en la creciente popularidad de la braquiterapia HDR en la actualidad(84).

En un estudio de aproximadamente 2000 pacientes, Lorvidhaya et al. informaron datos de supervivencia y complicaciones similares en cada etapa de la enfermedad en los pacientes sometidos a braquiterapia HDR y LDR. En contraste la radioterapia convencional de alta dosis para tumores voluminosos, sin duda se traduce en una alta tasa de complicaciones, tales como la fístula rectovaginal, la fístula vésico-vaginal, estenosis del uréter, y necrosis y estenosis vaginal (85).

La braquiterapia HDR utilizando iridio-192 ha entrado en muchas instituciones debido a las muchas ventajas prácticas que incluyen: posibilidad del manejo remoto, que reduce al mínimo la exposición a radiación del personal de salud, el uso en pacientes ambulatorios, con reducción de los costes, una mejor tolerancia, un menor perfil de toxicidad, y una optimización del plan de tratamiento. A pesar de ello, la mayoría de los estudios han demostrado que los resultados del tratamiento y eventos adversos son similares tanto para braquiterapia LDR y HDR(86).

La braquiterapia PDR se considera que teóricamente tiene algunas ventajas radiobiológicas frente a la braquiterapia HDR, como que cada fracción se programa antes de la reparación completa del daño celular sub-letal de la fracción subsiguiente, el tejido percibe la radiación como casi continua, imitando una baja tasa de dosis (LDR). Por otra parte, PDR mantiene una buena optimización de la distribución de la dosis al volumen blanco (TV) y la protección al personal involucrado en el tratamiento (86).

Contribución de la quimioterapia y radioterapia (CRT)

El éxito de la CRT se basa principalmente en los intentos para mejorar el tratamiento de varios tipos de cáncer y se remonta a la década de 1960. Las investigaciones de Steel y Peckham en 1979 proporcionaron el primer marco teórico para la interacción entre las drogas de quimioterapia y la radiación. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes con cáncer se diagnostican en una etapa avanzada, lo que hace que muchos pacientes no sean aptos para la resección curativa. Además, los pocos que tienen la suerte de ser diagnosticados en una etapa temprana, el mal estado de salud debido a otras comorbilidades o decisiones personales, podría limitar su capacidad para someterse a una resección curativa(87).

La quimiorradioterapia preoperatoria (neoadyuvante) puede convertir a reseccable la enfermedad en estadio avanzado y ofrece la ventaja adicional de abordar las micrometástasis de la enfermedad sistémica, proporcionando mejoras de las tasas de resección R0 y el aumento de las tasas de respuesta completa (87).

Los ensayos aleatorizados de fase III han demostrado mejorar la supervivencia con una toxicidad aceptable, de la radioterapia combinada con quimioterapia o terapia hormonal, en muchas malignidades pélvicas, como la cuello de útero, vejiga, recto, ano, y el cáncer de próstata(88).

Otros estudios han informado aumentar la tasa de toxicidad intestinal aguda, la mucositis oral se informó en más del 90% de los pacientes tratados para el cáncer de cabeza y cuello en comparación con otro estudio que informó una

incidencia de mucositis oral en el 62% de los pacientes tratados con radioterapia sola. También se ha informado de aumentar el riesgo de lesión por radiación esofágica en 12 veces(89).

En un estudio de pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con quimiorradioterapia, la incidencia de toxicidad intestinal tardía de grado 3 aumentó del 10% al 26% en pacientes tratados con mitomicina y fluorouracilo en comparación con un grupo con solo fluorouracilo, sugiriendo un posible papel para el tipo de agente utilizado como quimioterapéutico, como determinante de la gravedad de la toxicidad gastrointestinal(90).

Aun así este enfoque puede ayudar en la conservación de órganos, y en algunos casos como terapia definitiva eliminando así la morbilidad de la cirugía. La premisa original de la combinación de radiación y QT fue que estas modalidades funcionarían de forma independiente para mejorar la eficacia terapéutica global, sin embargo, hay efectos radiosensibilizadores de la QT. Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar el efecto sensibilizador de la adición de quimioterapia en el aumento del riesgo de lesión por radiación intestinal. Ejemplos de los mecanismos posibles son alteraciones en la cinética del ciclo celular, o sincronización de las poblaciones de células de replicación(91).

Las halopirimidinas como el fluorouracilo, la fluorodesoxiuridina y la yododesoxiuridina pueden sensibilizar a los tumores inhibiendo la reparación eficaz del ADN y aumentando la cantidad de daño inducido por la radiación del ADN(91).

Mecanismos de interacción de la quimioterapia y radioterapia

Se describen cuatro posibles mecanismos de interacción: (1) cooperación espacial, (2) protección de tejido normal, (3) la independencia de toxicidad, y (4) mejora la respuesta del tumor (86).

El concepto de cooperación espacial significa que la terapia sistémica con un fármaco y la terapia locorregional con radiación, son mutuamente excluyentes y el resultado deseado se puede lograr mediante la combinación de dosis

completas de cada modalidad. Este concepto ha sido difícil de traducir a la práctica con CRT concurrentes; sin embargo, la terapia secuencial, tal como se utiliza en el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un buen ejemplo (86).

El segundo concepto, la protección de tejido normal, se refiere a que un fármaco actúa sobre el tejido normal para evitar los efectos tóxicos de la terapia de radiación. Sin embargo, lo que se pensó originalmente como un efecto protector después del tratamiento con fármacos citotóxicos, ahora se entiende mejor como el resultado de la repoblación celular inducida después del primer tratamiento citotóxico, hasta ahora no ha sido posible explotar este concepto (86).

La independencia de la toxicidad, significa que quimioterapia y la radiación no serán aditivas y por lo tanto la dosis de amplificación será factible sin efectos aditivos tóxicos. Esto tiene una aplicabilidad limitada para la práctica oncológica actual (86).

El concepto final, la mejora de la respuesta del tumoral, simplemente significa que un medicamento va a interactuar con la radiación de tal manera que la respuesta eventual a CRT será mayor de lo esperada(86).

Otro marco conceptual fue propuesto por Bentzen en 2007 con cinco mecanismos: la cooperación espacial, protección de tejido normal, mejora del efecto citotóxico, cooperación biológica y modulación temporal. Este marco proporciona conceptos más rigurosos para la comprensión y explicación científica de la interacción fármaco-radiación de las nuevas terapias combinadas(92).

Plan de tratamiento

Volumen de tratamiento: Los objetivos de importancia consisten en el volumen tumoral macroscópico (GTV, gross target volume) que comprende áreas de tumor macroscópico, áreas de enfermedad microscópica (CTV, clinical target volumen), que se basa en el tipo de tumor y el riesgo de compromiso de los ganglios linfáticos junto con otras características clínicas y patológicas, y el volumen de planificación (PTV, planning target volumen) toma

en cuenta la probabilidad de homogenizar alrededor del CTV, y es particular para cada enfermedad neoplásica.

De Jong et al. compararon la toxicidad entre 75 pacientes con carcinoma endometrial tratados con adyuvante 3D-CRT usando campo pélvico pequeño (44%), estándar (37%), o extendido (19%) . Un campo pélvico pequeño incluyendo la pelvis central y la vagina proximal se utilizó para los pacientes que tenían ganglios linfáticos negativos después de una linfadenectomía adecuada (mayor a diez ganglios linfáticos). Un campo estándar se utilizó para los pacientes con ganglios linfáticos pélvicos positivos o linfadenectomía inadecuada y un campo pélvico extendido se utilizó para pacientes con compromiso de la íliaca común y/o ganglios paraaórticos (93).

La toxicidad gastrointestinal tardía en el primer grupo fue significativamente diferente con el 60.7% frente al 33.3% en los grupos de campo estándar y pequeño, respectivamente. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios agudos como náuseas y anorexia de los pacientes en el grupo estándar versus pequeño, con el 32.1% y el 3.0% respectivamente(93).

Un análisis secundario de la RTOG 9413 de 324 pacientes con cáncer de próstata con un riesgo de afectación ganglionar mayor al 15%, fueron asignados, a recibir radioterapia de toda la pelvis, de próstata o radiación "mini" pélvica con terapia neoadyuvante y hormonal concurrente por un total de 6 meses, concluyendo que la toxicidad tardía se correlacionó con el tamaño del campo. El toxicidad gastrointestinal grado 3 se correlacionó con el aumento de tamaño del campo "mini" pélvico en comparación con el grupo de campo solo próstático, mientras que no hubo correlación entre el tamaño del campo y la toxicidad tardía de grado 3 genitourinaria (94).

La planificación del tratamiento de radioterapia externa: Para la prescripción de la dosis hay que delimitar los bordes, el volumen del tumor, así como los contornos de las estructuras críticas que deban ser evitadas, conocidas como órganos de riesgo (OAR). En el caso de la IMRT, el físico asigna la dosis con limitaciones o restricciones según las metas y los OAR. Esta información es luego utilizada por un programa de optimización para

determinar el plan de tratamiento que mejor satisface todos los criterios de entrada, disminuyendo la toxicidad del tejido normal adyacente (95).

Planificación de la braquiterapia: A la actualidad existe un consenso en la planificación de la braquiterapia individualizada basada en el volumen, sobre la base de la topografía del tumor y la recomendación de la prescripción del volumen de objetivo clínico de alto riesgo (HR-CTV), como lo constituye la braquiterapia guiada por imagen basada en Resonancia Magnética (IGBT), la cual facilita un mayor grado de adaptación e individualización(96).

El Informe 38 de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas (ICRU) para la especificación de dosis de braquiterapia ginecológica recomendó que los puntos de referencia tales como el "A" no deban utilizarse porque, esos puntos estarían situados en una región donde el gradiente de dosis es alta y cualquier inexactitud en la determinación de la distancia resultará en grandes incertidumbres en las dosis absorbidas(97).

Con el fin de encontrar otras alternativas a las directrices de IGBT publicadas por el "Groupe Européen de curiethérapie" y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (GEC ESTRO), algunos centros de Europa prescriben la dosis, a un volumen de referencia, para poder comparar los tratamientos intracavitarios realizados en diferentes instituciones independientemente del sistema aplicador, técnica de inserción, método de tratamiento, y la prescripción utilizadas (98).

Sin embargo, esta práctica se ha aplicado mínimamente en las prescripciones de braquiterapia intracavitaria ginecológicas, porque no se ha demostrado ninguna correlación en el control primario del tumor de cuello uterino(99).

Un estudio retrospectivo analizó un esquema de tratamiento mediante la planificación basada en volumen de dos dimensiones, utilizando la topografía del tumor montado en una película de dos dimensiones, de donde se extrajo un campo que abarcó el volumen del tumor y se prescribió la dosis de braquiterapia específica a una isodosis de 60 Gy. En el estudio se incluyó a 95 pacientes, y se reportó una supervivencia global de 3 años, supervivencia libre

de progresión, tasa de control local, y tasa de metástasis a distancia, del 83.8%; 72.4%; 84.8%; y 15.4% respectivamente (100).

Los eventos adversos agudos gastrointestinales y genitourinarios grados 3 y 4 se registraron en el 11.6% y el 3.3% respectivamente y en la fase crónica se informaron eventos adversos gastrointestinales y genitourinarios grado 3 y 4, en el 3.2% y el 4.2% de todos los pacientes respectivamente. Recientemente, los esquemas tratamiento usando la planificación tridimensional, se han utilizado cada vez más en la mayoría de los centros de radioterapia (RT). Con este enfoque, es posible disminuir la probabilidad de toxicidad del tejido normal y de escalar la dosis en el tumor, para producir mayores tasas de control local (100).

La ecografía transabdominal: Es una técnica de imágenes, capaz de determinar el tamaño, forma, grosor y diámetro del útero. La ecografía intraoperatoria transabdominal puede ser de ayuda durante las inserciones intracavitarias difíciles, para guiar la colocación adecuada del dispositivo y evitar la perforación uterina. También se ha utilizado para establecer las posiciones relativas de la vejiga y el recto durante las aplicaciones ginecológicas de la braquiterapia. Las dosis de radioterapia rectal y vesical determinada utilizando la localización de ultrasonido son a menudo mayores que las calculados utilizando los puntos definidos mediante la dosis por especificación(100).

El software de planificación computarizado mediante TAC: Para planificar las inserciones de braquiterapia es actualmente ampliamente disponible. Estos métodos basados en TAC han colocado con precisión aplicadores intracavitarios y ha mostrado la relación anatómica 3D de los aplicadores y estructuras vecinas. Los pacientes típicamente se escanean con material de contraste en la vejiga o con un catéter en la vejiga, así como contraste rectal]. La TAC es útil en la definición de grosor de la pared uterina y la relación de la vejiga con el recto y el colon sigmoides para la inserción del dispositivo(101).

La TAC también se ha utilizado para guiar la implantación intersticial de radioterapia definiendo la profundidad de inserción de la aguja y la evaluación

de la posición de las agujas insertadas en relación a la vejiga, el recto y el colon sigmoides. Las imágenes de TAC tienen limitaciones significativas, que incluyen la difícil identificación del tumor del cuello uterino y el útero, con lo cual la RMN es un mejor método de imágenes en este aspecto (102).

La Resonancia Magnética Nuclear: El valor de la RMN en la formación de imágenes de tumores malignos ginecológicos reside en su mejor resolución, lo que permite la mejor visualización del tamaño y el volumen tumoral del cérvix; la distinción entre tejido normal y tumoral; así como la evaluación de la infiltración parametrial y vaginal de la enfermedad(103).

La braquiterapia adaptativa 3D y 4D por RMN: Tienen como ventaja la posibilidad de adaptarse y ajustarse a la anatomía de cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la regresión del tumor obtenido luego de la radioterapia de haz externo y quimioterapia así como también la posición de los órganos cercanos en riesgo. Sobre la base de la experiencia actual, esta técnica tiene el potencial para reducir tanto la tasa de fracaso local y la tasa de morbilidad moderada a grave, debido a que pueden producirse cambios en la localización del objetivo y de los órganos en riesgo en relación con la posición del aplicador. Idealmente cada implante de braquiterapia debe ser seguido por un nuevo estudio de resonancia magnética con el aplicador in situ y un nuevo plan de dosificación(104).

Esta modalidad parece ser relevante también para las neoplasias de colon sigmoides, intestino delgado y la vejiga. En ellos parece ser viable sustituir la TAC por la resonancia magnética, si se aplica más de una fracción de braquiterapia(105).

Potter et al. informaron el resultado clínico de la RMN HDR IGBT (Image Guided Brachytherapy) en combinación con la radioterapia conformada 3D con o sin quimioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado a los 3 años. Las tasas de morbilidad de la vejiga y el recto, grado 3 y 4, fueron 3% y 4% a los 5 años, respectivamente(106).

Asimismo Charra-Brunaud et al. informaron de un estudio prospectivo francés, utilizando braquiterapia PDR o LDR basada en la comparación de dos dimensiones (2D) frente a la planificación de la braquiterapia en 3D y que incluyeron tres grupos de tratamiento diferentes, donde pacientes en cada brazo se asignaron al azar a braquiterapia LDR o PDR, de dos a tres dimensiones. El estudio informó resultados de 705 pacientes reclutados en 20 centros franceses, la supervivencia a 2 años libre de recurrencia local, así como la supervivencia libre de recidiva local y regional en los pacientes que recibieron CRT seguido de braquiterapia fueron 73.9% y 78.5% en el brazo 2D; 61.2% y 69.6% en el brazo 3D, respectivamente(107).

En los pacientes que recibieron quimiorradioterapia seguido de braquiterapia y cirugía fueron de 84.7 y 93%, en el brazo 2D y 77,2 y 88.6% en el brazo 3D, respectivamente. La mayoría de los pacientes en el grupo que recibió la cirugía de rescate (80%) tenían enfermedad etapas IB2-IIB (107).

La radioterapia en el tratamiento en el cáncer de próstata

En la práctica clínica, los pacientes con cáncer de próstata se clasifican en riesgo de enfermedad bajo, intermedio o alto, en función de su nivel de antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento, estadio clínico del tumor, y el grado Gleason de la biopsia. La elección de la modalidad de radioterapia, el objetivo anatómico, la dosis de radiación, el fraccionamiento, y el uso potencial de la terapia hormonal adyuvante también se basa en los factores de riesgo del paciente, comorbilidades médicas, la esperanza de vida y el impacto potencial de la propuesta de intervención en la calidad de vida(108).

Además, la evidencia actual sugiere que la elección del tratamiento y la supervivencia también pueden estar influidas por factores demográficos y socioeconómicos del paciente, y las características del tratamiento (109).

Dentro de este contexto, la radioterapia externa definitiva puede ser una terapia apropiada para pacientes seleccionados en cualquiera de las tres categorías, mientras que en el estadio IB la radioterapia es adecuada como monoterapia para pacientes con enfermedad de bajo riesgo o como un complemento para

pacientes con enfermedad de riesgo intermedio después de la radioterapia de haz externo (RHE). El objetivo anatómico para la RHE definitiva es la próstata completa, con inclusión de las vesículas seminales y/o ganglios linfáticos de la pelvis, en base a las características de la enfermedad y del tumor. Márgenes adicionales se añaden al volumen final para tener en cuenta la extensión del tumor microscópica y la incertidumbre según la evolución diaria del volumen tumoral(110).

La radioterapia pélvica dirigida a los ganglios linfáticos regionales se ha empleado en el pasado para los pacientes con alto riesgo de diseminación linfática de la enfermedad, aunque hasta la fecha no se ha proporcionado ningún beneficio claro en el control o la supervivencia, basada en evidencia de primer nivel(107).

Las tendencias en el tratamiento del cáncer de próstata en etapa temprana entre 1973 y 2004 mostraron un uso relativamente estable de la radioterapia como terapia de primera línea para pacientes menores de 65 años. Sin embargo, un aumento constante en el uso de RT para los pacientes mayores de 65 años ha sido identificado, debido a una mayor aceptación en el manejo de los pacientes de edad avanzada (111).

En cuanto a la dosis óptima de radioterapia de haz externo, varios ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado beneficios en el escalonamiento de la dosis a la próstata y las vesículas seminales. No obstante como resultado del aumento de la dosis en los órganos pélvicos adyacentes, se observaron un aumento de la toxicidad gastrointestinal tardía grado 2 ó mayor, que van desde el 17.5% hasta 33%, entre los cinco y diez años de seguimiento. Los avances en la tecnología y la evolución de la técnica de tratamiento de radioterapia de dos dimensiones, permiten la utilización de la IMRT con la posibilidad de escalar la dosis sin aumentar proporcionalmente la toxicidad gastrointestinal aguda y tardía . Los análisis retrospectivos han demostrado que los pacientes tratados, con la próstata intacta con IMRT, tienen una reducción estadísticamente significativa en la toxicidad en comparación con los pacientes tratados con dosis similares por 3D-CRT (111).

Zelevsky et al. publicaron los resultados de 1 571 pacientes tratados por cáncer de próstata, con 3D-CRT o IMRT en el Centro Oncológico Memorial Sloan a dosis que varió entre 66 a 81 Gy. El uso de la IMRT demostró reducir significativamente el riesgo de toxicidad gastrointestinal en comparación con 3D-CRT (13% vs 5%, $p < 0.001$). Del mismo modo, en el análisis del subgrupo con escalamiento de dosis que comparó el uso de dosis de 68 Gy y 78 Gy para los cánceres de próstata, se demostró que el uso de IMRT sobre 3D-CRT dió lugar a reducciones significativas en la toxicidad gastrointestinal aguda grado 2 ó mayor (20% vs 61%, $p=0.001$) (112).

Teniendo en cuenta la mejora en el perfil de toxicidad del tratamiento, el IMRT es cada vez más utilizado en lugar de las técnicas de conformación 3D, como se ha mostrado en un reciente estudio de vigilancia del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), el uso de IMRT aumentó de 0,15% en el 2000 a 95,9% en el 2008(113).

El IMRT asociado a controles imagenológicos diarios, y métodos de seguimiento en tiempo real del movimiento rectal de la próstata, son ahora ampliamente empleados para facilitar el aumento de la dosis de radioterapia mientras se minimiza la dosis de esta a las estructuras normales de la pelvis (114).

El uso de estas técnicas ha permitido escalar más allá de 80 Gy con un perfil de toxicidad limitada. Las células de cáncer prostáticas son únicas entre los tumores malignos humanos, con una relación de alfa a beta que se estima menor que la de los tejidos normales adyacentes. El tratamiento de radioterapia hipofraccionado de intensidad modulada (HIMRT) prostática puede explotar este principio radiobiológico hipotéticamente, para proporcionar un mayor control del tumor sin aumentar la toxicidad genera. La HIMRT también reduce el tiempo de tratamiento global y por lo tanto los costes, una consideración importante dado que la IMRT coplanar clásica con fracciones de radiación diaria de 1.8 a 2 Gy puede tomar hasta nueve semanas para completar el tratamiento, un costo considerable para el sistema de atención de la salud del paciente(114).

Un estudio prospectivo del centro de cáncer Fox Chase asignó al azar a los pacientes con cáncer de próstata de bajo, intermedio y de alto riesgo para recibir ya sea IMRT con 76 Gy en fracciones de 2 Gy, y HIMRT con 70.2 Gy en fracciones de 2,7 Gy. Este estudio no encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en términos de tasas de fracaso bioquímicos y/o clínicos a los cinco años (21.4% vs 23.3%, IMRT vs HIMRT, $p=0.745$). No hubo diferencia de las toxicidades tardías y el tratamiento, pero la HIMRT se pudo completar en 2.5 semanas menos que IMRT(115).

Actualmente, la terapia de protones para el cáncer de próstata puede ser administrada de una manera conformal, usando dos campos laterales opuestos para reducir la dosis a la vejiga y el recto en comparación con IMRT . Debido a las distintas ventajas dosimétricas de la RT del haz de protones (PBRT) más radioterapia de haz externo a base de fotones convencionales, incluyendo con una dosis de entrada mínima y sin dosis de salida, la terapia de protones se ha convertido en una modalidad cada vez más atractiva para el tratamiento de los cánceres de próstata(116).

Hasta la fecha, ningún estudio prospectivo aleatorizado se ha realizado para la comparación directa de las medidas de resultado entre PBRT e IMRT. Sin embargo, los datos retrospectivos han sugerido que a pesar de la mejora dosimétrica, puede haber poca ventaja clínica de la PBRT sobre IMRT a pesar de los elevados gastos adicionales. Una comparación retrospectiva de los beneficiarios de Medicare tratados de cáncer de próstata entre 2008 y 2009 identificó 27 647 hombres tratados con PBRT y 27 094 pacientes tratados con IMRT, a los 12 meses después del tratamiento, no hubo diferencias en la toxicidad gastrointestinal (GI) ógenitourinaria (GU) entre los dos grupos de pacientes (116).

La mediana de reembolso de Medicare fue de \$ 32 428 para PBRT y \$ 18 575 para IMRT. En un análisis de datos SEER de los pacientes tratados de cáncer de próstata entre 2002 y 2007, se analizó la morbilidad de 684 hombres tratados con PBRT y 6 666 hombres tratados utilizando IMRT, mostrando que los pacientes de IMRT en realidad tenían un menor riesgo de toxicidad gastrointestinal comparado a los que recibieron (116).

El tratamiento del cáncer de Próstata estadio IB representa conceptualmente un método de RT de "adentro hacia afuera" en el que altas dosis de radiación se entregan al volumen objetivo, el cual posteriormente disminuye rápidamente, limitando con ello la dosis de RT a los órganos adyacentes en riesgo. La RT de baja tasa de dosis (LDR) se puede realizar a través de la implantación permanente de isótopos LDR, tales Paladio-103 o Yodo-125 y las tasas de control local conseguidos con el cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo son comparables con los obtenidos con Prostatectomía radical (PR).(117)

Alternativamente, la radioterapia de altas tasas de dosis (HDR) en esta etapa se puede realizar a través de la implantación de catéteres temporales en la próstata a través de los cuales se insertan los isótopos de HDR y luego se retiran al terminar su efecto en el tiempo prescrito. A pesar de su valor como monoterapia para el cáncer de próstata de bajo riesgo, el análisis SEER mostró que su uso se redujo de 30.4 a 25.6% entre 2004 y 2009, un hallazgo que los autores atribuyen al aumento de la popularidad de las técnicas de radioterapia externa (EBRT) incluyendo la IMRT y el PBRT, que son reembolsados a tasas superiores (118).

Para los pacientes con cáncer de próstata IB de riesgo intermedio, la radioterapia externa se puede combinar con un refuerzo de LDR ó HDR. Con respecto a la utilización de la terapia combinada, el análisis SEER mostró una disminución en su utilización, del 13.8% en 2004 a 12.3% en 2009. Además de jugar un papel integral en el tratamiento definitivo del cáncer de próstata, la radioterapia externa también se ha empleado después de la cirugía, ya sea como terapia adyuvante para pacientes con características quirúrgicas y patológicas de alto riesgo, como terapia de rescate en pacientes con un fallo bioquímico basado en PSA y en aquellos que tienen una recurrencia local(118).

En el contexto ya sea como tratamiento adyuvante o de rescate, el objetivo del tratamiento de la radioterapia será finalmente la resección quirúrgica con la consideración del tratamiento de los ganglios linfáticos de la pelvis. Tres grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) demostraron que los pacientes con al menos una de las siguientes características: extensión extra capsular,

márgenes quirúrgicos positivos ó compromiso de la vesícula seminal después de la prostatectomía radical, tuvieron un fallo bioquímico luego de la RT adyuvante en el lecho quirúrgico (118).

Dos de los ensayos incluían subgrupos de pacientes con niveles de PSA detectable luego de la cirugía de PR que recibieron RT de rescate. En estos estudios, la radioterapia de rescate redujo significativamente las tasas de recurrencia metastásica y el fracaso bioquímico en estos pacientes (118).

Sobre la base de estos ensayos, varias guías clínicas se han presentado y actualizado para reflejar estos hallazgos. La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) y la Asociación Americana de Urología (AUA) recomiendan conjuntamente la radioterapia adyuvante para pacientes con hallazgos patológicos adversos en la prostatectomía y la RT de rescate para los pacientes con PSA ó recurrencia local después de la PR (119).

Una encuesta que se envió por correo a 926 radioterapeutas y 591 urólogos mostró que el 68% recomienda RT adyuvante basado en características patológicas adversas. Sin embargo los urólogos eran mucho menos propensos a recomendar RT adyuvante (78% vs 44%, oncólogos de radiación vs urólogos, $p < 0.001$). Del mismo modo, los umbrales de PSA para recomendar RT de rescate fueron significativamente mayores en los que urólogos. Las últimas dos décadas han sido testigo de una evolución increíble en la RT para el cáncer de próstata, que se ha traducido en mejoras considerables en el control bioquímico y la reducción de la toxicidad. En gran medida resultado de los avances tecnológicos que han permitido el escalamiento de la dosis con la preservación de los tejidos normales adyacentes(120).

Ganancias adicionales podrían provenir de un mayor refinamiento de las técnicas por imágenes y la compensación del movimiento de órganos que permitirían la reducción del campo de radioterapia. Además, las nuevas modalidades y técnicas que utilizan hipofraccionamiento pueden explotar la radiobiología única del cáncer de próstata, incrementando el control local del tumor sin aumentar la toxicidad. Teniendo en cuenta los cambios previstos en la economía de la salud y el gasto masivo de modernos tratamientos para el

cáncer de próstata, estas técnicas tendrán que ser rigurosamente probadas y evaluadas mediante ensayos multicéntricos para demostrar su seguridad, eficacia y superioridad respecto a los estándares actuales de estrategias de tratamiento (120).

La radioterapia en el tratamiento en el cáncer ginecológico

La radioterapia (RT) ha sido por lo general el tratamiento de elección para las mujeres con neoplasia cervical estadio IB2 voluminosos y IIA2. En una revisión de 1 352 pacientes con enfermedad en estadio IB tratados con RT sola, las tasas de control tumoral central y pélvico así como la supervivencia específica de la enfermedad para los tumores menores de 5 cm, fueron de 99%, 97% y 88%, y para los tumores de entre 5 y 7.9 cm fueron 93%, 84%, y 69%, respectivamente. Para los pacientes con tumores en la categoría de 5 a 7.9 cm, los resultados fueron significativamente mejores para aquellos con crecimiento exofítico en comparación con los de crecimiento endocervical (supervivencia 76% vs. 66%, respectivamente), Sin embargo, 66 pacientes con tumores >8 cm de tamaño, los resultados fueron del 69, 57 y 40%, respectivamente(121).

El cisplatino concomitante durante la RT proporciona un beneficio adicional, a pesar gran parte de los datos que apoyan la quimiorradioterapia sobre la radioterapia sola provienen de los ensayos realizados en el contexto de la enfermedad localmente avanzada. Si la quimioterapia se utiliza o no, la terminación oportuna de RT es esencial para obtener buenos resultados. Los cursos de tratamiento que se extienden más allá de las nueve semanas dieron lugar a tasas significativamente más altas de fracaso y menores de supervivencia específica de la enfermedad a diez años, en comparación con aquellos cuyo tratamiento se administró durante un período de tiempo más corto(122).

Hallazgos similares se observaron en un estudio de 837 mujeres sometidas a RT durante las fases I-III de cáncer de cuello uterino. En comparación con un tiempo total de tratamiento de seis semanas o menos, los pacientes tratados durante diez semanas o más tenían tasas significativamente mayores de recurrencia a los cuatro años, 20% y 4% respectivamente. Desde un punto de

vista radiobiológico, en general la RT debe completarse dentro de los 56 días si es posible. Siendo probable que consideraciones similares se apliquen también a los pacientes sometidos a quimioterapia (123).

Muchos de estos tumores voluminosos que se extienden lateralmente más allá de la aplicación tumoricida de la braquiterapia; pueden contener áreas centrales de hipoxia, que no responden bien a RT. En estos casos, se recomienda una histerectomía extrafascial seguida de quimiorradioterapia, ya que aproximadamente la mitad de estos especímenes presentarán enfermedad residual, incluso si se administra la quimioterapia concomitante. Si bien muchos estudios encuentran que las tasas de recurrencia de la pelvis son más bajas de lo esperado, en las mujeres que tienen una histerectomía postradioterapia (2-5% vs. 15-20%), el impacto de la cirugía en la recurrencia y la supervivencia extrapélvica no está bien establecida(123).

Un estudio aleatorizado que comparó la RT con o sin histerectomía extrafascial en 256 mujeres con enfermedad voluminosa estadio IB2, mostró una tasa de recidiva local menor en el grupo de cirugía (14% vs. 27%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por desgracia, el estudio se vio obstaculizado por dosis subóptimas en el brazo de RT sola (87% recibieron 78-80 Gy) y con el 51% que recibieron RT durante un período de tratamiento prolongado (>60 días). Además, la quimioterapia concurrente no se administró(124).

Se ha sugerido que la presencia de la enfermedad local residual sobre las biopsias de cuello uterino, realizada bajo anestesia ocho a diez semanas después de la finalización de la quimiorradioterapia puede servir para identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de la histerectomía. Considerando que después de la histerectomía, se puede exponer a mayores cantidades de radiación al intestino delgado que ha caído en el espacio dejado la cirugía, dando lugar a una mayor toxicidad(125).

Respecto al uso del IMRT en el manejo de esta patología, se realizó un estudio multicéntrico fase II diseñado para evaluar la viabilidad de la IMRT pélvica, para el tratamiento de 48 pacientes con cáncer cervical y endometrial en el

postoperatorio con y sin quimioterapia adyuvante. Este reportó que el riesgo de lesiones graves de la radioterapia postoperatoria, incluso a dosis moderadas fue del 5-15%. Los resultados preliminares mostraron que el control de la enfermedad a los dos años era equivalente a los ensayos anteriores en que se utilizó la radiación pélvica estándar, pero con una reducción de la toxicidad gastrointestinal aguda grado mayor o igual a dos en los pacientes tratados con IMRT(126).

Mundt et al. reportaron toxicidad en 40 pacientes con tumores malignos ginecológicos que se sometieron a la IMRT. La toxicidad aguda de grado 2 fue significativamente menos frecuente en el grupo tratado con IMRT en comparación con los controles tratados con 3D-CRT, con tasas del 60% versus 91% respectivamente. El 25% de los pacientes con IMRT usaron medicamentos contra la diarrea, en comparación con el 66% de los pacientes sometidos a la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT). No hubo diferencias significativas en la toxicidad GU entre los grupos. La toxicidad GI crónica también fue menor en el grupo con IMRT con 11.1% frente a 50% en el grupo sometido a 3D-CRT(127).

Respecto a las modalidades de braquiterapia en el tratamiento de estas neoplasias, la PDR mantiene las ventajas radiobiológicas de LDR y las ventajas sobre planificación y protección radiológica de HDR, pero también tiene muchas desventajas, incluyendo tratamientos para pacientes hospitalizados y la falta de estabilización del aplicador(128).

Aunque la PDR ha prosperado en Europa y Asia, en los EEUU ha fracasado debido a que se requiere que un físico y/o radioterapeuta este presente durante todo el tratamiento, lo que es casi imposible de lograr en un horario extendido dentro de un entorno hospitalario. En particular, muchos centros de radioterapia franceses promueven la LDR y hace relativamente poco tiempo el PDR, creyendo en las ventajas biológicas sobre la LDR y la posibilidad de optimizar los planes de tratamiento mediante el control del tiempo de escalonamiento(128).

Acción de agentes químicos en la radioterapia

Agentes radioprotectores: Los eliminadores de radicales libres son ejemplos de agentes radioprotectores como los compuestos de tiol, las aminas sulfhidrilas como la cisteína, cistamina y isotiouonio, los compuestos diméricos que contienen exceso de radicales sulfhidrilo (SH), y los antioxidantes como las vitaminas A, C y E pueden disminuir el daño por radiación. Estos últimos protegen a las células neutralizando los radicales libres, producidos en condiciones de hipoxia, y la formación de los enlaces de disulfuro en las proteínas, fortaleciendo la estructura de proteínas (129).

Los Tioles de forma transitoria inhiben la síntesis de ADN, dando el tiempo a la célula para reparar los SLD utilizando las enzimas de reparación. Sin embargo, no se utilizan de manera profiláctica como agentes radioprotectores debido a sus efectos secundarios. Por el contrario el alcohol, la morfina y tranquilizantes disminuyen la respiración, lo que aumenta la radioresistencia(129).

Los resultados de los ensayos de fase III han confirmado la seguridad y eficacia de la amifostina como agente radioprotector que reduce la xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia. También es un citoprotector que previene la toxicidad renal y neutropenia inducida por cisplatino en pacientes con cáncer de ovario. La acción citoprotectora de la amifostina se debe al tiol desfosforilado, que se produce a partir del fármaco mediante la acción de fosfatasas alcalinas unidas a la membrana de las células. Este tiol reacciona con los iones carbonio cargados producidos por los agentes alquilantes y con los radicales libres producidos por las radiaciones ionzantes desactivándolos y evitando daños celulares sobre el ADN (130).

La explicación de la selectividad protectora de la amifostina sobre las células normales se debe a que estas expresan mayores cantidades de fosfatasas alcalinas que las células tumorales. Además, el menor pH que rodea las células tumorales reduce la actividad de la fosfatasa alcalina. Los efectos protectores a nivel renal se deben a la presencia de grupos sulfhídrido que impiden que el cisplatino se una a los túbulos renales (130).

Agentes radiosensibilizadores: El oxígeno es el radiosensibilizador por excelencia. Agentes miméticos de oxígeno con afinidad electrónica (metronidazol, misonidazol, los nitroimidazoles, etanidazol), los análogos de ADN (actimomicina D, adriamicina, metotrexato, 5-fluorouracilo), y la cafeína pueden aumentar los efectos dañinos de la radiación (130).

Los factores de riesgo intrínsecos para el desarrollo de toxicidad gastrointestinal por radioterapia

Diversos factores se han asociado en el incremento de la incidencia de la proctopatía por radioterapia

Factores del paciente y variaciones individuales: Se ha sugerido que factores fenotípicos individuales influyen en la susceptibilidad a la lesión por radiación intestinal. Se informó que los pacientes adultos mayores se asocian con un mayor riesgo de desarrollar una disfunción orgánica después de la radioterapia. La contextura del cuerpo también ha sido reportada como un de susceptibilidad, donde los pacientes delgados con diámetro antero-posterior estrecho pueden sufrir un mayor riesgo de toxicidad por radiación intestinal en comparación con los individuos normales. El fumar se ha asociado con riesgo de toxicidad intestinal crónica, así como la historia previa de la cirugía abdominal(131).

Comorbilidades médicas: Se ha sugerido que las enfermedades comórbidas vasculares, como la hipertensión, la diabetes mellitus y la aterosclerosis predisponen a los pacientes a un aumento de la lesión vascular por radiación y la subsiguiente isquemia de la pared intestinal y alteración de la reparación de los tejidos (132).

Un estudio investigó el posible efecto de la diabetes mellitus durante la radioterapia del cáncer de próstata, reportando tasas más altas de toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal en pacientes diabéticos que en no diabéticos (34% y 23%, respectivamente). También se observó que los diabéticos desarrollaron complicaciones antes que los no diabéticos (10 meses y 24 meses respectivamente)(133).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se considera que es una contraindicación relativa a la radioterapia, por un mayor riesgo de efectos secundarios agudos y tardíos. Esto se ha demostrado en diversos estudios donde la incidencia de eventos agudos y tardíos graves en estos pacientes, fueron del 21% y 29%, respectivamente(134).

Sin embargo, en un gran análisis retrospectivo, 47 pacientes con antecedentes de EII, no presentaron diferencias significativas en la morbilidad del tratamiento de cáncer respecto a los controles sanos(135). Se ha postulado que la EII puede alterar la respuesta tisular aguda a la radioterapia a través de mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y cascadas de citoquinas producidas en el sitio de lesión intestinal. Las citoquinas están asociadas a una mayor sensibilidad a la lesión por radiación, por ejemplo, el factor 2 de crecimiento de fibroblastos, la prostaglandina-E2, el factor de necrosis tumoral α , la interleucina IL-1 y la IL-11. Otras tienen efectos mixtos, como la IL-12 que protege las células derivadas de la médula ósea, pero condiciona sensibilización de las células epiteliales intestinales a la lesión por radiación(136).

Las enfermedades vasculares del colágeno (CVD) aumentan el riesgo de toxicidad de radiación tanto aguda como crónica, como ha sido reportado por Chon, donde la radiación puede causar una exacerbación aguda de los síntomas sistémicos, a través de la liberación de mediadores de fibroblastos por las células inflamatorias(137).

Se ha informado de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) induce un estado de radiosensibilidad, observándose mucositis grave en pacientes con radioterapia para el sarcoma de Kaposi(138). El apoyo a esta hipótesis se evidenció por un aumento de la radiosensibilidad de los fibroblastos de la piel en los pacientes en comparación con controles sanos(139).

También se ha observado en un estudio en el que participaron 59 pacientes con VIH, que los linfocitos T eran considerablemente más sensibles a los rayos X en comparación con el de los VIH negativos. A pesar de ello basándose en

las mejores evidencia disponible. No hay pruebas concluyentes para apoyar la necesidad de precauciones especiales para los pacientes con VIH durante la radioterapia(140).

Variaciones genotípicas: Se ha sugerido que el genotipo del paciente puede afectar la susceptibilidad individual a la toxicidad por radiación. Esto puede ocurrir a través de mutaciones heredadas en los genes implicados en la detección y reparación de daños del ADN o la regulación del ciclo celular (141).

El término “Radiogenómica” se ha introducido para referirse a la ciencia que pretende predecir la radiosensibilidad clínica y optimizar el tratamiento de radioterapia a partir de los perfiles genéticos individuales. Se cree que las variaciones genéticas son un factor determinante en la radiosensibilidad del tejido normal y pueden representar hasta el 80% de las variaciones interindividuales en la reacción tisular normal a la radioterapia (142).

Un estado de radiosensibilidad tisular extrema se ha identificado en pacientes con mutaciones de línea germinal en genes implicados en la detección o reparación de daño en el ADN, por ejemplo en el síndrome de Nijmegen, la anemia de Fanconi y el síndrome ataxia telangiectasia. Esto ha apoyado el papel potencial de las variaciones genéticas como un determinante importante de la respuesta a la radiación del individuo(143).

Los estudios de genes conocidos como polimorfismos de nucleótido único (SNP), han sido relacionados con la patogénesis de la toxicidad por radiación. Estos incluyen aquellos que participan en la reparación del ADN como BRCA1, y BRCA2, apoptosis como TP53 y BCL2, enzimas antioxidantes como el SOD1, y factores de crecimiento como TP53 y VEGF(132).

Se ha sugerido además una asociación de los genes TGFB1, SOD2, XRCC3, XRCC1 y la toxicidad de radiación tardía en pacientes con cáncer de mama. Los estudios en el tejido pélvico han sugerido correlaciones entre algunos genes de riesgo como XRCC1, XRCC3, TGFB1, OGG1 y un mayor riesgo de desarrollar toxicidad tardía gastrointestinal y genitourinaria tras la radioterapia(144),(145).

Otros factores relacionados al tratamiento no ionizante

El tabaquismo intensivo fue el predictor independiente más fuerte de las complicaciones generales (cociente de riesgo multivariante, 2.30, IC95%, 1.84 a 2.87). La influencia más notable del tabaquismo fue la incidencia de complicaciones a nivel de intestino delgado (proporción de riesgo para los fumadores de uno o más paquetes al día, 3.25; IC95%, 2.21 a 4.78). Los hispanos tenían una tasa significativamente menor de complicaciones del intestino delgado que los blancos, y los negros tenían mayores tasas de complicaciones de la vejiga y el recto que los blancos. Las mujeres delgadas tenían un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales, y las mujeres obesas eran más propensas a tener complicaciones de la vejiga graves(146).

El antecedente de cirugía abdominal aumenta el riesgo de toxicidad por radiación pélvica, debido a que los cambios anatómicos aumentan la exposición intestinal y colónica a la radiación, como el prolapso postoperatorio del intestino en la cavidad pélvica o adhesiones quirúrgicas que fijan los segmentos intestinales dentro del campo de radiación, que pueden predisponer a estos órganos a recibir dosis más altas de radiación(147).

Asimismo la combinación de prostatectomía radical con radioterapia pélvica puede aumentar la toxicidad rectal durante el tratamiento del cáncer de próstata. Se realizó un análisis de la toxicidad aguda en 405 pacientes, en ellos se informó que entre otros factores, la cirugía genitourinaria previa era predictiva de una mayor toxicidad gastrointestinal a la radiación(148).

Patogénesis de la lesión gastrointestinal por radioterapia

Patogénesis de la lesión intestinal aguda por radiación

El revestimiento epitelial del intestino tiene una alta tasa proliferativa, por lo que es extremadamente susceptible a los daños de la radiación. La mucosa intestinal se sustituye normalmente cada tres a cinco días. La radiación afecta a las células madres intestinales dentro de las criptas de Lieberkühn, como

resultado de la lesión por radiación directa y/o indirecta, produciendo daño microvascular, inflamación con edema, atrofia de las vellosidades y la malabsorción de forma consecutiva (149).

Los cambios histológicos descritos, se pueden ver en cuestión de horas o días, y prolongarse unas semanas después de exposición a la radiación, apreciándose en el tejido la infiltración de leucocitos con la formación de microabscesos, condicionando la formación de úlceras y la penetración en la vasculatura local produciendo hemorragia digestiva (149).

Como resultado, los pacientes con enteropatía por radiación aguda pueden presentar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión, pérdida de peso y sangrado gastrointestinal. La diarrea inducida por la radiación a menudo aparece durante la tercera semana de un curso de la RT fraccionada, con tasas reportadas del 20-70%(10)(10). La diarrea después de la radioterapia es desencadenada por lo menos por 13 mecanismos diferentes, reflejando cambios en partes ampliamente separadas del tracto gastrointestinal. Los patrones de síntomas pueden no definir con precisión la causa subyacente probablemente porque la radiación no se adhiere a los límites anatómicos (10).

Los cambios funcionales pueden ser resultado de la pérdida de células críticas, encargadas de la absorción de sales biliares o de vitamina B12 debida a la irradiación del íleon terminal. Otros síntomas pueden deberse a los efectos de la motilidad en el intestino delgado que conduciría al sobrecrecimiento bacteriano.(10)

En un estudio con 30 pacientes tratados consecutivamente por cáncer de cuello uterino con radioterapia pélvica con o sin cirugía entre 1985 y 1990 comparando la función GI frente a 18 voluntarios normales sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Se detectaron anomalías en la función gastrointestinal en 97% de los pacientes en comparación con el grupo control, como una reducción significativa en la absorción de ácido biliar y de vitamina B12, un aumento significativo en la malabsorción de lactosa, vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito intestinal ($p < 0.01$) (150).

Un estudio prospectivo similar de 27 pacientes tratados principalmente por tumores mixtos con radioterapia pélvica con o sin cirugía comparó la función GI a 18 voluntarios normales. Se encontró un aumento significativo en la frecuencia de las heces, tránsito intestinal y una disminución significativa de la absorción de B12, ácidos biliares y lactosa comparando pacientes con controles sanos. A los 2 años después de la radioterapia, se mantuvo una reducción significativa en la absorción de ácido biliar y vitamina B12, así como un aumento significativo del tránsito del intestino delgado(150).

La malabsorción aguda de nutrientes por la atrofia de las vellosidades dentro de todas las partes del intestino delgado, la reducción de la absorción de sales biliares en el íleon afectado, la digestión deficiente de lactosa, sería por la pérdida de la enzima lactasa como consecuencia de la destrucción de microvellosidades intestinales, la motilidad intestinal alterada y la proliferación bacteriana intestinal (151),(152).

En general, los síntomas agudos desaparecen y los cambios patológicos se resuelven espontáneamente dos a seis semanas después de la finalización de la RT. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que los pacientes que desarrollan toxicidad aguda del intestino delgado estarían en mayor riesgo de toxicidad crónica de radiación (153).

Patogénesis de la lesión intestinal crónica por radiación

Las lesiones tardías de la radiación en el intestino delgado se producen como media de seis a 12 meses después de la radioterapia, aunque pueden aparecer incluso muchos años más tarde. La enteropatía por radiación crónica se produce generalmente como una respuesta a los cambios vasculares, incluyendo la vasculopatía oclusiva progresiva, el depósito de colágeno y la fibrosis, condicionando una lesión isquémica. El daño linfático y la constricción de los canales linfáticos, contribuyen aún más al edema y la inflamación de la mucosa. Histológicamente se desarrolla, atrofia de la mucosa e hiperplasia de las glándulas atípicas (154).

Complicaciones graves se pueden presentar en esta etapa, como la ulceración de la mucosa, estenosis intestinal, fistulización, y la formación de abscesos. La perforación intestinal puede ocurrir a partir de la necrosis de los tejidos y las úlceras penetrantes. Una revisión de 20 ensayos aleatorios realizada por Ooi et al. informaron de una prevalencia variada de complicaciones graves a largo plazo (incluyendo la radiación enteropatía, obstrucción del intestino delgado) que van desde el 1,2% hasta un máximo del 15%(155).

La enteropatía crónica severa radiación tiene un efecto negativo en el pronóstico a largo plazo, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 10% sobre un promedio de 10 años(154).

Los pacientes con lesión colónica aislada o proctopatía crónica por radioterapia tienen significativamente menos problemas con el equilibrio y la nutrición de líquidos y electrolitos, y el pronóstico a largo plazo es mejor que en los pacientes con afectación intestinal delgada (156).

Patogénesis de la lesión rectal aguda y crónica por radiación

Los efectos de la irradiación del recto han sido bien estudiados, mediante exámenes macroscópicos y microscópicos del recto de ratas, después de una dosis de radiación, a intervalos regulares, donde se aprecia similitud con los hallazgos obtenidos en tejidos humanos. Los cambios observados en el recto irradiado, en ratas y en humanos, se denominan comúnmente proctitis por radiación, donde un término más apropiado sería la proctopatía por la radiación, ya que se produce poca inflamación primaria (155).

El inicio del daño epitelial, se manifiesta a los cuatro días después de la dosis de radiación índice con dilatación de la cripta e inflamación leve. En los días siguientes, se produce atrofia epitelial, erosiones, así como ulceraciones francas que aparecen y se desarrollan a los diez días. Paralelamente al desarrollo de la ulceración, hay evidencia de regeneración celular, que se caracteriza por la distorsión de la cripta y el aumento de la actividad mitótica entre las células epiteliales de las criptas, para el día 14, hay un extenso cambio regenerativo y las úlceras se curan(157).

Mientras que investigadores anteriores han sugerido que estos procesos se dan como resultado de la lesión y muerte de las células madre epiteliales, se ha propuesto actualmente que las células claves serían las células endoteliales de la microvasculatura, y que la respuesta de recuperación del epitelio intestinal estaría regulada por ellas (157).

Alrededor de cuatro a seis semanas después de la dosis de radiación índice, hay una regeneración completa de la mucosa rectal, aunque con algunos cambios arquitectónicos permanentes. En humanos, las biopsias del recto tomado durante la presentación de radioterapia tienen reducción del número de mitosis entre células epiteliales y atipia nuclear que se caracteriza por la ampliación y la pérdida de polaridad. Otros hallazgos histológicos en humanos, incluyen el desarrollo de abscesos de la cripta con eosinófilos, ulceración de la mucosa superficial, edema submucoso, así como el aumento de la fibrina. Tras el cese de la radiación, en ratas y seres humanos, el epitelio de la mucosa vuelve a la normalidad en la mayoría de individuos, mientras que en otros pueden mostrarse atrofia, pérdida de células caliciformes, y atipia nuclear leve persistente(121).

En ratas el epitelio puede incluso cambiar de "arquitectura", como consecuencia de la cicatrización de las úlceras vistas en la fase aguda, tomando la forma de criptas dilatadas desplazadas en la submucosa, e incluso a veces de la muscular propia. Este fenómeno, ha sido denominado "proctitis fibrosa quística profunda inducida por radiación" por Hubmann. Una lesión equivalente también ha sido bien descrita en los seres humanos (158).

La fibrosis de la pared rectal, conduce a la estenosis y acortamiento, que puede ser progresiva y desarrollarse en un período de meses o años. Debido a esto, los pacientes pueden presentar obstrucción intestinal después de un período largo libre de síntomas(154).

Otro cambio dramático de arquitectura rectal es la presencia de epitelio directamente en contacto con la muscularis propia con la pérdida de la submucosa, resultado de la curación de las úlceras en la fase aguda, es razonable suponer que el grado de estos cambios dependería

proporcionalmente de la gravedad de la fase aguda . También hay cambios en el tejido conectivo más generalizados en el largo plazo, lo que habría comenzado como edema y acumulación de material similar a la mucina en la submucosa, se transforma con el tiempo en fibrosis hialina poblada de fibroblastos atípicos(159).

Todos los tejidos irradiados, presentan cambios vasculares crónicos, en las arterias, arteriolas y venas, caracterizados por fibrosis de la íntima, la acumulación de células espumosas, pérdida de músculo liso, y el estrechamiento luminal, acompañados por células endoteliales atípicas. Estos cambios conducen a la insuficiencia vascular y, en algunos casos, ulceraciones crónicas. Se ha argumentado que muchos de los cambios atribuidos directamente a la irradiación se consideran como consecuencia de la insuficiencia vascular más que la inflamación directa por la radioterapia de los tejidos (159).

Otro cambio vascular importante es el desarrollo de telangiectasias vasculares en la mucosa y la submucosa; estos vasos dilatados, tortuosos, de paredes rígidas son delicados, lo que lleva a la hemorragia rectal persistente en la proctopatía por radiación crónica; un proceso similar se observa en la vejiga urinaria(160),(161).

La proctitis por radioterapia

En 1887 se publica el primer caso de proctitis inducida por radiación, dos años después de que Wilhelm Roentgen descubriera la radiación ionizante. Malmgrem en 1933, atrajo el interés sobre estas lesiones secundarias a la irradiación terapéutica con radium, a pacientes con carcinoma de cuello uterino y acuñó el término de “proctitis facticia”(162),(163).

La proctopatía radiación aguda (ARP)

Se estima que unos 200.000 pacientes en los Estados Unidos de América reciben radiación abdominal o pélvica por año y 60 a 80% de ellos experimentan síntomas de toxicidad intestinal aguda (164).

La proctopatía radiación aguda se puede definir como los síntomas rectales que ocurren durante o inmediatamente después de RT. La ARP mejora y finalmente se resuelve espontáneamente. Los síntomas comunes de ARP incluyen diarrea, los hábitos intestinales irregulares, hematoquezia, cólicos y tenesmo (165).

La ARP se produce dentro de los tres meses de la culminación de la RT y afecta de manera significativa la calidad de vida. Se ha estimado que más del 75% de los pacientes que reciben radiación pélvica desarrollan síntomas anorrectales agudos. Estos síntomas tienen repercuten negativamente en la calidad de vida en pacientes con neoplasias de la pelvis(166).

La proctopatía crónica por radiación (PCR)

Se define como los síntomas anorrectales inducidos por la radiación que ocurren por lo menos 3 meses después de la finalización de la RT. La mediana de aparición de los síntomas de la PCR es de ocho a 12 meses, pero los síntomas tardíos pueden comenzar tan tarde como 30 años después del tratamiento de radiación. Dependiendo de la definición utilizada y el método de recogida de datos epidemiológicos, la prevalencia de la PCR se ha estimado del cinco al 80% de los pacientes después de la radioterapia pélvica (167).

Espectro clínico de la proctitis crónica por radioterapia

Hay dos tipos de problemas clínicos que se desarrollan en esta patología, aquellos que son potencialmente mortales: fistulización, sepsis, estenosis, insuficiencia intestinal, perforación, hemorragia severa e incluso cáncer secundario, las mejores estimaciones de estos efectos secundarios del tratamiento son del 4 al 8%, después de cinco a diez años. Más comunes, aunque menos reconocidos, los síntomas gastrointestinales crónicos son los más prevalentes pero subdiagnosticados, el 80% de todos los pacientes tratados notarán un cambio permanente en el hábito defecatorio después de la radioterapia, pero estos no serán importantes a menos que afecte significativamente su calidad de vida(168).

En un estudio los síntomas gastrointestinales crónicos reportados incluyen diarrea de nueva aparición o estreñimiento (69%); incontinencia fecal (43%); dolor abdominal, rectal, anal o perineal (33%); sangrado rectal (31%); flatulencia (29%); hinchazón (28%); vómitos; náuseas; vaciamiento incompleto y calambres abdominales (10%)(169).

En otro estudio la frecuencia intestinal, la urgencia y la hemorragia se estimaron como los síntomas más comúnmente reportados ($6.7 \pm 31.4\%$ de la serie)(170).

Wortel reportó la incidencia de incontinencia del 11.8%, aumento del ritmo defecatorio en 3.3%, sangrado rectal en 3.5% y diarrea en el 1.3% de los pacientes que recibieron la modalidad de IG-IMRT(171).

En un estudio la incontinencia a las heces sólidas, líquidas y al gas fue del 15%, 49% y 71%, respectivamente, un 43% de los pacientes presentó urgencia intestinal. El 52% de los pacientes usaban almohadillas absorbentes y el 25% utilizaban medicación para constipación y el 15% reportaron restricciones importantes en la vida social(172).

Un aspecto patológico importante a largo plazo, es el riesgo para el desarrollo de nuevos tumores malignos en el recto irradiado, un estudio mostró un riesgo relativo de 1.26 para el carcinoma rectal en los hombres que habían sido tratados con radiación de haz externo para el adenocarcinoma de la próstata en comparación con los que habían sido tratados con cirugía sola (173).

Existe evidencia de que la radiación aumenta el riesgo de cáncer de recto a los pacientes. Baxter et al. informaron un aumento significativo en el desarrollo de cáncer rectal, lo que indica que el efecto fue específico para el tejido directamente irradiado. La razón de riesgo observada para la radioterapia y el cáncer rectal fue de 1.7(174).

Asimismo los resultados de la base de datos SEER estimaron que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de recto después de EBRT, braquiterapia y braquiterapia y EBRT en comparación con la prostatectomía radical fue del 1.26; 1.08 y 1.21 respectivamente(175).

Por otro lado, un gran análisis de 33 831 pacientes que recibieron radiación para el cáncer de próstata no revelaron la presencia de algún riesgo medible para el posterior desarrollo de cáncer de recto(176).

Los adenocarcinomas del recto inducidos por la radiación, de forma similar a los que se desarrollan en un fondo de enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, tienen su inicio como áreas planas de displasia que pueden ser difíciles de detectar por vía endoscópica (177).

Aspectos fisiopatológicos específicos de la sintomatología de la proctitis por radioterapia

La hematoquezia es inducida por la rotura de las telangiectasias inducidas por la radiación, el sangrado rectal puede ser grave requiriendo incluso transfusiones de sangre y soporte hemodinámico. La patogénesis de la incontinencia anorectal se entiende de manera incompleta, los efectos adversos de la radiación pélvica en el esfínter rectal afectarían principalmente la capacidad de reserva rectal(178).

La morfología del órgano de continencia anortectal, no necesita necesariamente manifestar un correlato patológico-anatómico. Por ejemplo, Yeoh et al. demostraron que después de un período de seis semanas no se observó ningún cambio significativo en el espesor de los músculos del esfínter interno o externo (179), Gervaz mostró que una lesión histológicamente en el esfínter interno, era detectable sólo después de cuatro años (180).

Con respecto a los factores condicionantes de la incontinencia, se pueden diferenciar dos grupos principales. Los primeros llamados aspectos centrales, que incluyen cambios en el tono de reposo anal, la presión de prensa y el volumen rectal o complacencia rectal. El segundo grupo denominados aspectos asociados de la continencia, incluyen otros trastornos como proctitis, colitis y otras alteraciones que afectan al tracto digestivo inferior(181).

Se asume tradicionalmente que incontinencia fecal es por una disminución del tono de reposo anal, pero Iwamoto encontró un aumento en el tono de reposo

postradiológico(182). Otros hallazgos encontrados son una reducción de la presión de prensa, una disminución en el complacencia de la pared rectal, y una reducción en el volumen rectal; los cuales serían factores de mayor relevancia en la incontinencia rectal(183).

El dolor crónico pélvico después de radiación en esa región, se presenta como resultado de la enteritis crónica por radiación, atrapamiento periférico de nervios, mielopatía, proctitis, cistitis, linfedema, osteonecrosis, fístulas o por microfracturas de pelvis(184).

Importancia relativa de la sintomatología de proctitis por radioterapia

En un estudio la diarrea o estreñimiento de nueva aparición, que ocurrió en el 56% (n=60) de todos los pacientes, causó la mayor angustia, afectando la calidad de vida en el 87% (n=53), representando un problema significativo en el 50% de todos los entrevistados. La incontinencia fecal ocurrió en el 35% (n = 37) de todos los pacientes y afectó la calidad de vida en el 51% (n=19), representando el 18% de la cohorte completa. El dolor abdominal, rectal o perineal, fue informado por el 27% (n=29) de todos los pacientes y afectó la calidad de vida en el 48% (n=14), representando el 13% de la cohorte entrevistada. La hemorragia rectal reportada por el 25% (n=27), afectó la calidad de vida en el 22% de ellos (n=6), representando el 6% de todos los pacientes(169).

Problemática de la definición de la expresión clínica de la enfermedad por radioterapia gastrointestinal y su relación con cambios patológicos

El efecto de la radioterapia pélvica en el tracto gastrointestinal es un escenario clínico único y complejo, ya que no sólo conduce cambios estructurales y funcionales en varios puntos del tracto gastrointestinal, sino que las manifestaciones clínicas varían en el tiempo. Un proceso que no se resuelve espontáneamente y puede tener incluso un curso de recaída y remisión. Esto se complica por el hecho de que el tracto gastrointestinal tiene un repertorio limitado de respuestas a las lesiones patológicas. Es difícil determinar la causa

de la disfunción gastrointestinal basándose únicamente en la sintomatología (10).

Por ejemplo, la incontinencia fecal puede ser el resultado del efecto de la radiación en la estructura y la función del esfínter anal o del recto, con el efecto potencialmente aditivo de la patología del intestino delgado afectado también por la radioterapia, causando ambas heces sueltas, afectando negativamente a la continencia. Diferentes patologías subyacentes requieren tratamientos marcadamente diferentes y por ello se requiere de una investigación cuidadosa y metódica de todos los síntomas para identificar y manejar los síntomas de manera eficaz(185).

A la actualidad no hay suficientes datos en la literatura para describir claramente las variaciones de las presentaciones clínicas de los síntomas gastrointestinales después de la radioterapia para los diferentes grupos de tumores, pues estos varían dependiendo de la técnica de radioterapia utilizada, y del tiempo de radioterapia (185).

Patrones de presentación clínica de Proctitis por radioterapia

Un estudio ha caracterizado cinco presentaciones clínicas típicas.

Tipo 1: Pacientes sin sintomatología o mínima de proctitis crónica.

Tipo 2: Pacientes que experimentaron persistente movimientos intestinales los cuales no fueron severas y raramente se asociaron con sangrado y diarrea moderada a severa (170).

Tipo 3: Pacientes con afectación de urgencia y sangrado, pero quienes no reportaron aumento de movimientos intestinales, llamativamente muy pocos de ellos reportaron diarrea, descarga rectal y/o dolor, además en ellos la prevalencia de sangrado se incrementó a los 3 años de la terapia, este grupo no tuvo una mayor prevalencia de proctitis aguda respecto a los que no presentaron síntomas crónicos (170).

Tipo 4: Pacientes con predominio de aumento frecuencia y urgencia intestinal, aproximadamente el 80% tuvieron niveles leve de sangrado, descarga rectal y diarrea, en este grupo la prevalencia de sangrado disminuyo luego de 3 años luego de la terapia (170).

Tipo 5: Pacientes con síntomas tardíos experimentaron solo niveles leves de urgencia y frecuencia pero reportaron niveles moderado a severo de sangrado, descarga rectal y diarrea, estos incrementaron la prevalencia de la sintomatología en el tiempo luego del tratamiento mayor a 3 años (170).

Diagnóstico de la proctitis por radioterapia

Se hace por una historia detallada de la exposición previa de radiación, características clínicas de la enfermedad, y hallazgos endoscópicos sugerentes (186).

Los detalles de la radioterapia en la historia clínica son importantes, como la última dosis, la distribución del campo de radiación, fraccionamiento y las dosis totales, así mismo los antecedentes patológicos, medicación habitual y cirugías previas son de igual importancia(187).

El diagnóstico de hemorragia secundaria a proctitis por radioterapia (PCHR) debe excluir otras causas como neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, divertículos, u otras lesiones vasculares. La severidad de la proctopatía radiación puede evaluarse mediante diversas escalas clínicas y endoscópicas obtenidas por la evaluación de colonoscopia o sigmoidoscopia flexible. Los hallazgos endoscópicos de la PCHR que se reportan usualmente incluyen usualmente presencia y distribución de telangiectasias, hemorragia espontánea, edema, friabilidad, y la palidez de la mucosa, además con frecuencia, se pueden encontrar úlceras, estenosis, fístulas y tumores malignos secundarios(188).

A pesar que la biopsia rara vez se realiza como rutina para confirmar el diagnóstico, en esta se presenta fibrosis del tejido conectivo y endarteritis,

además en casos de encontrarse úlceras es importante para definir si es una infiltración secundaria por la neoplasia pélvica de fondo (188).

Escalas clínicas y endoscópicas de severidad de la proctitis crónica por radioterapia

La proctitis crónica por radioterapia es una patología con un amplio espectro clínico por lo que una escala multidimensional adecuadamente estandarizada sería útil en la evaluación de esta patología. Denhama describe hasta cinco síndromes clínicos asociados: hemorrágico, incontinencia, urgencia, diarrea y dolor pélvico(170).

Wacher describe diversos instrumentos para la determinación de la severidad como escalas clínicas, cuestionarios estandarizados, y la puntuación endoscópica (189), el análisis de la evaluación de los artículos analizados en este estudio, en la mayoría de ellos solo se describe una forma de clasificación clínica y/o endoscópica, por lo que es muy difícil una comparación entre ellos.

La escala clínica de rectorragia más usada es la clasificación de Chutkan, la cual describe hasta cinco grados de la severidad del sangrado clínico, sin determinar ninguna otra complicación(190).

Talley presentó una clasificación denominada "Proctopathy System Assessments Scale" (RPSAS), la cual una escala clínica, pero considera otros síntomas clínicos como diarrea, urgencia, dolor rectal, tenesmo, incontinencia rectal y rectorragia, y todas estas descritas en dos dimensiones como severidad y frecuencia, asimismo cada una categorizada en cinco grados de severidad(43).

Por otro lado el cuestionario denominado "Late effects of normal tissues scoring system" (LENT), considera características subjetivas como tenesmo, pérdida de moco, control de esfínter, dolor y frecuencia de deposiciones; además de características clínicas objetivas como sangrado, ulceración y estenosis. Asimismo en ella, se describen las características del tratamiento como el uso de antidiarreicos, analgésicos, ablandadores de heces, modificación de dieta, y demás medidas médicas y quirúrgicas usadas; todas

ellas categorizadas en cuatro grados de severidad. Esta clasificación incluye adicionalmente los resultados analíticos de exámenes de bario, proctoscopia, tomografía, resonancia magnética, manometría anal y ultrasonido, así mismo esta escala tiene la ventaja de ser evaluada en el tiempo comparando la diferencia de las puntuaciones(191).

De las escala endoscópicas, la más extendida es la de Saunders, esta evalúa la distribución y la superficie rectal cubierta por telangiectasias, la presencia de sangre fresca, dando una puntuación global que se cataloga en tres grados, esta escala endoscópica, a pesar de usar variables asociadas a factores endoscópicos hemorrágicos, ha mostrado una pobre correlación clínica-endoscópica(192).

Chi describió una escala denominada “Escala de densidad rectal de telangiectasias”, según el número y la coalescencia de las lesiones vasculares, clasificada en cuatro grados de severidad, ambas variables no fueron evaluadas por la clasificación de Saunder, y este sistema mostró una mejor correlación respecto al sangrado clínico, pero carece de evaluación de otros aspectos clínicos no hemorrágicos(193).

Irving presentó una clasificación basada principalmente en aspectos no hemorrágicos, como edema, hiperemia, erosiones, ulceraciones, estenosis, y lesiones vasculares y la presencia de complicaciones como perforación y fistula(194).

Esta es una clasificación más completa, como un conjunto de lesiones endoscópicas inflamatorias y hemorrágicas, que pueden tener repercusión con síntomas no hemorrágicos, como dolor, incontinencia, urgencia, entre otros; pero al combinar sus puntajes y dar solo una severidad global, pierde valor como escala de severidad para PCHR, aun así constituye un primer intento de enfoque global de severidad de la proctitis por radioterapia(194).

En la tesis doctoral de Latorre, se presenta una clasificación donde se miden aspectos endoscópicos hemorrágicos como el compromiso colónico, la longitud y el porcentaje de la superficie rectal afectada por las lesiones vasculares, asimismo por primera vez se incluye el concepto de friabilidad de las lesiones

vasculares, esta es la menos extendida de las clasificaciones endoscópicas y por ello la menos comparable(195).

Reciente la escala denominada “Vienna Rectoscopy Score for radiation induced proctitis”, considera como variables endoscópicas, congestión de la mucosa rectal, confluencia de las telangiectasias, la presencia de ulceración, estenosis rectal y necrosis de la mucosa rectal, todas ellas divididas en cuatro grados de severidad, además da una clasificación global de la severidad de proctitis por separado(189).

Tratamiento médico en la prevención de la proctitis aguda por radioterapia

Además de mejoras en la técnica de radiación y la dosificación, un número de otras estrategias farmacológicas de prevención para disminuir la incidencia y gravedad de proctopatía crónica por radiación se han investigado. Estos agentes que actuarían como radioprotectores del tejido normal sin actuar directamente sobre la actividad del tumor o disminución de los efectos de la terapia de radiación.

La amifostina es uno de los agentes más estudiados, la evidencia de la eficacia en la reducción de la toxicidad gastrointestinal inducida por radiación aguda se investigó en un ensayo prospectivo, aleatorizado de 205 pacientes con neoplasias de la pelvis, asignados al azar para recibir radioterapia pélvica con o sin amifostina. Se apreció una reducción significativa en la toxicidad aguda grado 2-3, del tracto gastrointestinal inferior en el grupo de amifostina ($p < 0.05$, semanas 3-7). Más importante aún, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en términos de respuesta terapéutica a las seis semanas después de la finalización de la radioterapia, la respuesta completa más respuesta parcial fue del 98.3% en el brazo de amifostina y 96.8% en el grupo de control. Las infusiones amifostina fueron bien toleradas, con hipotensión moderada que ocurrió en dos pacientes y náuseas moderada en un paciente. No se reportaron efectos tóxicos a largo plazo relacionados con la infusión de amifostina durante el período de seguimiento (196).

En otro ensayo prospectivo, aleatorizado de 100 pacientes con adenocarcinoma rectal inoperable, no resecable, o recurrente, los pacientes fueron asignados al azar para recibir radioterapia con o sin amifostina (340 mg/m² ev, 15 minutos antes de la RT). No se observaron efectos tardíos de los tejidos pélvicos normales, ya sea moderado ó grave en los 34 pacientes evaluados en el grupo de amifostina mientras que cinco de 37 pacientes evaluables en el grupo control exhibieron efectos tardíos de grado moderado ó grave ($p=0.03$)(197).

Diversas rutas de administración de amifostina más convenientes y menos costosas han sido probadas. En un estudio realizado por Kouloulis et al. los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir amifostina, ya sea como una dosis 1500 mg en 40 ml como enemas (n=27) o una dosis de 500 mg por vía subcutánea (n=26) antes de la irradiación. Los enemas de amifostina demostraron una menor incidencia de morbilidad rectal grado I-II por radioterapia respecto a la vía subcutánea, 11% vs 42% respectivamente, uno a dos días después de la finalización de la radioterapia, pero tuvo resultados antagónicos en la toxicidad urinaria (48% vs 15%, $p=0.03$) (198).

Las náuseas grado 1, se observaron en 11% de los pacientes que recibieron amifostina por vía subcutánea, con una duración de casi seis horas. Cuatro pacientes (15%) en este grupo también se quejaron de astenia severa (grados 2-3 de la OMS), que se produjo desde el día cuatro hasta el 20 de la inyección de amifostina. Este síntoma se tradujo en la suspensión durante 24 horas de la QT, hallazgos que no se presentaron en el grupo con enemas. Como resultado, las guías de práctica clínica actualizadas desarrolladas por el Grupo de Estudio de la Mucositis de la Asociación Multinacional de Cuidado de Soporte en Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC / ISOO), sugieren que la amifostina puede prevenir la proctopatía radiación aguda y crónica(198).

La sulfasalazina y balsalazide (ácido 5-amino-salicílico) pueden tener un papel en la prevención o reducción de la proctopatía aguda por radiación. En 27 pacientes con cáncer de próstata que recibieron radioterapia de haz externo se administraron 2.25 gr de balsalazide o un placebo dos veces al día,

comenzando cinco días antes de la radioterapia y continuando dos semanas después de la finalización. Todas las toxicidades clínicas fueron menores en el grupo con balsalazide, con la excepción de las náuseas y los vómitos, apreciados en tres pacientes en el grupo de balsalazide y dos en el grupo de placebo. La puntuación de los síntomas agudos mostró una mejoría estadística, con un índice medio de 35.3 proctitis en pacientes tratados con balsalazida y 74.1 en pacientes tratados con placebo ($p=0.04$) (199).

Otros resultados de los ensayos clínicos controlados que evaluaron la mesalazina o sulfasalazina en la prevención de la enteropatía por radiación aguda han sido discordantes. En un ensayo aleatorio controlado con placebo en 87 pacientes que recibieron radioterapia pélvica, la diarrea se produjo en el 55% y el 86% de los grupos sulfasalazina y placebo, respectivamente ($p=0.001$)(200).

Sin embargo, otro ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo evaluando mesalazina en 153 pacientes que recibieron radioterapia pélvica, no mostró mejoría en los síntomas diarreicos, con el 69% en el grupo de mesalazina y el 66% del grupo placebo que presentaron dicha sintomatología ($p=0.22$)(201).

No obstante, la Sociedad Europea de directrices de Oncología Médica para la gestión de la mucositis oral y gastrointestinal publicó en 2009 una recomendación con el uso de 500 mg sulfasalazina por vía oral dos veces al día, para reducir la incidencia y la gravedad de la enteropatía inducida por radiación en pacientes que reciben radioterapia pélvica de haz externo(202).

Un número de otros agentes farmacológicos se han investigado en modelos animales y estudios clínicos preliminares. Entre ellos las enzimas pancreáticas han demostrado que exacerban la toxicidad intestinal aguda por la radiación en modelos animales(203).

Por otro lado se pensaba que la reducción de la secreción pancreática con un análogo sintético de receptores de somatostatina, como el octreótide, era una

estrategia protectora contra la toxicidad tardía de la radiación del intestino delgado(204).

Esto fue evaluado en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 125 pacientes que recibieron radioterapia pélvica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir octreotide (100 mcg, administrada por vía subcutánea en el día 1, seguido de octreotide 20 mcg, administrada por vía intramuscular en los días 2 y 29; n=62) ó para recibir una inyección de placebo (n=63)(144).

La diarrea clínicamente significativa se apreciaron en porcentajes similares en ambos grupos ($p=0.64$), algunos otros síntomas como movimientos intestinales nocturnos (70% vs 45%; $p=0.004$) y hemorragia digestiva asociados a los movimientos intestinales (57% vs 35%; $p=0.01$) fueron incluso peores en el grupo tratado con octreotide (205).

La suplementación de selenio se ha estudiado en un estudio multicéntrico de fase III, que incluyó a 81 pacientes que recibieron radioterapia pélvica para el cáncer de útero y cérvix, tratados con suplementos de selenito de sodio de 84 mcg/L. Los participantes fueron asignados al azar antes de la radioterapia para recibir 500 mcg de selenio por vía oral en los días de la radioterapia (n=39) y un grupo control con placebo (n=42). Una incidencia significativamente menor de diarrea severa en la fase aguda, se observó en el grupo de administración de suplementos de selenio en comparación con el grupo control (20.5% frente a 44.5%; $p=0.04$)(206).

La prostaglandina E2 y los análogos de prostaglandinas mostraron una protección radiológica en estudios con animales. Sin embargo, un estudio de fase III, con 100 pacientes con radioterapia para el cáncer de próstata. No encontró diferencias en el inicio de los síntomas o la duración de proctitis aguda, además un mayor número de pacientes con misoprostol, experimentaron rectorragia en comparación con el placebo ($p=0.03$)(146),(35).

El sucralfato también se ha evaluado para la profilaxis contra la enteropatía y proctopatía por radiación aguda. Un metaanálisis no pudo demostrar un papel

beneficioso para el sucralfato ya sea por vía oral o enemas, como tratamiento de profilaxis para la proctopatía por radiación aguda. Otro estudio aleatorizado doble ciego, evaluó 338 pacientes, con radioterapia definitiva para el cáncer de próstata, asignados aleatoriamente para recibir 3 gr de suspensión de sucralfato oral o placebo dos veces al día. El estudio no demostró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de la toxicidad rectal crónica en los pacientes asignados al azar que recibieron sucralfato respecto al grupo control(207).

También se ha probado con suplementación de glutamina para aumentar la resistencia del intestino a la lesión por radiación y/o mejorar su capacidad de recuperación para la protección contra las lesiones por radiación. Sin embargo, un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, con 129 pacientes en los que se administró 4 gr. por vía oral, dos veces al día, comenzando con el primer o segundo día de RT y durante dos semanas después de RT. No observó diferencias significativas en los niveles de diarrea (grado, incidencia, y la puntuación media de diarrea)(35).

Por último, los modelos animales preliminares han identificado un posible papel para el factor de crecimiento transformante fibrogénico (TGF) beta 1, en la enteropatía por radiación. En este sentido la proteína de fusión del receptor II recombinante tipo TGF-beta ha mostrado funcionar como un "barrendero" de TGF-beta 1, lo que sugiere una posible herramienta terapéutica(208).

Un estudio clínico de fase II asignó al azar a 81 pacientes con cáncer de pulmón sometidos a radioterapia con o sin quimioterapia y con alto riesgo de toxicidad pulmonar, a usar captopril. La incidencia de toxicidad grado ≥ 2 atribuible a la radioterapia fue del 23% frente a un 14% en el grupo observación y captopril, respectivamente(209).

Otros estudios preclínicos han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden reducir la toxicidad gastrointestinal aguda. Wedlake evaluó la eficacia de las estatinas y los inhibidores de la ECA sobre la toxicidad gastrointestinal en 237 pacientes sometidos a radiación pélvica en un estudio prospectivo de una sola institución. Se demostró que

tanto el uso de estatina sola y la estatina asociado al inhibidor de la ECA, se asociaron con una reducción de la toxicidad gastrointestinal aguda significativamente estadística, a la vez que se mantuvo este beneficio hasta un año del tratamiento de radioterapia(210).

Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en 63 pacientes con cáncer de cuello uterino sometidos a radioterapia pélvica con cisplatino concomitante, fueron aleatorizados para recibir un probiótico que contenía *Lactobacillus acidophilus* más *Bifidobacterium bifidum* (51%) o placebo (49%) para determinar su eficacia en la diarrea inducida por radiación. Se observó diarrea de grado 2-3 en el 45% del grupo placebo y el 9% del grupo de estudio, con un menor uso de medicamentos(211).

Un reciente metanálisis evaluando seis ensayos clínicos con 917 pacientes, ha mostrado resultados discordantes, para el uso de probióticos para la diarrea inducida por radiación(212).

Un estudio prospectivo con 117 pacientes sometidos a radioterapia para tumores malignos de la pelvis que fueron asignados aleatoriamente a dietas con bajo, o normal contenido de grasa, en base al porcentaje de la energía total consumida de triglicéridos de cadena larga y media. No se apreció diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas gastrointestinales entre los grupos(213).

Un metaanálisis que constó de 22 estudios de pacientes que recibieron radioterapia para tumores malignos de la pelvis con intervenciones nutricionales para reducir la toxicidad GI, concluyó que la evidencia de las intervenciones elementales como dieta escasa en grasa, fibra y lactosa se consideró baja, mientras que la evidencia de los probióticos se consideró más prometedora, pero la dosis, cepas, y las metodologías fueron variables(151).

Las modalidades terapéuticas de Proctitis crónica por radioterapia

Hay dos objetivos principales del tratamiento de la PCHR, la obliteración de las telangiectasias de la mucosa y el control de los síntomas funcionales. Hasta la fecha, una amplia variedad de técnicas endoscópicas de ablación, terapias

farmacológicas y procedimientos quirúrgicos se han propuesto principalmente para el tratamiento de las lesiones vasculares de la proctitis crónica por radiación (214).

Sin embargo, faltan estudios aleatorios controlados con placebo suficientes, para demostrar significativamente la eficacia de la mayoría de las intervenciones(215).

La terapia médica en la proctitis crónica por radioterapia

Un estudio prospectivo con el uso de pentoxifilina en 40 pacientes, en el que no hubo diferencia estadística, (OR 1.33, IC95% 0.88 – 2.03). Observándose solo una tendencia a una mejora de sangrado más rápido.(37) En el estudio de Yuan et al, se usó el Qing Dai vía oral con cierta eficacia clínica en un estudio de seis pacientes (44).

En otro estudio retrospectivo de pacientes con PCR, 21 pacientes recibieron pentoxifilina más tocoferol y nueve fueron solo observados. Quince (71%) pacientes mejoraron tras una mediana de 28 semanas de terapia. Esto fue estadísticamente significativo. De los pacientes que recibieron medidas de soporte, tres pacientes empeoraron, tres se mantuvieron sin cambios, y tres mejoraron sus síntomas de forma espontánea(216).

El sucralfato puede jugar un papel en la curación de las úlceras mediante la promoción de la angiogénesis mediada a través de su interacción con el factor de crecimiento de fibroblastos básico (b-FGF) y el aumento del glutatión de la mucosa intestinal. Un estudio prospectivo doble ciego, evaluó a 37 pacientes con proctosigmoiditis crónica inducida por radiación, comparando un curso de 4 semanas, de administración oral de 3 gr de sulfasalazina más enemas de 20 mg de prednisolona dos veces diarias frente a 2 gr de enemas de sucralfato rectal dos veces al día más placebo por vía oral (217).

Los grupos fueron evaluados clínicamente utilizando una puntuación clínica para diarrea, sangrado y tenesmo clasificados en tres grados de severidad utilizando además criterios endoscópicos. A pesar de la mejoría clínica y endoscópica observada en ambos grupos, la respuesta clínica fue mejor para el grupo con enemas de sucralfato, siendo estos los de mejor tolerancia(217).

Otro estudio realizado por los mismos autores, se evaluó la terapia con enemas de sucralfato con una mayor duración, en 26 pacientes con proctosigmoiditis radiación moderada a grave. Estos fueron tratados con enemas de sucralfato (20 ml de una suspensión al 10% dos veces al día) hasta que el sangrado se detuvo o se reconoció el fracaso de la terapia (219). El sucralfato por vía rectal logró una buena respuesta en 20 (76.9%) pacientes a las cuatro semanas, 22 (84.6%) pacientes a las ocho semanas, y 24 (92.3%) de los pacientes a las 16 semanas ($p < 0.01$) (218).

Originalmente, la eficacia del tratamiento del sucralfato oral se informó en una serie de casos que involucró a tres casos de proctopatía crónica hemorrágica por radiación. Todos los pacientes mostraron una disminución del sangrado en el período de seguimiento a largo plazo (219).

Un estudio piloto inicial con aminosalicilato oral en cuatro pacientes con enteropatía y/o colopatía crónica por radiación mostró una sorprendente mejoría clínica acompañada de una mejora en la apariencia radiológica (220).

Sin embargo, otro estudio piloto para evaluar los enemas de ácido 5-aminosalicílico en cuatro pacientes con proctitis crónica por radiación no pudo demostrar ningún beneficio sostenido de los síntomas (dolor, sangrado, o tenesmo) o el grado de inflamación de la mucosa en las sigmoidoscopías (157).

La eficacia del metronidazol en combinación con enemas de corticosteroides y mesalazina, se evaluó en un estudio aleatorizado con 60 pacientes con proctitis por radiación crónica, para evaluar la respuesta a los síntomas de hemorragia y diarrea. Estos se dividieron en dos grupos iguales y se trataron con mesalazina (3 gr por vía oral por día) y enema betametasona (una vez al día) con o sin metronidazol (1200 mg por vía oral por día). La incidencia de diarrea y sangrado rectal fue significativamente menor en el grupo de metronidazol a las cuatro semanas, tres meses, y 12 meses, respectivamente. Del mismo modo, los hallazgos endoscópicos de eritema y úlceras de la mucosa también fueron menores en el grupo de metronidazol a las 4 semanas después del tratamiento (221).

Las vitaminas E y C se han evaluado en la prevención del daño tisular en la lesión por radiación e isquemia. A 20 pacientes ambulatorios sintomáticos con proctopatía crónica por radiación se les administró una combinación de vitamina E (400 UI tres veces al día) y vitamina C (500 mg tres veces al día) durante un mínimo de cuatro semanas. Se apreció una mejoría significativa de síntomas para el sangrado (puntuación media: cuatro frente a cero), diarrea (puntuación media: cinco frente a cero), y la urgencia (mediana puntuación: seis frente a tres), pero no para dolor rectal. El hecho de que estas dosis de vitaminas a estas dosis, pueden predisponer a efectos secundarios tóxicos, estos hallazgos necesitan ser confirmados en un ensayo controlado(222).

La vitamina A (palmitato de retinilo) ha demostrado acelerar la curación de heridas después de la lesión por quemaduras y cirugías en animales de laboratorio, posiblemente secundaria a un aumento de la reticulación de colágeno y miofibrillas. En el único ensayo controlado realizado para evaluar pacientes con síntomas funcionales de proctopatía radiación, se investigó 10 000 UI de palmitato de retinol por vía oral durante 90 días en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 19 pacientes (diez pacientes con palmitato de retinol y nueve con el placebo)(223).

Siete de cada diez pacientes respondió al palmitato de retinol, mientras que dos de nueve respondieron al placebo. La media de cambios antes y después del tratamiento en RPSAS fueron de 11 ± 5 en el grupo de retinilo de palmitato y 2.5 ± 3.6 en el grupo de placebo ($P=0.013$)(223).

Los enemas de ácidos grasos cadena corta (SCFA) parecen ser eficaces en el tratamiento a corto plazo de la proctopatía crónica hemorrágica por radiación mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria, incluyendo la ruta del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activada (NF-kB). Un ensayo clínico evaluó el enema de SCFA (acetato de sodio 60 mM, propionato de sodio 30 mM, y butirato de sodio 40 mM) en 19 pacientes con hemorragia secundaria a proctitis por radiación crónica, por un período de tratamiento de cinco semanas(224).

El grupo con enemas de SCFA, mostró una disminución significativa en el número de días con hemorragia rectal (4.4±4 a 1.8±2.2; p=0.001) y una mejora de las puntuaciones endoscópicas (4.8 ± 2.2 a 1.4 ±1.2; p=0.001). Sin embargo, después de 6 meses de seguimiento, ya no se observaron diferencias entre los grupos(224).

El pentosano de polisulfato (PPS) es un polianión sulfatado semisintético con propiedades similares a la heparina, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las secuelas por radioterapia de la vejiga . Se realizó un estudio multicéntrico de fase III en 57 pacientes con PCRH, que recibieron 100 mg de PPS tres veces al día, 53 pacientes que recibieron 200 mg PPS tres veces al día y 59 pacientes que recibieron placebo. El estudio no mostró ninguna diferencia en las tasas de respuesta o de calidad de vida en comparación con el placebo(225).

Se ha reportado un paciente con proctopatía hemorrágica crónica por radiación, con el uso de la terapia de combinación de estrógeno y progesterona, con disminución de la necesidad de transfusiones de sangre y hospitalizaciones. Sin embargo, la terapia se ha asociado con tromboembolismo(226).

Hay más de 12 estudios publicados usando oxigenoterapia hiperbárica (HBO) para PCRH. La terapia con HBO actúa estimulando la formación de colágeno y la reepitelización, asimismo tiene un efecto angiogénico, causando un aumento de ocho a nueve veces la densidad vascular de los tejidos blandos sobre los controles con respiración con aire ambiental (186).

En un estudio observacional de 27 pacientes con proctitis por radiación crónica secundaria a radioterapia pélvica para el cáncer de próstata. Los pacientes recibieron HBO a una presión de 2.4 atmósferas por 90 min, cinco a siete días a la semana durante un promedio de 36 sesiones (rango 29 a 60). En general, el 67% de los pacientes tuvo una respuesta parcial a buena; mientras que el 33% no mostró ninguna respuesta o progresión de la enfermedad(227).

Otro estudio controlado aleatorizado, doble ciego evaluó a 120 pacientes con proctitis crónica por radiación, aleatorizados para recibir HBO a dos atmósferas (Grupo 1) ó aire a 1.1 atmósferas (Grupo 2). Se usó la escala SOMA-LENT para la evaluación de la respuesta. Para el grupo 1, la mejora fue de casi dos veces mayor (5 vs 2.61, $p = 0.0019$) comparado con el grupo 2. Los autores concluyeron que la terapia de HBO mejoró significativamente las respuestas de curación en pacientes con proctitis por radioterapia refractaria, generando una reducción absoluta del riesgo del 32% (número necesario a tratar de 3) (228).

Jones usó el tratamiento de HBO en diez pacientes con una mejoría significativa de sangrado, diarrea y dolor. Concluyó que la terapia con oxígeno hiperbárico es un tratamiento efectivo, pero su limitada disponibilidad, costo, y la inversión de tiempo de los pacientes hacen que sea una opción menos práctica(34).

Tahir et al., mostraron una tasa de respuesta clínica del 95%, donde alrededor de la mitad de los casos tuvieron una respuesta duradera de hasta siete años(229). Sin embargo se han descrito eventos adversos asociados con la terapia de HBO en este estudio, como otalgia en 19 pacientes (16%), miopía transitoria en cuatro (3%), y la ansiedad por confinamiento en dos (1.7%) pacientes(228).

Aunque se puede determinar a partir de los estudios que la HBOT es útil para el manejo de la proctitis refractaria por radiación, existe una marcada variación entre los estudios, respecto al número reportado de sesiones, la presión usada y la duración del tratamiento. Asimismo el costo de la HBO es alto y por lo tanto, no es ampliamente aplicable (186).

Tratamientos tópicos de ablación por formalina

El formol es una mezcla que contiene formaldehído y metanol. La justificación para su uso en proctopatía radiación crónica hemorrágica es la desnaturalización inducida por formalina de las proteínas produce cauterización química local de las telangiectásias de la mucosa(230).

La formalina produciría una trombosis de las telangiectasias con isquemia y necrosis de la mucosa, seguido por su regeneración. Otra teoría propone una reticulación o hidrólisis de las proteínas tisulares como el proceso clave(231).

Diversas variantes técnicas se han descrito, variando no sólo en la forma de aplicar la formalina sino en la concentración de la solución utilizada, el tiempo de contacto de la misma con la mucosa, el lugar donde se realiza el procedimiento, la utilización o no de anestesia y la posición del paciente(232).

Aparte del lavado endoscópico y la eliminación del formaldehído residual con solución salina, se recomienda la protección del ano. La terapia con formalina intrarrectal, en particular mediante la técnica de instilación se asocia con una morbilidad significativa, incluyendo estenosis rectales, fisuras anales intratables, y el desarrollo de colopatía. Rubinstein y col. en 1986, la usaron por primera vez para el tratamiento de la rectitis actínica sangrante con buenos resultados, adaptando la técnica a partir de informes de la literatura urológica de instilación intravesical por lesiones similares(233).

La técnica original se describió como la irrigación del recto afectado, previa colocación de una sonda Foley con el balón inflado tanto proximal como distal a la lesión, instilando un total de dos litros de formalina al 3.6% durante 15 minutos, repitiendo el procedimiento a las dos semanas y a los tres meses por un sangrado menor, no se presentó recurrencia del sangrado durante el seguimiento de 14 meses(233).

Raman reportó otra modalidad de aplicación, utilizando enemas de retención de formalina al 2% bajo sedación y previa colocación de una sonda Foley proximal a la lesión, por un período mínimo de dos minutos(234). En 1993, Seow-Choen et al. publicaron la primera serie de ocho casos con sangrado rectal intratable que cedió con la aplicación directa de una gasa embebida en formalina, "técnica de dabbing", al 4% bajo anestesia general(230).

En otro estudio prospectivo, 33 pacientes con proctitis por radiación crónica recibieron tratamiento con formalina al 4% mediante la técnica de "dabbing". El tratamiento fue eficaz en 23 (70%) casos. Se reportaron 13 pacientes con el

cese completo de la hemorragia y diez pacientes con hemorragia leve residual. El estudio informó morbilidad secundaria en seis pacientes, con estenosis anal o rectal, cuatro de los cuales habían recibido tratamiento para el cáncer anal. Estos fueron manejados con éxito con dilataciones rectales, además la incontinencia fecal se agravó en cinco de los 11 pacientes que habían recibido terapia de radiación para el cáncer anal (45%), mientras que se presentó en solo cuatro de los otros 22 pacientes (18%)(235).

Otro estudio investigó la aplicación directa de una solución de formalina en 100 pacientes usando aplicadores de punta de algodón al 10% de 16 pulgadas, el 93% de los pacientes tuvieron el cese de la hemorragia después de una media de 3,5 aplicaciones de formalina. Es de destacar que este estudio sólo tuvo una tasa de complicaciones del 4%(231).

En 1996, Saclarides reportó una serie de casos, siendo el primero en utilizar la instilación por alícuotas de formalina al 4%, con una tasa de éxito del 75% en 16 pacientes con la primera aplicación y 100% con tres aplicaciones(236). La técnica por instilación por alícuotas de formalina, implica la administración de aproximadamente 40 a 60 ml, hasta un total de 500 ml, con un tiempo de permanencia en el recto por lo general de 30 segundos, este método se realiza generalmente en la sala de operaciones(33).

El estudio más grande con esta técnica evaluó a 20 pacientes femeninas con proctopatía por radiación crónica hemorrágica que había fracasado el tratamiento con esteroides y/o mesalazina tópicos. El estudio se utilizó 500 ml de formalina al 4% instilada en el recto en alícuotas de 50 ml. teniendo un éxito del 90%. Por otro lado cinco pacientes (25%) tuvieron dolor pélvico moderado después de la instilación y uno desarrolló una necrosis de recto y otro de colon sigmoide que requirió resección más un procedimiento de Hartmann. Dos pacientes desarrollaron fístulas recto-vaginales que requirieron una colostomía. Uno de ellos requirió además una resección abdominoperineal en bloque debido a una sepsis pélvica(236).

Las diversas complicaciones reportadas de las técnicas de instilación directa de formalina sugieren que este método debe ser abandonado, excepto quizás en

casos de amplio compromiso de rectosigmoideos no susceptible de coagulación con argón plasma (APC) o la técnica “dabbing”(235),(236).

La terapia endoscópica

Debido a que el sangrado rectal en la proctopatía por radiación crónica se debe principalmente a la presencia de telangiectasias propensas a la hemorragia, una variedad de métodos endoscópicos se han utilizado para destruir estos vasos.

El láser Nd:YAG se ha utilizado para coagular las angiodisplasias hemorrágicas en la proctopatía por radiación crónica. Este beneficio se mostró en un estudio de la Clínica Mayo en 47 pacientes con proctopatía crónica por radioterapia hemorrágica refractarias al tratamiento médico (98%) o colostomía de derivación previa (6%). La mediana del número de sesiones de láser fue de dos, luego de un período de tres a seis meses después del tratamiento con láser, el número de pacientes con hematoquezia diaria disminuyó significativamente (85 a 11%), y el nivel de hemoglobina media aumentó significativamente de 9.7 gr/dl a 11.7gr/dl(237).

Seis pacientes (12.8%) no mejoraron con el tratamiento con láser y dos (4%) requirieron del tratamiento quirúrgico en última instancia, para controlar el sangrado. No se reportaron muertes, sin embargo, tres pacientes (6%) desarrollaron complicaciones, incluyendo un paciente con una fístula rectovaginal que requirió colostomía (237).

En otro estudio de 14 pacientes con hemorragia por proctitis por radiación crónica tratados con láser Nd:YAG, se realizaron una mediana de tres procedimientos por paciente para el control de la hemorragia. Diez pacientes (71%) requirieron terapia de mantenimiento con un intervalo medio de mantenimiento de siete meses, no se presentaron complicaciones inmediatas o tardías(18).

La electrocoagulación Bipolar (BICAP) y el tratamiento con sonda de calor son otras modalidades endoscópicas que se han utilizado en el tratamiento de la hematoquezia secundaria a proctopatía crónica por radiación, ambas están ampliamente disponibles y son económicas en comparación con el tratamiento

con láser . La eficacia y seguridad de la coagulación endoscópica bipolar o la sonda de calor se evaluó en un ensayo prospectivo, aleatorizado en 21 pacientes después de 12 meses de tratamiento médico refractario con corticosteroides ó enemas de salicilatos (238).

El sangrado rectal se detuvo dentro de las primeras cuatro sesiones de ambos tratamiento, en comparación con los 12 meses del tratamiento médico, las hemorragias graves disminuyeron significativamente con la sonda bipolar (75% vs 33%) y la terapia sonda de calor (67% vs.11%). El hematocrito aumentó significativamente con el tratamiento bipolar (38.2 vs 31.9) y la sonda de calor (37.6 vs 28.4) respecto al tratamiento médico, no se presentaron complicaciones graves(238).

La crioblación es una técnica que implica la aplicación sin contacto de nitrógeno o gas de dióxido de carbono líquido al tejido, para la ablación superficial de las lesiones vasculares, esta técnica que se ha utilizado en el tratamiento de la displasia de alto grado y cáncer temprano de esófago y cérvix. Un estudio piloto evaluó la respuesta de la terapia de crioblación en diez pacientes con proctitis por radiación crónica. La severidad endoscópica (medido por la densidad de la telangiectasias rectales) mejoró de 2.7 a 1.7 ($p=0.004$), mientras las puntuaciones clínicas sobre la clasificación RPSAS mejoraron de 27.7 a 13.6 ($p=0.003$)(239).

Hay reportados series de casos utilizando ablación de radiofrecuencia (RFA) para PCRH. Muchas de estas series de casos han demostrado obtener una hemostasia completa después de 1 a 2 sesiones, usando un catéter BARRx Halo90 que se ajustó en el extremo distal del sigmoidoscopio flexible, a una intensidad de energía de 12 J/cm² y a una potencia de 40 W/cm²(240).

Varios beneficios de la RFA han sido descritos, estos incluyen la reepitelización escamosa, la ausencia de fibrosis y ulceración post tratamiento. Usando el RFA puede ser tratado simultáneamente una área mucho más amplia de tejido, en comparación con el enfoque punto por punto por otros métodos como el APC. La unidad de radiofrecuencia es móvil y puede utilizarse en diferentes salas de una unidad de endoscopia(241).

La coagulación por argón plasma (APC) es un procedimiento de coagulación térmica sin contacto, en que la energía eléctrica de alta tensión, se transfiere al tejido diana utilizando el gas de argón ionizado (plasma de argón), aplicado a través de una sonda que pasa a través del canal del endoscopio, con una profundidad de penetración en el tejido de alrededor de 0.5-3 mm(242).

Esta técnica coagula los vasos sanguíneos superficiales, sin dañar los tejidos más profundos o causar perforación. La APC causa mejoría de la hemorragia en la proctitis crónica por radioterapia en el 80-90% de los casos, incluso se ha reportado una mejoría de la diarrea y tenesmo asociada(243).

El tratamiento con APC representa el método de contacto térmico más seguro y efectivo para proctopatía por radiación crónica. Sin embargo, generalmente se requiere más de una sesión de tratamiento para disminuir el sangrado(176).

En un estudio realizado por Swan et al. 50 pacientes con proctitis crónica por radiación, recibieron tratamiento con APC. Este se aplicó a una potencia media de 50 W con velocidades de flujo entre 1.4 y 2.0 L/min. El número medio de tratamientos necesarios para lograr la mejoría de la puntuación de sangrado fue de 1.4 con una tasa de éxito del 98%. ($p < 0.001$). Del total, 13 pacientes reportaron proctalgia, descarga mucorectal en cuatro, incontinencia en uno, y otro tuvo una estenosis rectal asintomática que no requirió dilatación, todas ellas fueron principalmente a corto plazo (27).

Sato et al. estudiaron a 65 pacientes con proctitis crónica por radiación durante un período de 10 años. La tasa de éxito del tratamiento fue del 98.5% después de una media de 2.1 sesiones de APC. El sangrado rectal se redujo significativamente después de la APC, y el nivel de hemoglobina fue estadísticamente mayor posterior al tratamiento, además fue bien tolerado, sin efectos secundarios graves o complicaciones. En el período de seguimiento, sólo cuatro pacientes (6.3%) presentaron sangrado rectal recurrente de intensidad leve. El síntoma más común relacionado con el procedimiento fue dolor anal o rectal, que fue leve y autolimitado. Este fue más probable que ocurra cuando el tratamiento de APC se aplicó cerca de la línea dentada (244).

Las complicaciones de APC son raras, la frecuencia de perforación fue del 0,27% en un estudio de 1062 pacientes. La explosión colónica es otra complicación rara pero prevenible de APC, con siete casos clínicos reportados, cuatro de ellos ocurrieron durante el tratamiento de proctopatía por radiación crónica(245).

Se observan úlceras relacionadas posteriores al tratamiento en el 52% de los pacientes, se ha sugerido evitar estas zonas durante las sesiones de APC. El tratamiento con APC alrededor de las estenosis rectales inducidos por la radiación puede empeorar la severidad de la estenosis a medida que cicatriza la mucosa adyacente. Las fístulas recto-vaginales también se han reportado como una complicación rara y tardía del APC(246).

El tratamiento quirúrgico de la proctitis y colitis por radiación

EL tratamiento de radioterapia pélvica condiciona tejidos poco vascularizados, con bajos índices de cicatrización, por ello las intervenciones quirúrgicas no deben utilizarse como modalidad de tratamiento único. La intervención quirúrgica está indicada para pacientes con perforaciones, fístulas, estenosis con obstrucción y/o sangrado incontrolable. Estos pueden ser abordados con una derivación primaria, como la colostomía en asa, la que ha demostrado detener el sangrado rectal en más de 80% de los pacientes (247).

La colostomía en el colon transversal proximal, se prefiere sobre el colon sigmoide, por dos razones: la primera porque el colon transversal suele estar por fuera del campo de radiación y por lo tanto no estaría afectado por la radiación, y la segunda porque el colon descendente se deja intacto para su reconstrucción posterior. Además este tratamiento puede ayudar a controlar la sepsis, aliviar la obstrucción, y disminuir otros síntomas tales como dolor rectal, pero no puede impedir por completo la aparición posterior de otras complicaciones tales como la formación de fístulas(248).

Las perforaciones con peritonitis se tratan con un procedimiento de Hartmann, o la resección anterior, a veces con anastomosis recto-colónica y la realización

de un ostoma. Las perforaciones pélvicas contenidas son tratadas con drenaje y derivación adecuada (249).

Una proctectomía o exenteración pélvica con o sin reconstrucción es una modalidad de tratamiento quirúrgico, sin embargo se acompañan de una morbilidad significativa, incluyendo una muy alta tasa de dehiscencias anastomóticas y altas tasas de complicaciones de la herida perineal(188).

Los intentos para superar algunas otras complicaciones quirúrgicas han reportado la reconstrucción del esfínter anal, con un colgajo miocutáneo del músculo de gracilis, sin embargo se han observado incontinencia y formación de estenosis (250).

Si el paciente está en un buen estado general, la resección del recto y restauración de la continuidad intestinal debería ser la intervención de elección. Con el fin de evitar daños a las estructuras adyacentes, tales como vísceras pélvicas, nervios, uréteres y los vasos ilíacos, la disección se realiza en la pared rectal, dejando el mesorecto fibrosado en su lugar, además se recomienda el uso de catéteres ureterales para una disección segura(251).

Aspectos psicosociales de la proctitis por radioterapia

Comorbilidad psicológica

La comorbilidad psicológica es común en los pacientes que presentan síntomas gastrointestinales crónicos después de la radioterapia pélvica. El 34% y el 18% de los pacientes tenían una puntuación de ≥ 11 en los cuestionarios HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety subscale) y HADS-D (the Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression subscale), respectivamente, y el 54% y el 39% tenían una puntuación de ≥ 8 en el HADS-A y HADS-D, respectivamente(184).

La comorbilidad psicológica parece ser más común en este grupo de pacientes que en otras enfermedades crónicas. También hay datos que sugieren que la calidad la vida relacionada con la salud mejora, si la comorbilidad psiquiátrica

se trata en estos pacientes. Es probable que el empeoramiento de síntomas G.I. conduzca a síntomas de ansiedad y/o depresión y la calidad de vida se vea afectada. Se han sugerido que los factores psicológicos pueden tener un impacto en el curso del cáncer y sus complicaciones. En particular, se ha determinado que los estilos de afrontamiento que implican supresión, negación del afecto o que tienen cualidades depresivas conducen a un riesgo más alto de lo esperado de complicaciones y muerte por cáncer (252).

Recientemente en una revisión realizada por Giese-Davis et al, reportaron asociaciones positivas entre depresión y progresión de cáncer o mortalidad incrementada en 15 de los 24 artículos analizados(253).

Por el contrario, se ha reportado los pacientes con conductas de afrontamiento que facilitan la expresión externa y consciente de las emociones negativas y la angustia psicológica, son características de los pacientes de cáncer que sobreviven más tiempo(254).

La depresión existe en un continuo que va desde la tristeza no patológica, a depresión subclínica hasta la depresión mayor. La depresión puede resultar del estrés que sobrepasa la capacidad de una persona para adaptarse a los cambios en la vida, lo que lleva a un estado de ánimo persistentemente bajo, desesperación, anhedonia y sentimientos de desesperanza (255).

El estrés emocional puede provenir de un sombrío pronóstico o de la extrema incertidumbre que soportan los pacientes. Esto se ve agravado por los efectos negativos que el diagnóstico y tratamiento del cáncer puede tener en el trabajo, la familia, el aspecto físico, las habilidades, la independencia y las finanzas del paciente. Aquellos con baja capacidad de adaptación, enfermedad mental previa y mala comunicación con los médicos, están en un riesgo particularmente alto de desarrollar depresión. El fuerte apoyo emocional de amigos y familiares, así como una visión optimista son factores protectores del desarrollo de depresión(255).

Spiegel et al. identificaron tres razones del porqué la depresión puede aumentar el riesgo de mortalidad por cáncer. Primero, la depresión puede tener fisiopatológicamente un efecto neuroendocrino e inmunológico, que influyan en la mortalidad (por ejemplo, desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal,

especialmente la variación diurna en cortisol y melatonina). Segundo, los pacientes deprimidos pueden seguir menos estrictamente las recomendaciones médicas indicadas. Por ejemplo, los pacientes con depresión pueden ser más propensos a fumar y beber alcohol en exceso y no adherirse a los regímenes prescritos de medicación de la terapia oncológica. En tercer lugar, muchos de los síntomas del cáncer son similares a los efectos adversos de su tratamiento, incluyendo los síntomas vegetativos del sueño y trastornos del apetito, fatiga y dificultades de concentración, lo que puede condicionar subdiagnóstico de depresión en estos pacientes(256).

Esto sugeriría, que todos estos síntomas deben ser tratados con protocolos de derivación correspondientes a los servicios psiquiátricos para garantizar un óptimo manejo y recuperación. Historicamente existen enormes brechas en la atención de la salud mental en el Perú, lo que es un ejemplo de la discrepancia que existe entre la significativa carga de enfermedad que los trastornos de salud mental traen consigo y el escaso interés en hacerles frente, lo que se traduce en un reducido financiamiento, una inadecuada oferta de servicios y una distribución inequitativa de los recursos en el país(257).

Afortunadamente en la actualidad, en el Perú se han implementado diversos proyectos de integración, aunque aún en pequeña escala. Lo que demuestra, una mayor disposición para fortalecer la atención primaria, y brindar a los pacientes un cuidado integral que contemple su salud mental(258).

Situación Laboral y empleabilidad

Los datos muestran que a pesar de que la población de pacientes tratados por radioterapia pélvica son relativamente jóvenes, con una edad media de 58,5 años, hay altos niveles de desempleo o jubilación anticipada por motivos de salud, que pueden estar relacionados con los síntomas psicológicos y físicos producto de la enfermedad oncológica y su tratamiento(259).

También hay una un desajuste entre la capacidad funcional de un individuo con cáncer y las exigencias de su trabajo. Esto puede comprometer su capacidad para permanecer en el empleo. El tema de la inestabilidad laboral se ha

abordado también en determinados grupos de enfermedades reumatológicas y neurológicas crónicas. El principio, hay un período de tiempo antes de que una persona tenga que dejar el empleo, en el que se pueden identificar las dificultades, e intervenciones especializadas pueden ser implementadas en este periodo para mantener a esa persona en el trabajo, junto a un enfoque integrado para su salud física puede mejorar el empleo y el funcionamiento social del paciente(260).

Aspecto de la gestión médica en la proctitis por radioterapia crónica

Los oncólogos clínicos reconocen a la disfunción gastrointestinal crónica después de la radioterapia pélvica, como un problema real y relevante, mientras que la importancia relativa percibida por los pacientes fue menor(261).

Esto puede ser producto del protocolo de detección de los síntomas gastrointestinales, en la práctica clínica de rutina oncológica, los pacientes a menudo no dicen a sus oncólogos sobre el alcance de sus problemas porque están avergonzados, están agradecidos de estar vivos y tienen cosas más importantes a discutir con sus oncólogos en el limitado tiempo disponible(262).

Además esto puede estar atribuida a una falta de comunicación entre los profesionales pertinentes, reflejado por el pequeño número de pacientes referidos a los gastroenterólogos al año, lo que puede agravar la percepción de estos que esto no es un problema clínico generalizado o significativo. Incluso muchos gastroenterólogos no se sienten seguros en el manejo de estos pacientes, a menudo prescriben tratamientos conocidos por ser ineficaces, consecuencia del escaso acceso a las herramientas adecuadas de diagnóstico y tratamientos necesarios en la práctica clínica(10).

1.3 Definición de términos básicos

Proctitis: La proctitis es una condición en la cual existe una inflamación en el revestimiento del recto.

Argón: El argón es un elemento químico de número atómico 18 y símbolo Ar, es el tercero de los gases nobles, incoloros e inertes como ellos, constituye el 0.934 % del aire seco.

Plasma: Se denomina al cuarto estado de agregación de la materia, un estado fluido similar al estado gaseoso.

Rectorragia: Es la salida de sangre roja por el ano, bien sola o mezclada con las heces. El color de la sangre puede variar desde rojo brillante hasta granate, dependiendo de la localización del sangrado y del tiempo transcurrido hasta su emisión al exterior.

Hematoquezia: Salida de sangre roja a través del recto, normalmente se produce por una hemorragia en el colon o en el recto, pero puede ser el resultado de una hemorragia en los tramos superiores del tracto digestivo, dependiendo de la velocidad de tránsito.

Radioterapia: La radioterapia es una forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes.

Colonoscopia: Es una exploración que permite la visualización directa de todo el intestino grueso y también, si es necesario, la parte final del intestino delgado.

Telangiectasia: Son dilataciones de capilares pequeños y de los vasos superficiales, lesiones de color rojo brillante de 1 a 4 mm de diámetro que palidecen a la presión.

Úlcera: Es toda lesión abierta de la piel o membrana mucosa con pérdida de sustancia.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general

La proctitis crónica hemorrágica por radioterapia tiene hallazgos clínicos, endoscópicos y terapéuticos específicos para la población estudiada .

Hipótesis específicas

La población estudiada es predominantemente femenina, con cáncer de cérvix como patología oncológica más frecuente.

El periodo de latencia es de 24 meses para la aparición de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, La severidad clínica de PCHR más frecuente es la escala 2 de Chutkan y cursan frecuentemente con anemia moderada.

Los tratamientos más frecuentes utilizados en el Inen son el argón plasma coagulación y la cirugía. El número medio de sesiones necesarias para lograr la remisión total es de dos, una sesión de APC logra el 50% de remisión completa en los pacientes de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia.

Los pacientes con proctitis crónica hemorrágica tienen mayoritariamente la severidad endoscópica moderada. Los hallazgos endoscópicos hemorrágicos más frecuentes de la PCHR son extensión rectal predominante, friabilidad leve, porcentaje rectal menor 33% y 4 cm. de longitud y los hallazgos inflamatorios son erosiones y úlceras rectales.

Existe una asociación moderada entre la severidad clínica y endoscópica de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia.

2.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	DIMENSIÓN	CATEGORÍA Y VALORES	Medio de verificación
Proctitis crónica hemorrágica por radioterapia	Paciente con efectos crónicos del tratamiento de radioterapia pélvica en la mucosa rectal, caracterizado por la presencia de lesiones vasculares en la mucosa, luego de 3 meses de culminado el tratamiento de RT	Cualitativo	Lesiones neovasculares en el recto, por estudio endoscópico	Nominal		Sí, no	Historia clínica
Sesión de tratamiento completo de argón plasma coagulación	Ablación de lesiones vasculares por APC, no menor del 90% de su superficie de la mucosa recto-colónica, conseguida en una o más sesiones consecutivas de APC, se contará la última aplicación como la única completa	Cualitativo	Aplicación endoscópica de argón plasma coagulación	Dicotómica		Sí, no	Historia clínica

Edad	Diferencia de tiempo en años entre la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico de proctitis crónica hemorrágica	Cuantitativo	Lo consignado en la historia clínica	razón		años	Historia clínica
Tipo de tumor	Órgano pélvico con neoplasia que requirió tratamiento de Radioterapia	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Nominal		Próstata, cérvix, endometrio	Historia clínica
Sexo	Genero biológico	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Nominal		Masculino, femenino	Historia clínica
Estadio tumoral	Extensión del tumor según clasificación TNM /AJCC 2010	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Ordinal		I,II,III,IV	Historia clínica
							Historia clínica
Periodo de latencia de primer episodio de proctitis	Periodo de tiempo del periodo de culminación del tratamiento de radioterapia pélvica y el diagnóstico clínico de proctitis crónica por radiación hemorrágica	Cuantitativo	Tiempo en meses	Razón		Días	Historia clínica

Tratamiento completo de argón plasma coagulación	Ablación por APC, no menor del 90%, de las lesiones vasculares su superficie de la mucosa recto-colónica y del 100% de las hemorragias, conseguida en una o más sesiones consecutivas de APC	Cualitativo	Sesión completa de APC	Dicotómica		Sí, no	Historia clínica
Tratamientos complementarios	Otras modalidades de tratamiento usadas conjuntamente en el manejo de la proctitis por radiación hemorrágica al tratamiento con APC	Cualitativo	Tratamiento complementario según historia clínica	Nominal		Cirugía, transfusiones, supositorios de mesalazina, cámara hiperbárica	Historia clínica
Hemoglobina (Hb)	El nivel de Hb más bajo consignado desde la culminación del tto. de radioterapia hasta el inicio del tratamiento de APC	Cuantitativo	Lo consignado en la historia clínica	razón		gr/dl	Historia clínica

Síntomas asociados a proctitis crónica hemorrágica por radioterapia	Otros hallazgos clínicos que presentan los pacientes que con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Nominal		Hematuria, diarrea, dolor pélvico, constipación	Historia clínica
Severidad global endoscópica hemorrágica	Severidad de proctitis por radiación basada en la dificultad endoscópica en la aplicación de APC, del primer episodio y recurrencia	Cualitativo	endoscopista	Ordinal		Ausente, Leve, moderado, severo	Historia clínica
Hallazgos endoscópicos	Hallazgos endoscópicos de proctitis por radiación hemorrágica evidenciados en la endoscopia inicial diagnóstica previo al tratamiento de APC y recurrencia	Cualitativo	Medido mediante endoscopia	Ordinal	Friabilidad	1,2,3,4	Historia clínica
		Cualitativo		Ordinal	Extensión	Recto, recto sigmoides, otro	Historia clínica
		Cuantitativo		Razón	Longitud	centímetros	Historia clínica
		Cualitativo		Ordinal	Porcentaje de la mucosa comprometida	<30%, 30%-60%, >=60%	Historia clínica
		Cualitativo		Dicotómica	Erosiones	Sí, no	Historia clínica
		Cualitativo		Dicotómica	Úlcera	Sí, no	Historia clínica
		Cualitativo		Dicotómica	Fistula	Sí, no	Historia clínica
		Cualitativo		Ordinal	Estenosis	Ausente Leve Moderado Severo	Historia clínica Historia clínica Historia clínica Historia clínica
		Cualitativo		Dicotómica	Cicatriz	Sí, no	Historia clínica

Latencia entre diagnóstico o clínico y endoscópico	Diferencia en días entre el día del diagnóstico o clínico y la endoscopia	Cuantitativo	Lo consignado en la historia clínica	discreta		Días	Historia clínica
Severidad clínica pre tratamiento de APC	Severidad clínica de la escala de Chutkan de rectorragia en el diagnóstico o clínico previo a tratamiento de APC	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Ordinal		Grados: 0,1,2,3,4	Historia clínica
Severidad clínica post tratamiento de APC	Severidad clínica de la escala de Chutkan de rectorragia en el diagnóstico o clínico luego a tratamiento de APC	Cualitativo	Lo consignado en la historia clínica	Ordinal		Grados: 0,1,2,3,4	Historia clínica
Sesión completa de APC	Total de sesiones de tratamiento completo de APC hasta conseguir la remisión total de la enfermedad por un periodo mínimo de 12 meses	Cuantitativo	Número de tratamientos	Discreta		Número de sesiones	Historia clínica

Intervalo de sesiones completa de APC	Diferencia de tiempo en las sesiones completas de APC realizadas , en el primer episodio de Proctitis crónica hemorrágica por radioterapia	cuantitativo	Número de días	Discreta		días	Historia clínica
Complicaciones agudas del tratamiento de APC	Complicaciones directamente relacionados al tratamiento de una sesión completa de APC hasta 2 semanas posterior a su aplicación	Cualitativo	Diagnóstico clínico según protocolo de seguimiento	Nominal		Perforación colónica, Explosión colónica, Neumoperitoneo, Fiebre, íleo paralítico, Proctalgia, Rectorragia mayor a la habitual, tenesmo	Historia clínica
Recurrencia	Presentación de nuevo episodio de rectorragia a mas de 12 meses remitido el primer episodio de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia	Cualitativo	Diagnóstico clínico según protocolo de seguimiento	Dicotómica		Sí, no	Historia clínica

<p>Periodo de latencia de recurrencia de proctitis</p>	<p>Periodo de tiempo no menor de 12 meses desde el cese de hemorragia significativa clínicamente luego del tratamiento total de APC y la presencia de nuevos episodios de hemorragia rectal significativa y lesiones neovasculares nuevas evidenciadas endoscópicamente</p>	<p>Cuantitativo</p>	<p>Tiempo en días</p>	<p>Razón</p>		<p>Días</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Hemorroides internas</p>	<p>Dilataciones de las venas de los plexos venosos superior del canal anal</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Medido mediante endoscopia</p>	<p>Ordinal</p>		<p>No hemorroides Grado I Grado II Grado III Grado IV</p>	<p>Historia clínica</p>

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipos y diseño

Fue descriptivo, porque no se realizó manipulación de la variable independiente en la población estudiada, retrospectivo debido a que se tomaron a los pacientes diagnosticados durante el periodo 2011 y 2013, cuantitativo puesto que se expresó numéricamente; analítico debido a que buscó asociaciones entre hallazgos clínicos y endoscópicos; longitudinal porque se midió más de una vez la variable de severidad clínica de sangrado.

3.2 Diseño muestral

Población universo: Pacientes oncológicos que cumplieron los criterios de inclusión, evaluados por el servicio de gastroenterología del INEN, en el periodo 2011-2013. El universo fue de 588 pacientes obtenido de la base de datos informatizada en el periodo 2011 - 2013.

Tamaño de muestra: La muestra se determinó con la fórmula para proporción poblacional, con un error absoluto (E) de 5% y un nivel de confianza del 95%, la proporción de la muestra para la categoría a examinar, fue tomado del estudio piloto donde se encontró una incidencia en uso del APC del 90% para el tratamiento de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en 40 pacientes seleccionados aleatoriamente.

$$Z^2PQ$$

$$n = \frac{Z^2PQ}{E^2} \quad n=138.2976$$

Dónde Z = 1,96

Formula de reajuste con población total $n_f = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$

pe = 0.1

$$q_e = 0.9$$

$$E = \pm 0.05$$

$$\ast n = 138.3$$

$$\ast n_f = 112 \text{ pacientes (número mínimo)}$$

$$\ast \text{Adicionando 10\% de pérdida total de 124 pacientes (110\%)}$$

En el estudio hubo una pérdida de 8.87% de pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, por lo que la muestra final analizada fue de 114 pacientes.

Muestreo

Se usó una tabla de números aleatorios para seleccionar una muestra aleatoria simple

Selección de muestra

Criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico y endoscópico de proctitis por radiación
- Antecedente de tratamiento completo de radioterapia pélvica por alguna -
patología oncológica.
- Sangrado rectal luego por lo menos tres meses culminado el tratamiento de
radioterapia completa
- Edad igual o mayor de 18 años
- Diagnóstico histológico confirmatorio de neoplasia pélvica
- Paciente con controles regulares en el INEN
- Ausencia de cualquier otra causa de sangrado digestivo significativo bajo
después de una completa colonoscopia.
- Presencia de historia clínica completa

Criterios de exclusión

- No firma de consentimiento informado de la colonoscopia diagnóstica
- Infiltración tumoral rectal secundaria asociada con confirmación histológica
- Ausencia y/o cirugía de recto previa
- Tratamientos previos de proctitis por radiación crónica hemorrágica en otra institución
- Lesiones endoscópicas dudosas o coexistencia endoscópica de otras lesiones causantes de rectorragia o anemia (inflamatoria, vascular o neoplásica)
- Asociar enfermedades digestivas potencialmente anemizantes (antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad celiaca, Enfermedad Inflamatoria intestinal Crónica, tumores de colon o recto).

3.3 Procedimientos de recolección de datos

Se utilizó la base de datos electrónica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, para seleccionar los pacientes con diagnóstico de proctitis crónica hemorrágica por radiación, desde enero 2011 hasta diciembre 2013, luego se seleccionó una muestra aleatorizada, posteriormente se solicitaron las historias clínicas físicas para la revisión. Quedaron excluidos los pacientes cuyas historias clínicas no cumplieron los criterios de inclusión, finalmente se llenó una lista de cotejo por cada historia clínica revisada (Anexo 1), con la cual se generó una base de datos en Excel 2010. La recolección de datos fue realizada única y exclusivamente por el tesista en forma manual.

Protocolo de proctitis por radioterapia: Se realiza una primera consulta de gastroenterología, donde se evalúan los siguientes datos: Antecedentes personales, medicación actual y neoplasia, luego se realiza una valoración de la sintomatología asociada a la rectorragia, según la escala Chutkan (Anexo 2), así como la existencia de tenesmo, proctalgia y otros síntomas asociados. Se realiza el examen físico completo, en búsqueda otras comorbilidades, el

diagnóstico definitivo y el tratamiento será mediante la solicitud de la colonoscopia, además de solicitarse un hemograma completo y tiempo de protrombina.

Luego del examen endoscópico, de presentarse signos y síntomas de alarma como, sangrado, fiebre y/o dolor después de las 12 horas del examen, se instruye al paciente que establezca contacto inmediatamente con el servicio de gastroenterología, bien telefónicamente o acudiendo a Urgencias del hospital. De lo contrario, se realiza una cita control por consulta externa a la tercera semana, donde se le efectúa nuevamente una entrevista clínica. En caso de ausencia de síntomas o sangrado digestivo mínimo, el paciente pasa a la fase de seguimiento, con el uso de ablandadores de heces en caso de estreñimiento, sin realizarse una nueva endoscopia control, y regresa a sus controles por el médico tratante de la neoplasia de fondo.

En aquellos que persistían el sangrado y/o anemia significativa, se realizará un nuevo control endoscópico con proctoscopia. Si el tratamiento inicial de APC fue parcial (< del 90% de lesiones significativas electrofulguradas), se le iniciará un tratamiento médico de mesalazina 500 mg supositorios cada 12 horas (antes de acostarse y después de la primera deposición del día) y un nuevo control endoscópico a la semana del primer examen endoscópico.

Protocolo y condiciones generales de la colonoscopia: Previo a la realización de la colonoscopia, todos los pacientes se les solicita la firma de del consentimiento informado, luego de explicársele en que consiste el procedimiento, los riesgos y complicaciones. La preparación intestinal, consiste, en una dieta líquida durante las 24 horas previas a la realización de la exploración y la exclusión de alimentos ricos en fibra 48 horas previas. La preparación se inicia en la tarde del día previo al programado para la colonoscopia (5 pm).

Se administra un volumen de 4000 ml de solución preparada al diluir un sobre del polietilenglicol en 1000 ml de agua, los cuales serán ingeridos a un ritmo de un vaso (150 ml) cada 10 a 15 minutos, hasta completar los cuatro litros de

la solución. El examen se realiza en el transcurso de la mañana del día programado. Los enemas no se administran, además del mantenimiento del paciente en ayunas un mínimo de seis a ocho horas antes de la colonoscopia.

Todos los exámenes de colonoscopias se realizan bajo sedación consciente mediante el uso de la combinación de midazolam y clorhidrato de petidina (a dosis indicadas por el médico endoscopista en base a la edad del paciente y existencia de comorbilidades) y monitorizados en forma permanente. La colonoscopia es realizada por el asistente del Servicio de Gastroenterología del INEN, programado en el día del procedimiento. En el caso de que la colonoscopia fuera incompleta por estenosis o angulación marcada se le indica radiografía de colon a doble contraste. Si se encontró mala preparación se reprograma al paciente dentro de las primeras 48 horas con la misma indicación.

Protocolo de manejo de anticoagulantes: El tratamiento con APC ha sido considerado un tratamiento de alto riesgo, en aquellos que usan antiagregantes o anticoagulantes. En los primeros se les retira la medicación de siete a 10 días antes de la exploración y en los segundos se individualiza el uso de heparinas de bajo peso molecular, ambas con la evaluación de cardiología previo al procedimiento, el cual indica también la forma de reinicio de ambas terapias de forma individualizada luego de la endoscopia.

Material utilizado: Para la realización de la colonoscopia se utilizaron los videocolonoscopios Olympus modelo CFL- H180AL/I y Fujinon modelo 590ZW, ambos de alta resolución. El Argón plasma utilizado procedió de una fuente de diatermia VIO200S(ERBE) ó EMED VISION (Medtech Systems Adelaida South Australia), junto con una sonda de argón frontal flexible de la misma marca de la fuente electroquirúrgica, en modalidad forzada ambas.

Protocolo de valoración endoscópica de proctitis por radiación hemorrágica: Se realiza una valoración global respecto a la dificultad en la aplicación del tratamiento respecto a la extensión y a la severidad endoscópica

de la lesión, como leve, moderada y severa, además se realiza la caracterización de los hallazgos endoscópicos hemorrágicos e inflamatorios asociados a la proctitis, como la presencia de úlceras, erosiones, estenosis, localización colónica del compromiso, presencia de cicatrizes, longitud colónica del compromiso, friabilidad y porcentaje de la mucosa comprometida, etc.

Protocolo de tratamiento con Argón Plasma Coagulación: De evidenciarse lesiones vasculares en recto, se procede a lavado profuso con agua eliminando restos hemáticos y de heces, para permitir una mejor visualización de las mismas, luego se procede a electrofulgurar las lesiones bajo un flujo de gas de 1,4-1,8 L/min y potencia eléctrica de 50 a 60 W con una canula de APC frontal. La fulguración de las lesiones se inicia de tramos inferiores a superiores, evitando la línea pectínea, aplicando en forma de “punteado”, evitando la técnica de “pinzelado” salvo en casos de lesiones confluentes extensas y de difícil acceso.

En cada sesión se electrofulguran, no menos del 90% de las lesiones vasculares y el 100% de las significativas para hemorragia, para considerarse sesión completa, con aspiraciones frecuentes para evitar complicaciones como explosión colónica, así como mejorar la tolerancia a la exploración al disminuir la distensión abdominal. La duración de cada sesión será no mayor de 30 minutos, variable según la gravedad de los síntomas o la extensión de las lesiones, de lo contrario se programará al paciente a un nuevo procedimiento para completar la sesión de APC, en un periodo no menor de una semana.

Protocolo de metodología de seguimiento: Una vez alcanzada la remisión clínica y la normalidad analítica, se realiza un seguimiento en consulta externa durante al menos 24 meses siguientes a la última sesión de Argón, cada 12 meses paralelo al control por el médico tratante de la enfermedad neoplásica de fondo. Si finalizado el seguimiento recurren los síntomas, al paciente se le informa que acuda al consultorio externo de gastroenterología para una nueva evaluación. En caso de confirmarse la recurrencia de rectorragia y/o anemia en un periodo mayor de 12 meses de la última sesión de APC, se reincorporan

de nuevo al protocolo de tratamiento con Argón plasma en el servicio de gastroenterología, considerando este nuevo episodio como recurrencia.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis estadístico, los datos de las fichas clínicas fueron ingresados en una base de datos electrónica, del programa EXCEL en su versión 2010, y para el procesamiento de los datos se usaron los programas estadísticos SPSS versión 18 (Statistical Package for the Social Sciences) y el XLSTAT en su versión 2015. Los datos cualitativos y cuantitativos se representaron en tablas y gráficos univariados, y se usó la estadística descriptiva e inferencial para las variables cualitativas y cuantitativas analizadas, para la comparación de medias de los datos cuantitativos se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Además se determinó la asociación de la severidad clínica de proctitis crónica hemorrágica y diversos hallazgos endoscópicos mediante las pruebas estadísticas como chi cuadrado, Fisher, el coeficiente de Spearman y gamma de Goodman-Kruskal. La comparación de la severidad en los controles endoscópicos de los pacientes que presentaron hemorragia se realizó con la prueba de comparación de proporciones con el análisis de Marasculio.

El análisis comparativo de los diferentes periodos de latencia secundarios, se realizó con la prueba estadística de ANOVA y la prueba de Dunnet bilateral para grupos desequilibrados. La comparación del periodo de latencia de la recurrencia y los periodos de latencia de los controles del primer episodio de proctitis hemorrágica por radioterapia se realizó con la prueba de ANOVA y la prueba de Tukey. Para todas las inferencias estadísticas se rechazó la hipótesis nula cuando el valor de "p" asociado a los test de hipótesis fue menor de 0,05.

3.5 Aspectos éticos

No se afectó ninguna norma la privacidad, derechos legales y humanos, pues aun cuando los pacientes desconocían su participación en el estudio, en la revisión de las historias se conservó el anonimato de ellos. Se usó el formato estandarizado del consentimiento informado para endoscopia digestiva del servicio de gastroenterología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El presente estudio cumplió con lo comprendido en la ley N° 26842 de la Ley General de Salud y los principios estipulados en la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Tabla 01. Incidencia de proctitis por radiación de las endoscopias realizadas en el periodo 2011-2013 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Año	total endoscopias	endoscopias bajas	proctitis por radiación	casos nuevos	% total endoscopias	% endoscopias bajas
2011	3118	1261	246	244	7.89	19.51
2012	4426	1603	248	246	5.60	15.47
2013	5309	1380	275	275	5.18	19.93
TOTAL	12853	4244	769	765	5.98	18.12

Las endoscopias con diagnóstico de proctitis crónica hemorrágica, constituyeron el 5.98% del total de las digestivas y el 18.12% de todas las colonoscopias y proctoscopias realizadas, con una incidencia del 18% en el periodo del estudio, en el servicio de gastroenterología del Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas. Tabla 01

Gráfico 01. Distribución de edad de los pacientes que presentaron proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

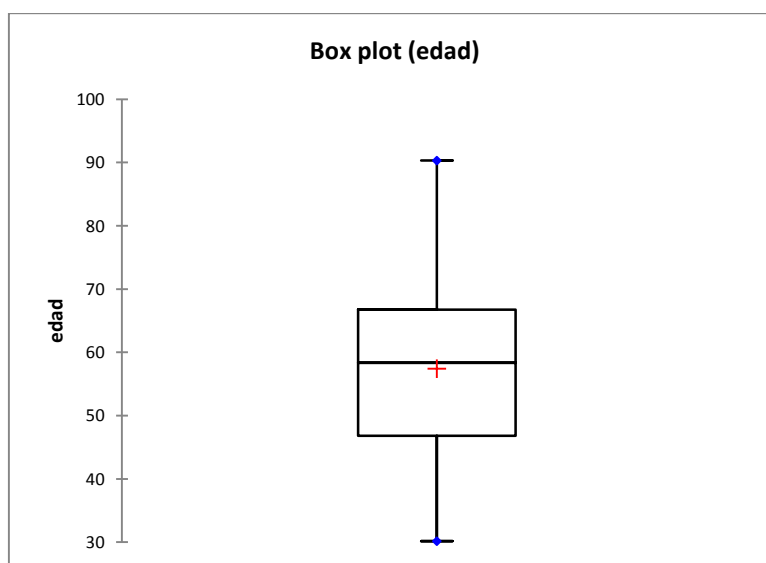


Tabla 02. Características generales de la población estudiada

Sexo	Frecuencia	(%)	IC 95% (min,máx)	
Hombre	7.00	6.14	1.73	10.55
Mujer	107.00	93.86	89.45	98.27
Tumor				
Ano	2.00	1.75	0.00	4.16
Cérvix	103.00	90.35	84.93	95.77
Próstata	7.00	6.14	1.73	10.55
Vagina	2.00	1.75	0.00	4.16
Estadio				
Estadio I	6.00	5.26	1.16	9.36
Estadio II	74.00	64.91	56.15	73.67
Estadio III	29.00	25.44	17.44	33.43
Estadio IV	5.00	4.39	0.63	8.15
	Media	DE	IC 95% (min.máx)	
Edad (años)	57.42	13.22	54.97	59.87
Periodo de seguimiento (días)	892.20	518.33	796.02	988.38

Gráfico 02. Distribución del periodo de seguimiento de los pacientes que presentaron proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

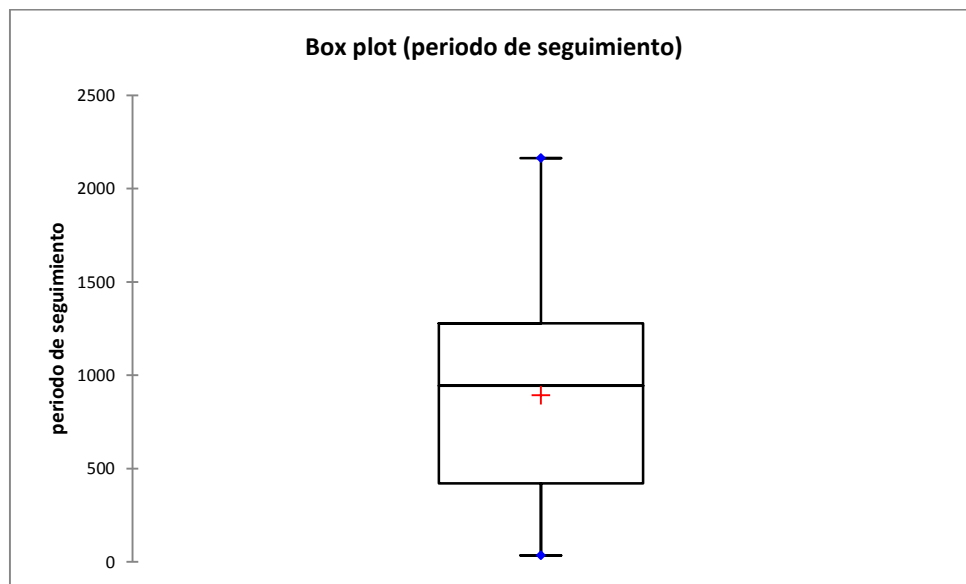
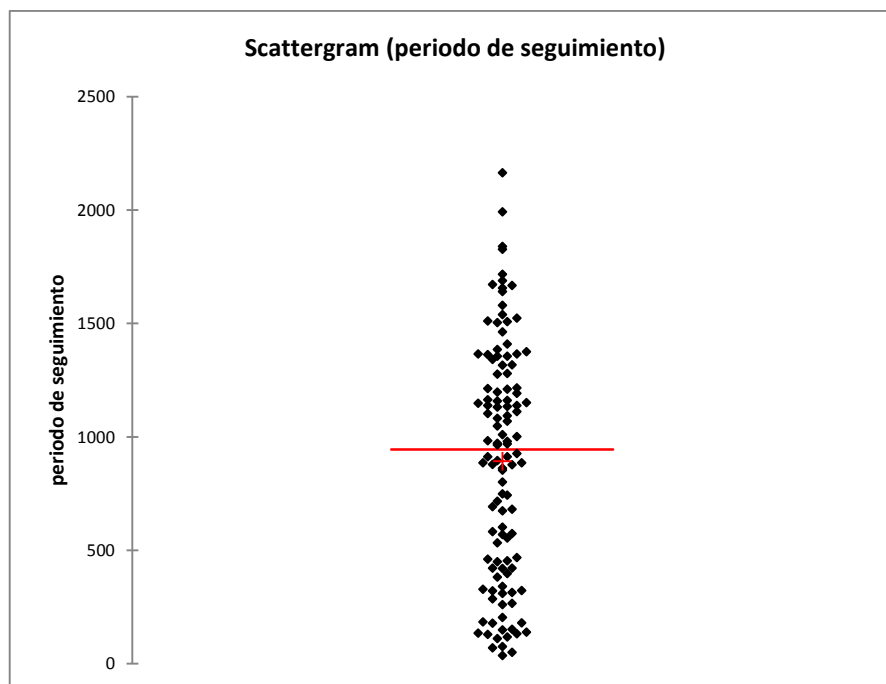


Gráfico 03. Distribución del periodo de seguimiento de los pacientes que presentaron proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

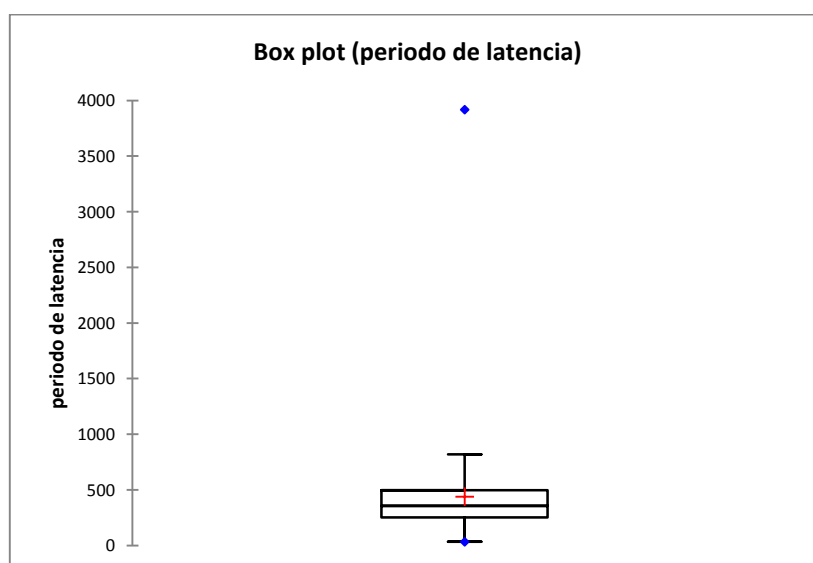


Se analizaron diversas variables generales de la población estudiada, tabla 02, evidenciando un predominio del sexo femenino con el 93% (IC95% 89.45-98.27), la neoplasia más frecuente fue el cáncer de cérvix con un 90,35% (IC95% 84.93-95.77), el estadio oncológico de mayor prevalencia fue el II con 64.91% (IC95% 56.15-73.67), la edad promedio fue de 57.43 años (IC95% 54.98-59.88), gráfico 01, y la media de periodo de seguimiento fue de 888.9 días (IC95% 792.95- 984.85), gráfico 02. La distribución de normalidad para las variables edad y periodo de seguimiento con la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, evidenció que ambas tuvieron una distribución normal, con un valor de D de 0.053 y 0.092 respectivamente, y con un valor p >0.05.

Tabla 03. Periodo de latencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Variable	Media	Mediana	DE	IC 95% (min, máx)		Kolmogorov-Smirnov
Periodo de latencia(días)	439.96	355.00	430.09	360.15	519.76	0.23

Gráfico 04. Periodo de latencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

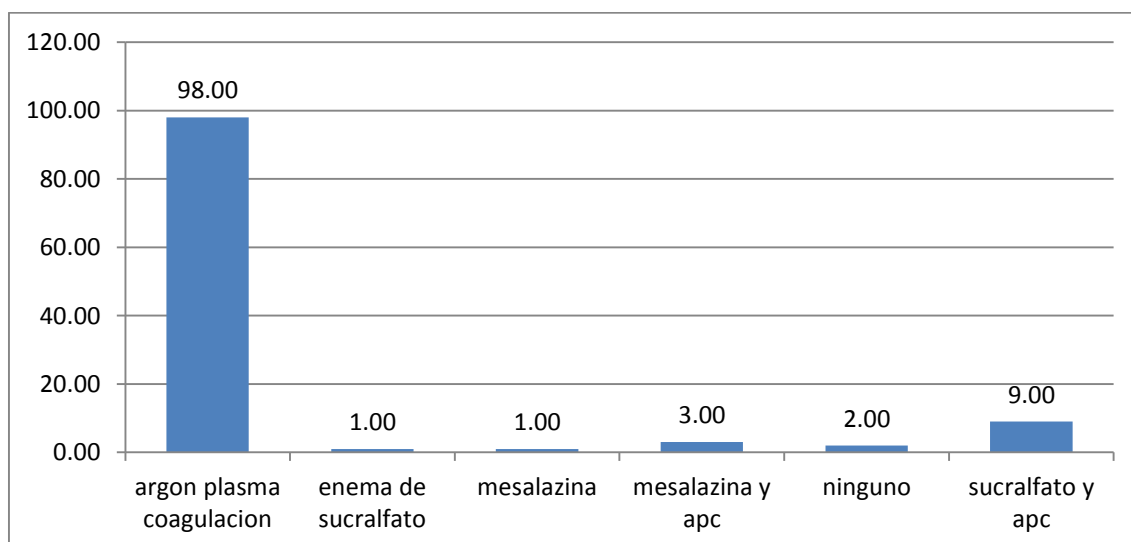


El periodo de latencia de la presentación inicial de proctitis crónica hemorrágica fue de 443.25 días, (IC95% 363.27- 523.24), la distribución de esta variable, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obtuvo un valor D de 0.22, con $p < 0.0001$, sin presentar una curva normal. Tabla 03, gráfico 04

Tabla 04. Modalidad de tratamiento utilizada para proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Tratamiento	frecuencia	%	IC 95% (min, máx)	
Argón plasma coagulación	98.00	85.96	79.59	92.34
Enema de sucralfato	1.00	0.88	0.00	2.59
Mesalazina sup.	1.00	0.88	0.00	2.59
Mesalazina sup. y APC	3.00	2.63	0.00	5.57
Enema de sucralfato y APC	9.00	7.89	2.94	12.84
Ninguno	2.00	1.75	0.00	4.16

Gráfico 05. Modalidad de tratamiento utilizada para proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

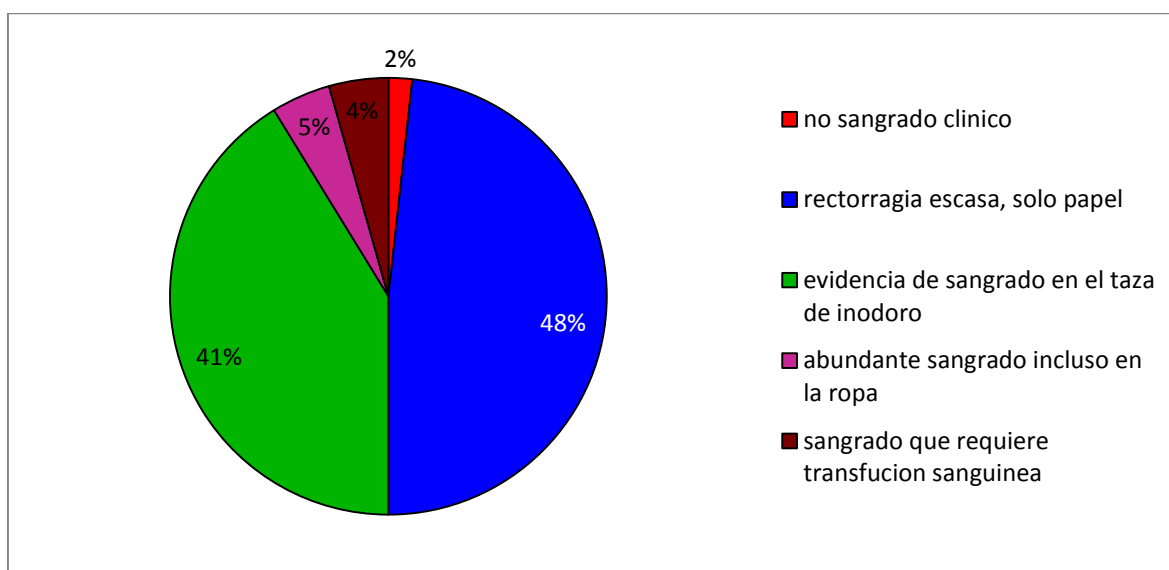


La modalidad de tratamiento más usado en el manejo de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, fue la de Argón plasma coagulación como modalidad única de tratamiento, con el 98% (IC95% 79,59-92,34), seguida de la combinación con enemas de sucralfato asociado al argón plasma coagulación en un 7,89% (IC95% 2,94-12,84). Tabla 04 y gráfico 05.

Tabla 05. Severidad clínica de la presentación inicial de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Severidad Clínica (escala de Chutkan)	Frecuencia	(%)	IC95% (min, máx)	
No sangrado clínico	2.00	1.75	0.00	4.16
Rectorragia escasa, solo papel	54.00	47.37	38.20	56.53
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	45.00	39.47	30.50	48.45
Abundante sangrado incluso en la ropa	5.00	4.39	0.63	8.15
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	8.00	7.02	2.33	11.71

Gráfico 06. Severidad clínica de la presentación inicial de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



La distribución de la severidad clínica de la presentación inicial de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia mostró que la categoría “rectorragia escasa, solo papel” fue la más frecuente con el 47.37% (IC95% 38.2-56.53), mientras la siguiente en frecuencia fue la categoría “evidencia de sangrado en la taza de inodoro” con 39.47% (IC95% 30.50-48.45). Tabla 05 y gráfico 07

Tabla 06. Estado de anemia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Hemoglobina (gr/dl)	Media	DE	IC95%(min, máx)	
	11.633	2.288	11.209	12.058
Anemia (OMS)	Frecuencia	%	IC95% (min, máx)	
Sin anemia	68.00	59.65	50.64	68.65
Leve	18.00	15.79	9.10	22.48
Moderada	21.00	18.42	11.30	25.54
Grave	7.00	6.14	1.73	10.55

Gráfico 07. Nivel de hemoglobina de pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

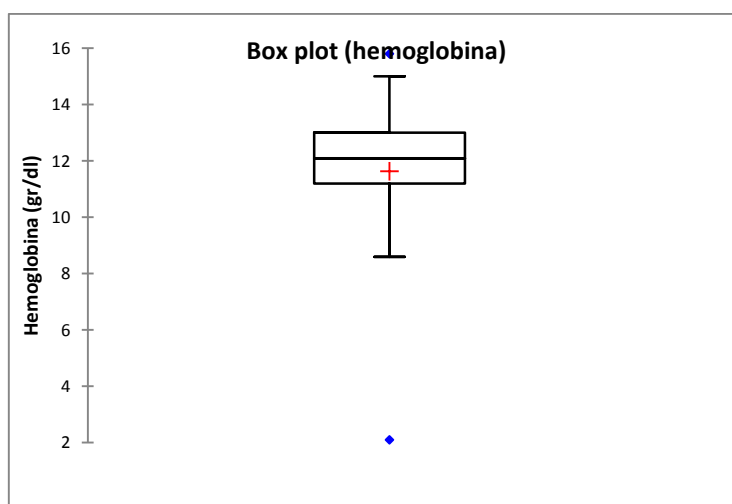
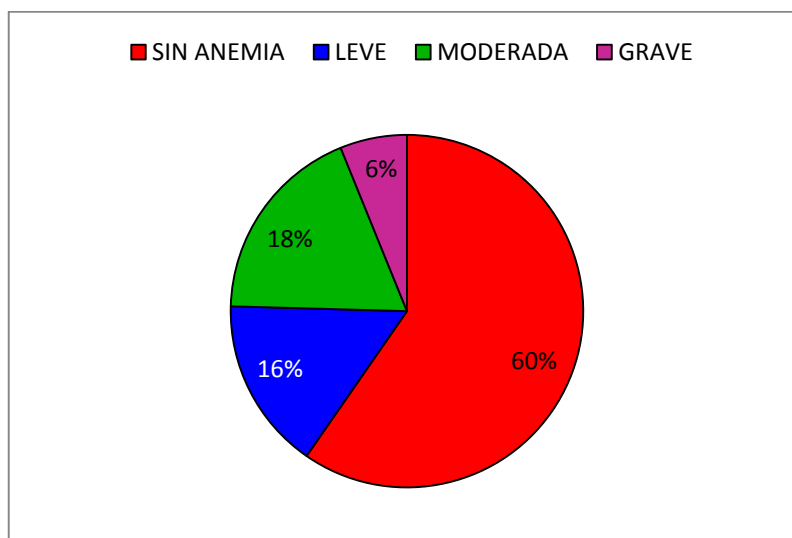


Gráfico 08. Diagnóstico de anemia en pacientes con Proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

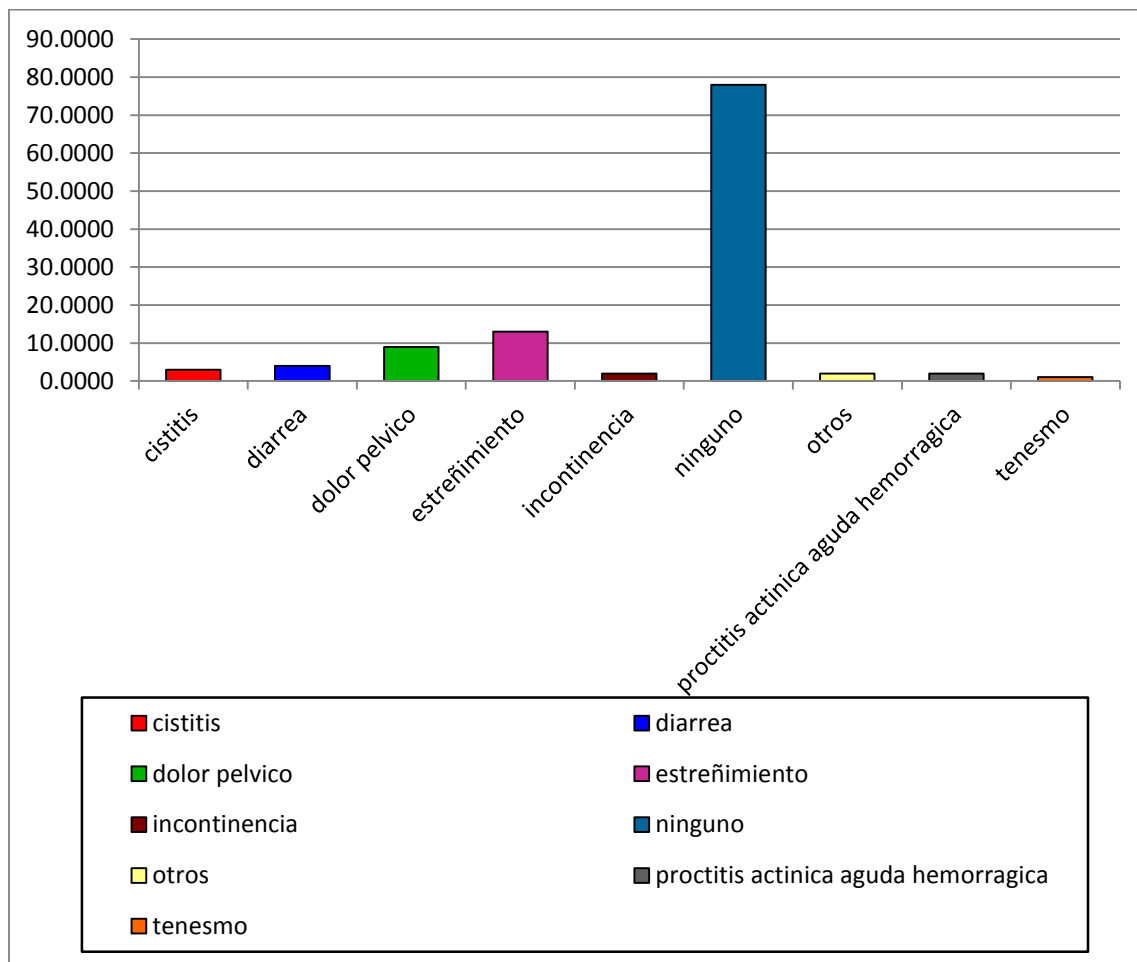


El nivel de hemoglobina de los pacientes que presentaron proctitis crónica hemorrágica por radioterapia tuvo una media de 11.63 gr/dl (IC95% 11.21-12.06), tabla 06 y gráfico 07, la distribución de esta variable, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obtuvo un valor D de 0.2, con $p < 0.0001$, no presentando una curva normal, la categoría “sin anemia” fue la más frecuente con 59.65% (IC95% 50.64-68.65). Tabla 06 y gráfico 08

Tabla 07. Síntomas asociados a la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Síntoma	Frecuencia	(%)	IC95%(min, máx)	
Cistitis	3.00	2.63	0.00	5.57
Diarrea	4.00	3.51	0.13	6.89
Dolor pélvico	9.00	7.89	2.94	12.84
Estreñimiento	13.00	11.40	5.57	17.24
Incontinencia	2.00	1.75	0.00	4.16
Ninguno	78.00	68.42	59.89	76.95
Otros	2.00	1.75	0.00	4.16
Proctitis actínica aguda hemorrágica	2.00	1.75	0.00	4.16
Tenesmo	1.00	0.88	0.00	2.56

Gráfico 09. Síntomas asociados a la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



Los síntomas asociados a PCHR se dieron en el 31.58% de los pacientes, siendo más frecuente el estreñimiento con el 11.40% (IC95% 5.57-17.24), seguido de dolor pélvico con el 7.89% (IC95% 2.94-12.84). Tabla 07, gráfico 09.

Tabla 08. Características de los hallazgos endoscópicos hemorrágicos de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Variable	Categoría	frecuencia	%	IC95% (min, máx)	
SeveridadEndoscópica	leve	41.00	35.96	27.16	44.77
	moderado	67.00	58.77	49.74	67.81
	severo	6.00	5.26	1.16	9.36
Extensión intestinal	recto	105.00	92.11	87.16	97.06
	recto y sigmoides	9.00	7.89	2.94	12.84
Friabilidad	ausente	13.00	11.40	5.57	17.24
	leve	50.00	43.86	34.75	52.97
	moderada	49.00	42.98	33.89	52.07
	severa	2.00	1.75	0.00	4.16
Porcentaje rectal	>67%	6.00	5.26	1.16	9.36
	33-66%	26.00	22.81	15.10	30.51
	< 33%	82.00	71.93	63.68	80.18
Longitud (cm.)	Media	mediana	DE	IC95% (min. máx)	
	7.28	5.00	5.16	6.32	8.24

Gráfico 10. Severidad endoscópica de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

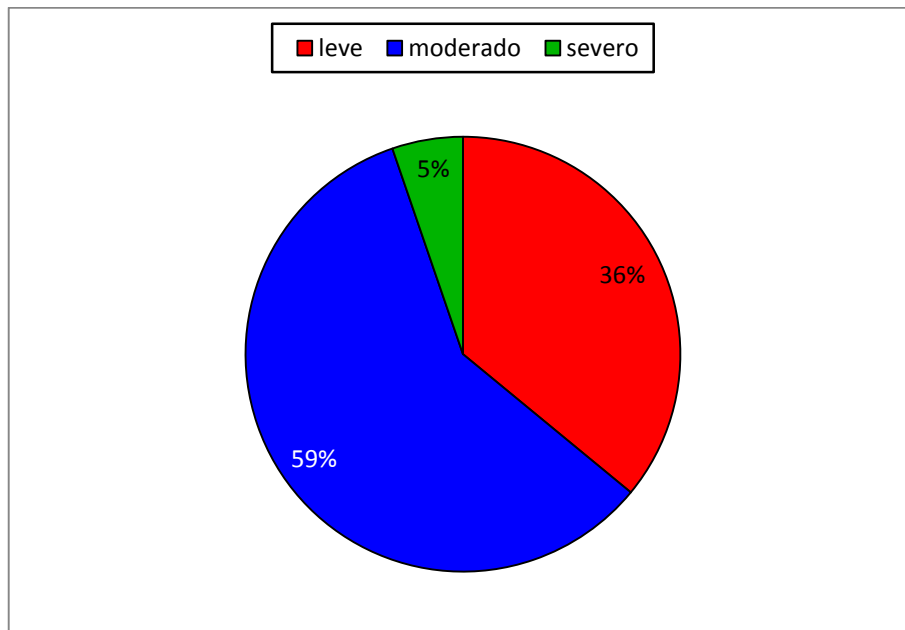


Gráfico 11. Extensión intestinal de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

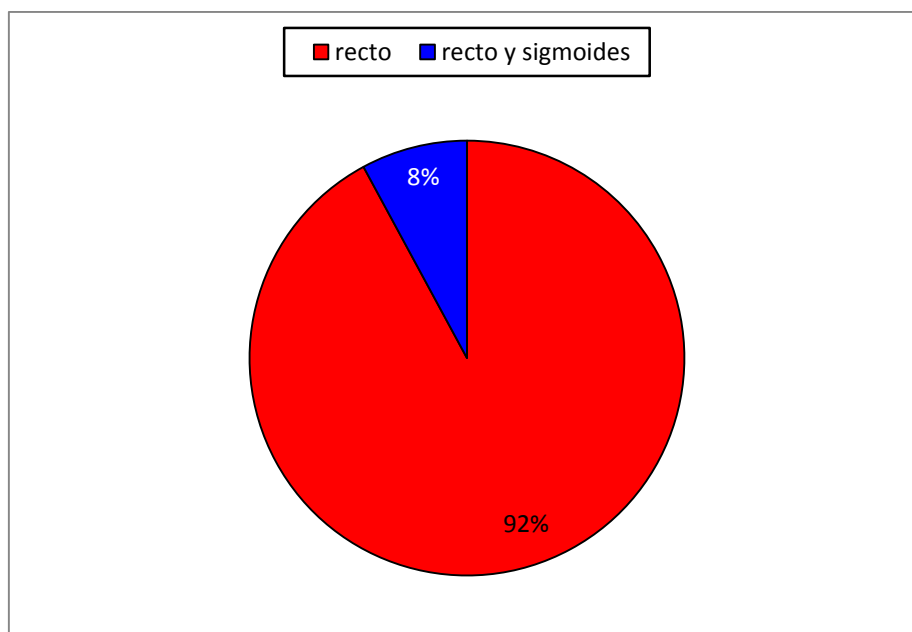


Gráfico 12. Friabilidad de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

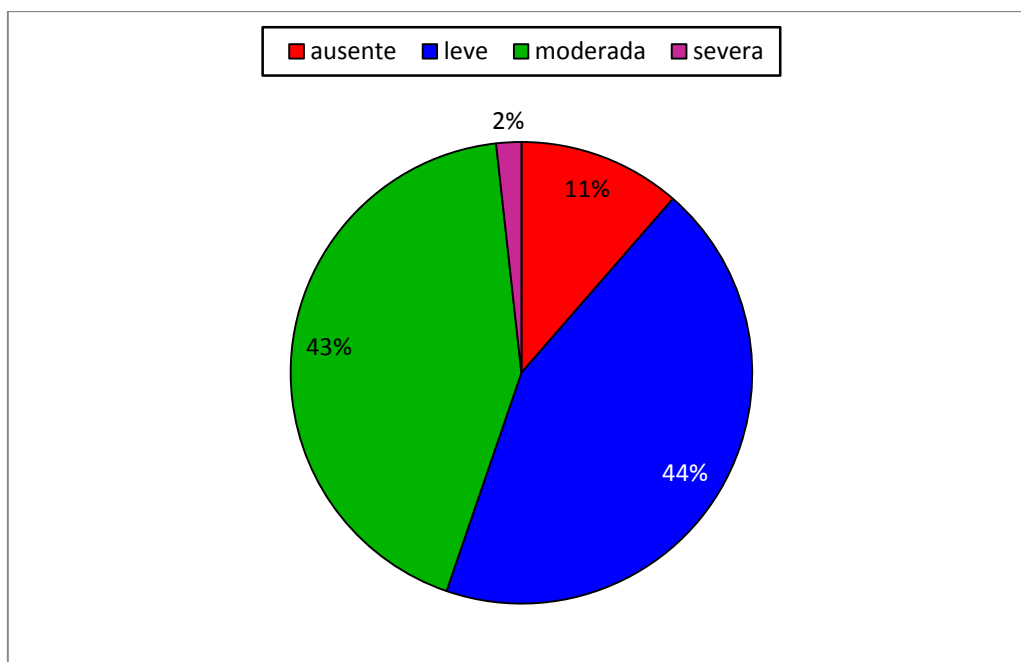


Gráfico 13. Porcentaje de compromiso rectal de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

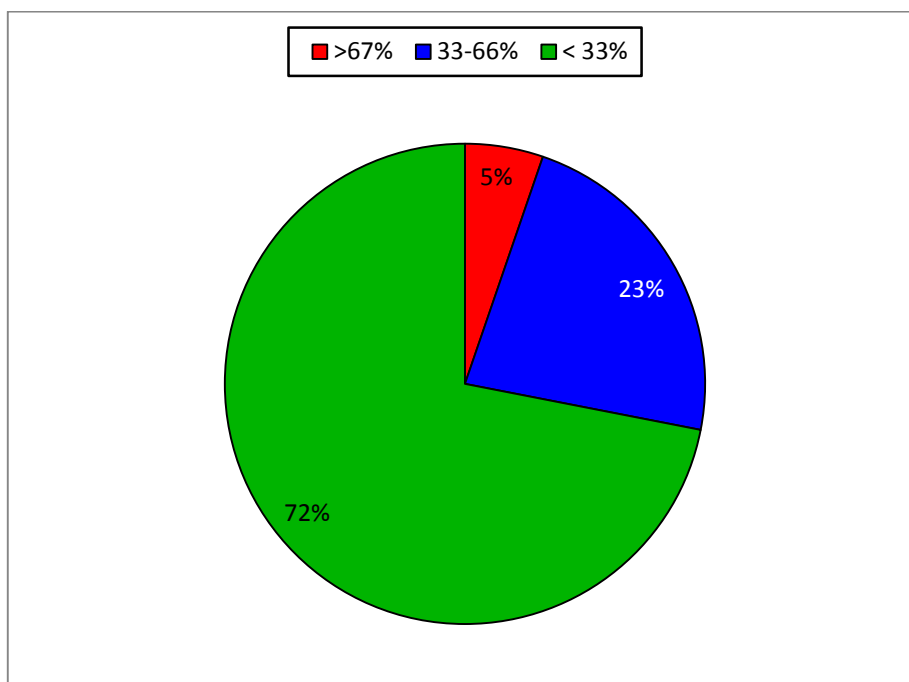
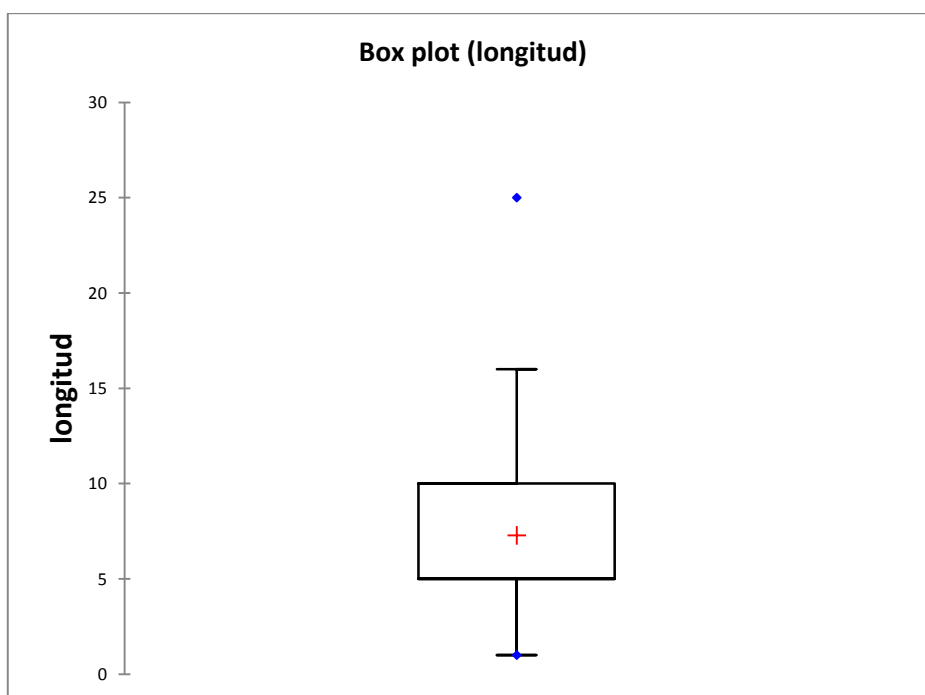


Gráfico 14. Longitud de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



Se evaluaron diversas características endoscopiashemorrágicas de las lesiones vasculares de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, tabla 08, mostrando que la severidad más frecuente fue la moderada con el 58.77% (IC95% 49.74-67.81), gráfico 10, la extensión intestinal más prevalente fue la rectal con el 92,11% (IC95% 87.16-97.06). Gráfico 11. La friabilidad leve fue la más frecuente con 43.86% (IC95% 34.75-52.97), gráfico 12, el compromiso mucosa rectal menor al 33% fue la que predominó con el 71.93% (IC95% 63.68-80.18), gráfico 13 y la media de la longitud fue de 7.28 cm (IC95% 6.32–8.24) gráfico 14 y tabla 08, la distribución de esta última variable, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obtuvo un valor D de 0.25 , con $p < 0.0001$, no presentando una curva normal.

Tabla 09. Hallazgos inflamatorios agudos y crónicos de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Variables	Categoría	Frecuencia	%	IC95% (min,max)	
Erosiones	SI	1.00	0.88	0.00	2.59
	NO	113.00	99.12	97.41	100.00
Ulceras	SI	8.00	7.02	2.33	11.71
	NO	106.00	92.98	88.29	97.67
Fistula	SI	1.00	0.88	0.00	2.59
	NO	113.00	99.12	97.41	100.00
Estenosis	SI	4.00	3.51	0.13	6.89
	NO	110.00	96.49	93.11	99.87
Cicatriz	SI	1.00	0.88	0.00	2.59
	NO	113.00	99.12	97.41	100.00

Gráfico 15. Hallazgo endoscópico de erosiones en proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

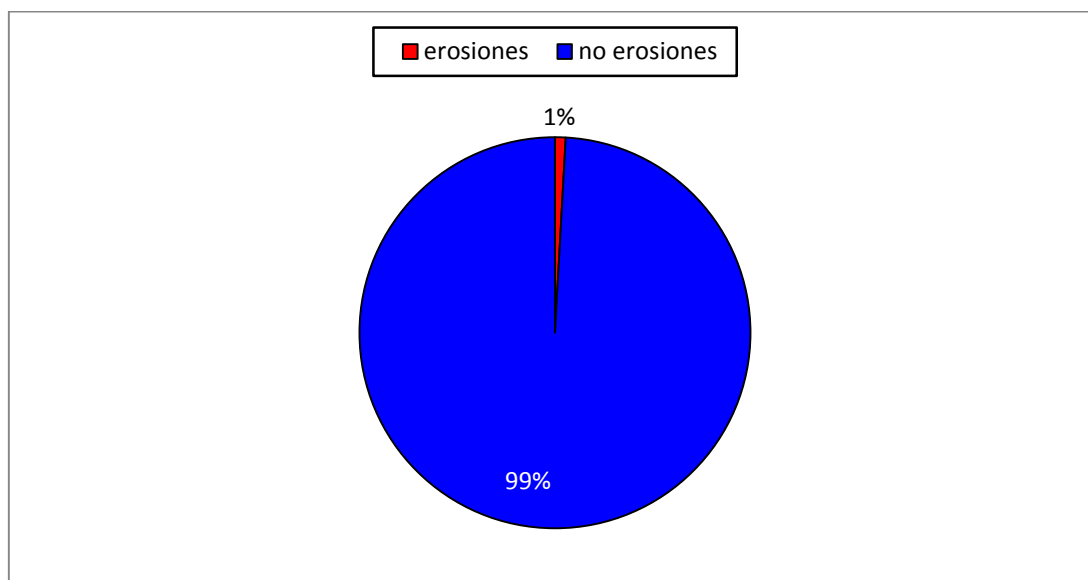


Gráfico 16. Hallazgo endoscópico de úlcera en proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

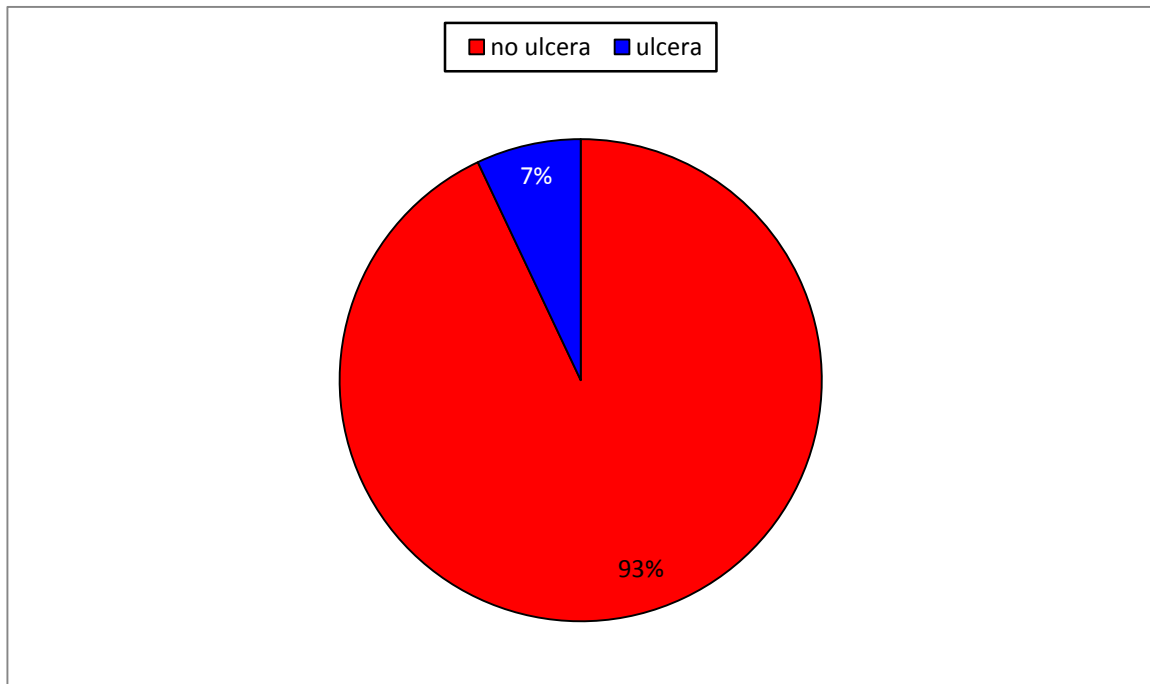


Gráfico 17. Hallazgo endoscópico de fistula en proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

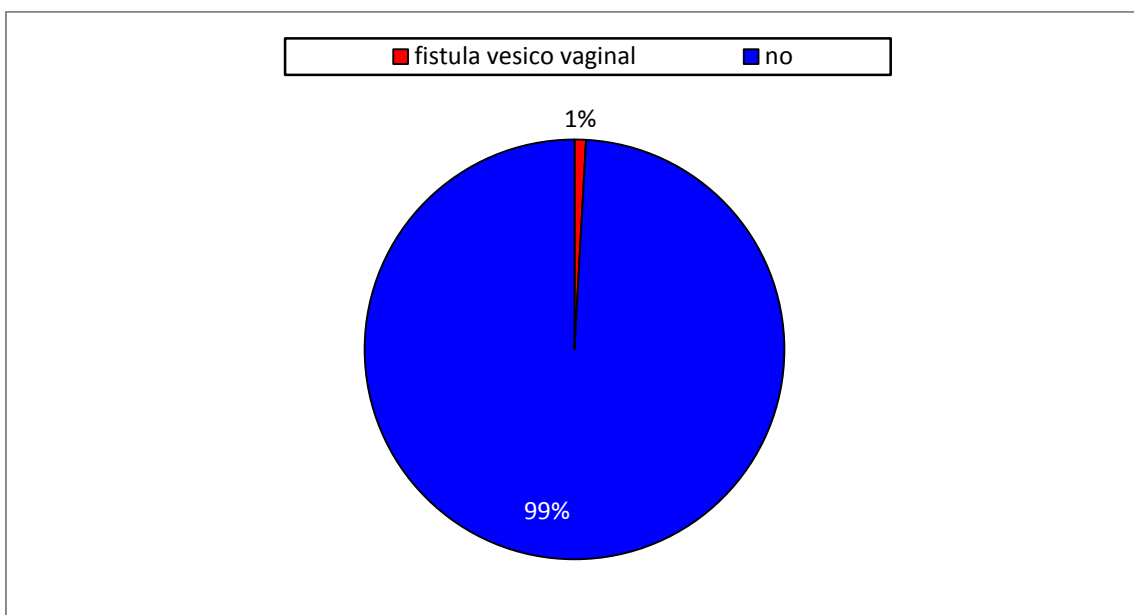


Gráfico 18. Hallazgo endoscópico de estenosis en proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

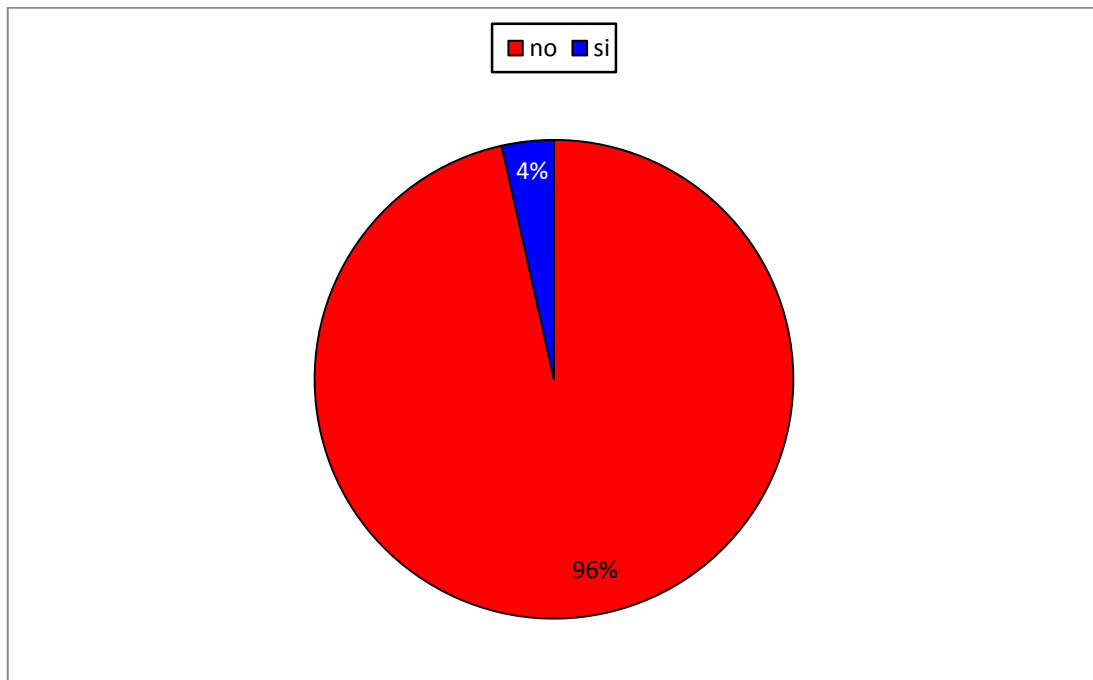
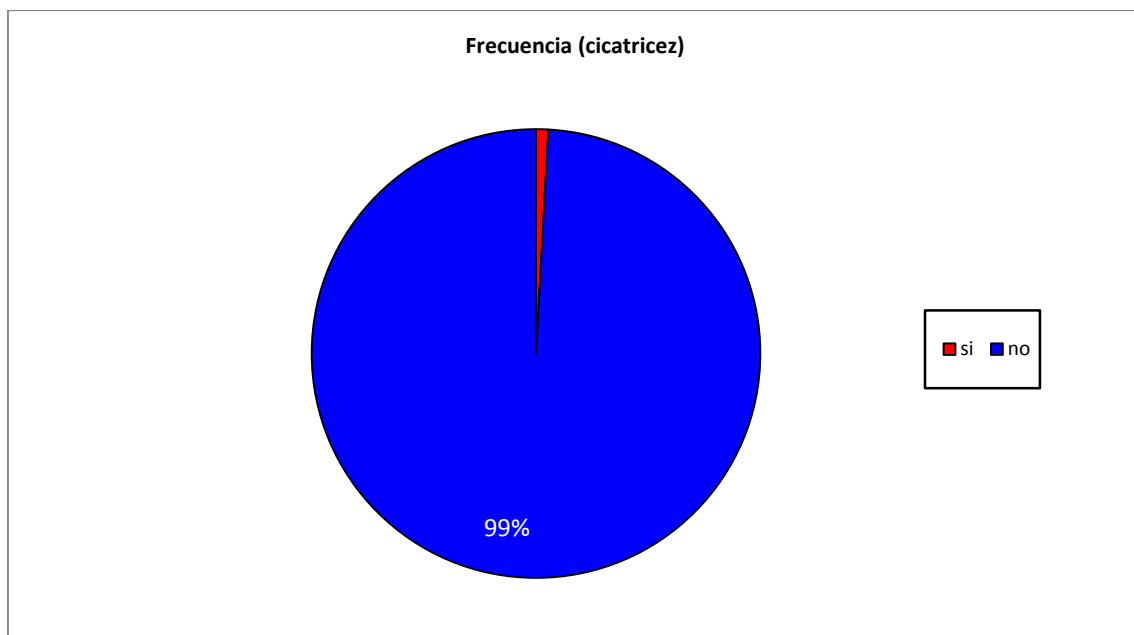


Gráfico 19 . Hallazgo endoscópico de cicatrices rectales en proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

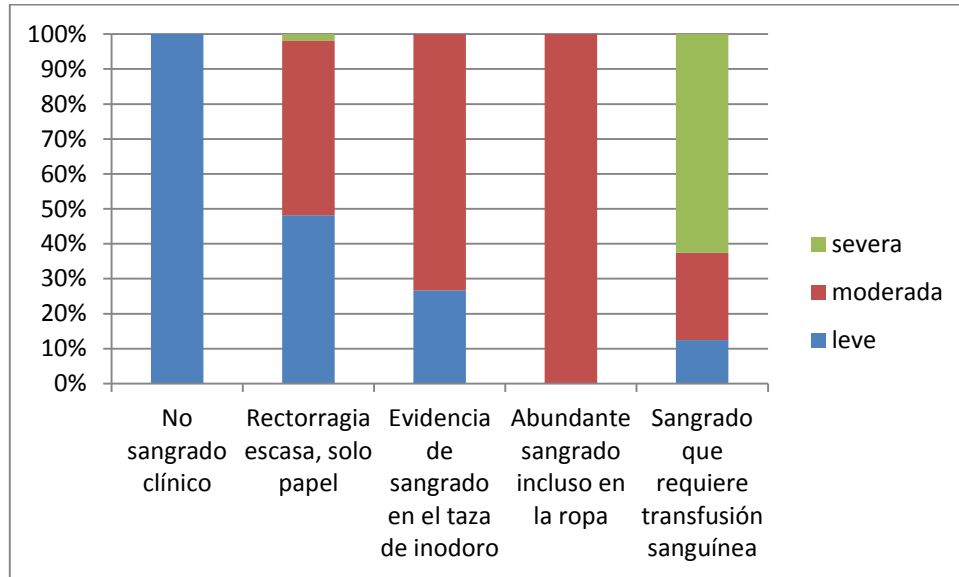


Se determinaron las características inflamatorias endoscópicas de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, tabla 09, donde las erosiones se presentaron en el 0.88% (IC95% 0-2.59), gráfico 15, las úlceras tuvieron una prevalencia del 7% (IC95% 2.33-11.71), gráfico 16, se reportó un paciente con fistula rectal, 0,8%(IC95% 0-2.59), gráfico 17, la prevalencia de estenosis rectal fue del 3.51% (IC95% 0.13-6.89), gráfico 18, se reportó un paciente con cicatrices rectales. Gráfico 19

Tabla 10. Relación entre severidad clínica y endoscópica de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

SEVERIDAD CLÍNICA	SEVERIDAD ENDOSCÓPICA			TOTAL
	LEVE	MODERADA	SEVERA	
No sangrado clínico	2	0	0	2
Rectorragia escasa, solo papel	26	27	1	54
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	12	33	0	45
Abundante sangrado incluso en la ropa	0	5	0	5
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	1	2	5	8
TOTAL	41	67	6	114

Gráfico 20. Relación entre severidad clínica y endoscópica de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

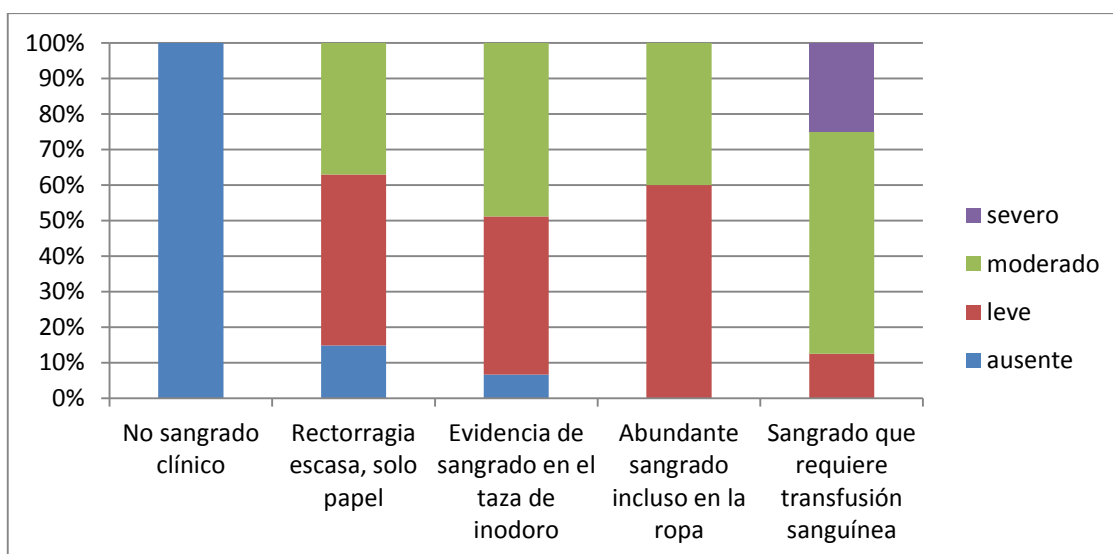


La relación entre la severidad clínica y endoscópica de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia mostró una asociación estadísticamente significativa con el coeficiente gamma de Goodman y Kruskal de 0.60 IC95% (0.37-0.84) y el coeficiente de Spearman de 0.38 con un $p < 0.0001$. Tabla 10 y gráfico 20.

Tabla 11. Relación entre severidad clínica y friabilidad de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

SEVERIDAD CLÍNICA	FRIABILIDAD				TOTAL
	AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO	
No sangrado clínico	2	0	0	0	2
Rectorragia escasa, solo papel	8	26	20	0	54
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	3	20	22	0	45
Abundante sangrado incluso en la ropa	0	3	2	0	5
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	0	1	5	2	8
TOTAL	13	50	49	2	114

Gráfico 21. Relación entre severidad clínica y friabilidad de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

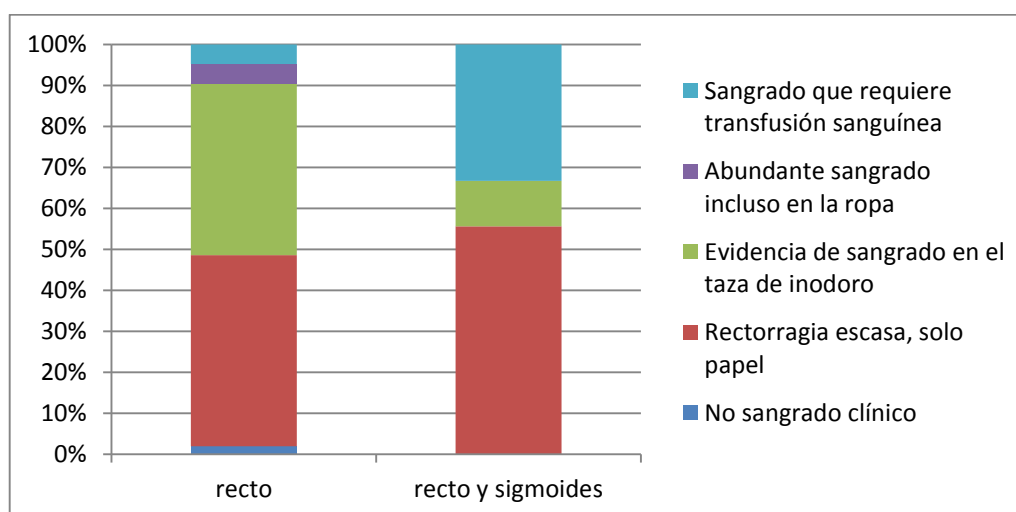


La relación entre la severidad clínica y friabilidad de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia mostró una asociación estadísticamente significativa con el coeficiente gamma de Goodman y Kruskal de 0.43 (IC95% 0.19-0.67) y el coeficiente de Spearman de 0.29, con un $p=0.0018$. Tabla 11 y gráfico 21.

Tabla 11. Relación entre severidad clínica y extensión intestinal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

SEVERIDAD CLÍNICA	EXTENSIÓN		
	RECTO	RECTO Y SIGMOIDES	TOTAL
No sangrado clínico	2	0	2
Rectorragia escasa, solo papel	49	5	54
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	44	1	45
Abundante sangrado incluso en la ropa	5	0	5
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	5	3	8
TOTAL	105	9	114

Gráfico 22. Relación entre severidad clínica y extensión intestinal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

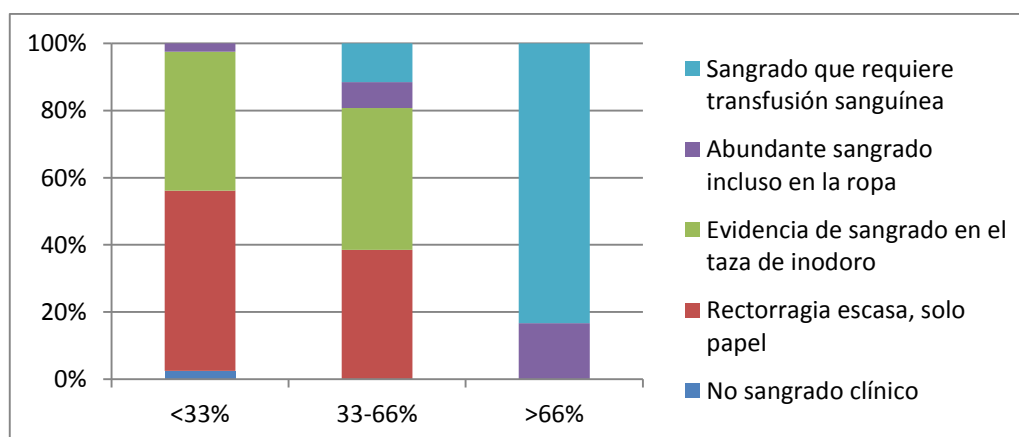


La relación entre la severidad clínica y la extensión intestinal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia no mostró una asociación estadísticamente significativa con el coeficiente gamma de Goodman y Kruskal de 0.13 (IC95% 0.5-0.76) y el coeficiente de Spearman de 0.04, con un $p=0.64$. Tabla 11 y gráfico 22.

Tabla 11. Relación entre severidad clínica y compromiso rectal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

SEVERIDAD CLÍNICA	COMPROMISO RECTAL			TOTAL
	<33%	33-66%	>66%	
No sangrado clínico	2	0	0	2
Rectorragia escasa, solo papel	44	10	0	54
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	34	11	0	45
Abundante sangrado incluso en la ropa	2	2	1	5
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	0	3	5	8
TOTAL	82	26	6	114

Gráfico 23. Relación entre severidad clínica y compromiso rectal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

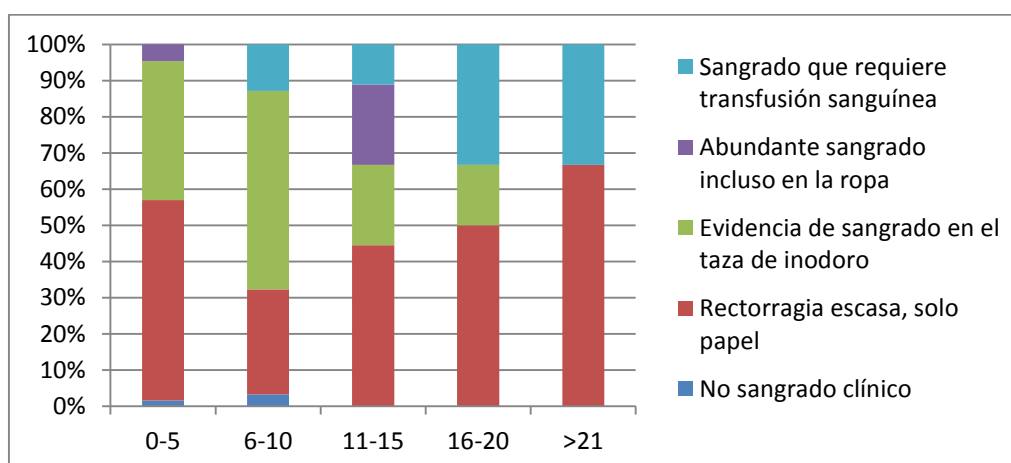


La relación entre la severidad clínica y el porcentaje de compromiso rectal de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia mostró una asociación estadísticamente significativa con el coeficiente gamma de Goodman y Kruskal de 0.60 con (IC95% 0.36-0.85) y el coeficiente de Spearman de 0.37 ($p < 0.0001$). Tabla 11 y gráfico 23.

Tabla 12. Relación entre severidad clínica y longitud de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

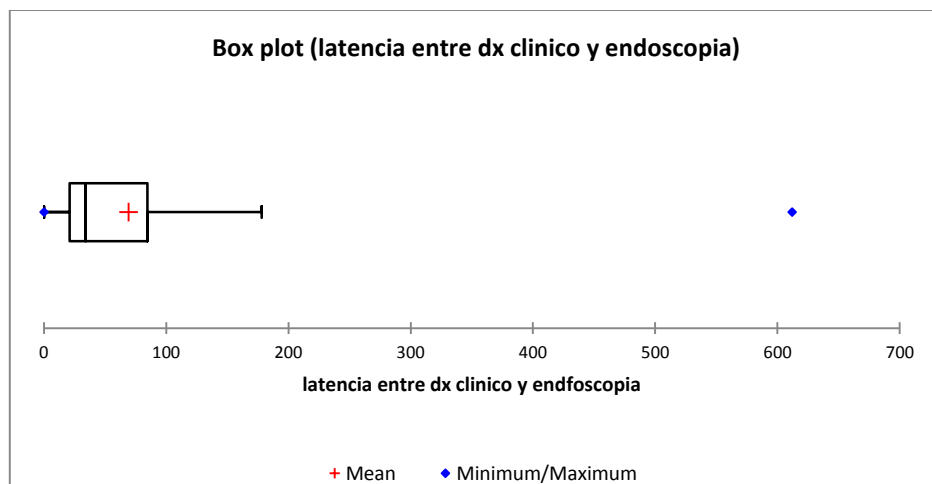
SEVERIDAD CLÍNICA	Longitud gastrointestinal (cm.)					TOTAL
	0-5	6-10	11-15	16-20	>21	
No sangrado clínico	1	1	0	0	0	2
Rectorragia escasa, solo papel	36	9	4	3	2	54
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	25	17	2	1	0	45
Abundante sangrado incluso en la ropa	3	0	2	0	0	5
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	0	4	1	2	1	8
TOTAL	65	31	9	6	3	114

Gráfico 24. Relación entre severidad clínica y longitud de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



La relación entre la severidad clínica y la longitud rectal del compromiso por proctitis crónica hemorrágica por radioterapia mostró una asociación estadísticamente significativa con el coeficiente gamma de Goodman y Kruskal de 0.30 con (IC95%0.04-0.57) y el coeficiente de Spearman de 0.21, con un $p=0.0241$. Tabla 12 y gráfico 24.

Gráfico 25. Periodo de latencia entre diagnóstico clínico y el tratamiento de APC en los pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



El periodo de latencia entre diagnóstico clínico y el tratamiento de APC en los pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia tuvo una media de 69,11 días (IC95% 52,23-86,00). Gráfico 25

Tabla 13. Comparación de severidad clínica antes y después del primer tratamiento completo con argón plasma coagulación

Variable	Media	Desviación típica	IC95%(min)	IC95%(máx)
Chutkcan pre APC	1.7	0.87	1.53	1.86
Chutkcan post APC	0.48	0.67	0.35	0.61
Chutkcan pre APC	frecuencia	%	IC95%(min)	IC95%(máx)
No sangrado clínico	1.00	0.91	0.00	2.68
Rectorragia escasa, solo papel	52.00	47.27	37.94	56.60
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	44.00	40.00	30.85	49.15
Abundante sangrado incluso en la ropa	5.00	4.55	0.65	8.44
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	8.00	7.27	2.42	12.13
Chutkcan post APC	frecuencia	%	IC95%(min)	IC95%(máx)
No sangrado clínico	65.00	59.09	49.90	68.28
Rectorragia escasa, solo papel	39.00	35.45	26.51	44.39
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	5.00	4.55	0.65	8.44
Abundante sangrado incluso en la ropa	0.00	0.00	0.00	0.00
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	1.00	0.91	0.00	2.68

Gráfico 26. Comparación de la severidad clínica antes y después del primer tratamiento completo con argón plasma coagulación

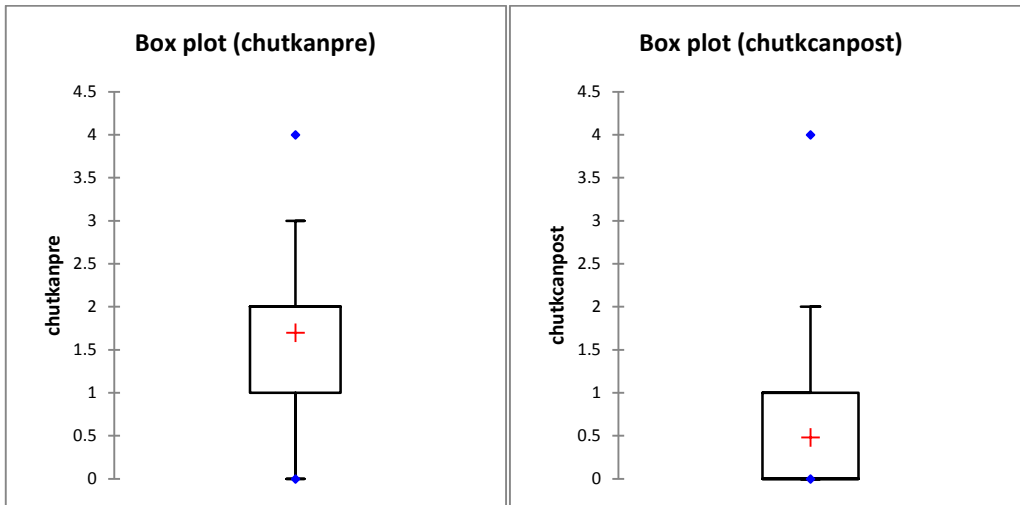
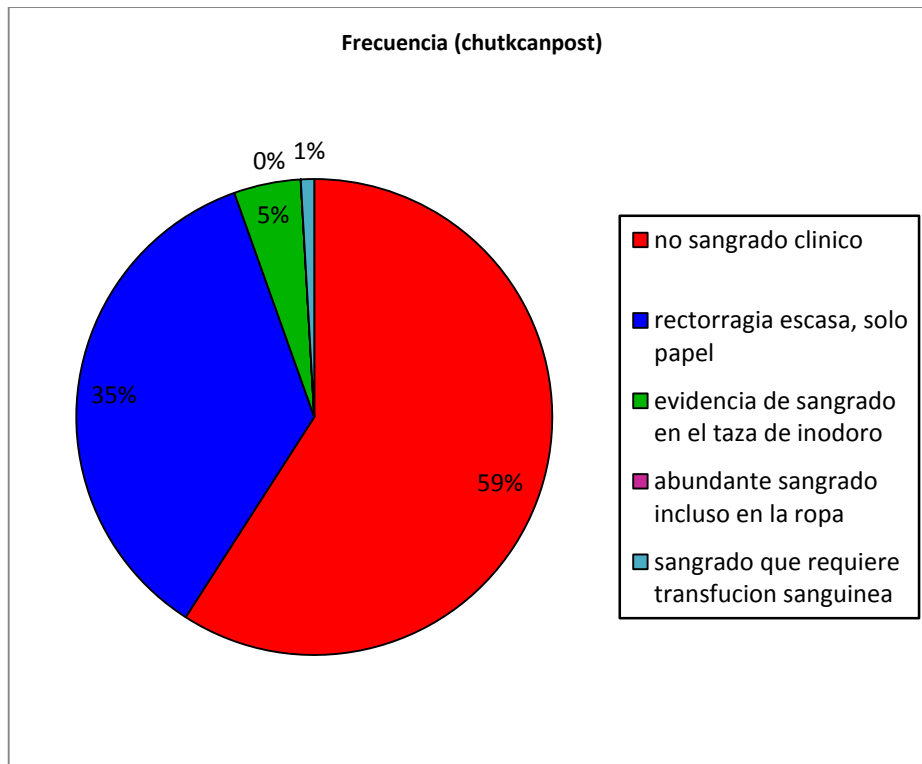


Gráfico 27. Severidad clínica de proctitis por radioterapia después del primer tratamiento completo con argón plasma coagulación

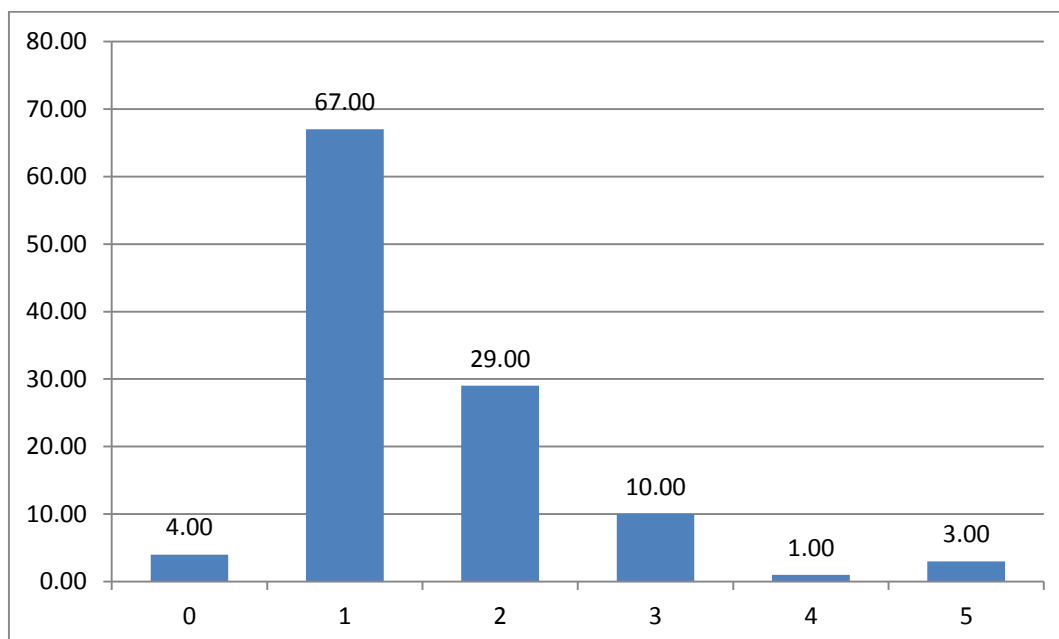


Se estudió la distribución de normalidad de la severidades clínicas antes y después del primer tratamiento completo con argón plasma coagulación, con la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo un valor D, para la severidad clínica pre APC de 0.281 y post APC de 0.362; ambas con un $p < 0.0001$, sin una distribución normal. El análisis de la efectividad del tratamiento de APC, basado en la diferencia de las severidades clínica antes y después del tratamiento, se realizó mediante la prueba de Wilcoxon, para datos pareados, esta prueba mostró una diferencia estadística con un valor “v” de 3979 y de $p < 0.0001$. La media de la clasificación de Chutkan disminuyó de 1.7 a 0.48, tabla 13, gráfico 26. El 47.27% (IC95% 37.93-56.60) de pacientes pasaron a la categoría de no sangrado clínico. Gráfico 27

Tabla 14. Número de sesiones en el tratamiento de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Número de sesiones	Media	DE	IC95%(min)	IC95%(max)
	1,53	0,93	1,35	1,70
Número de sesiones	Frecuencia	%	IC95%(min)	IC95%(max)
0	4,00	3,51	0,13	6,89
1	67,00	58,77	49,74	67,81
2	29,00	25,44	17,44	33,43
3	10,00	8,77	3,58	13,96
4	1,00	0,88	0,00	2,59
5	3,00	2,63	0,00	5,57

Gráfico 28. Número de sesiones en el tratamiento de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



El número de sesiones que recibieron los pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, fueron de una media de 1.53 (IC95% 1.35-1.70), el 58.77% (IC95% 49.74-67.81) tuvieron control clínico de la enfermedad hemorrágica con solo una sesión de APC. Tabla 14, gráfico 28

Tabla 15. Evolución de la severidad endoscópica con el tratamiento de APC en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

	1apc	2apc	3apc	4apc	5apc	Recurrencia
Ninguna	0	73	94	111	111	79
Leve	41	23	14	1	1	4
Moderado	67	15	4	2	2	4
Severo	6	3	2	0	0	0
No evaluable	0	0	0	0	0	27

Gráfico 29. Evolución de la severidad endoscópica con el tratamiento de APC en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

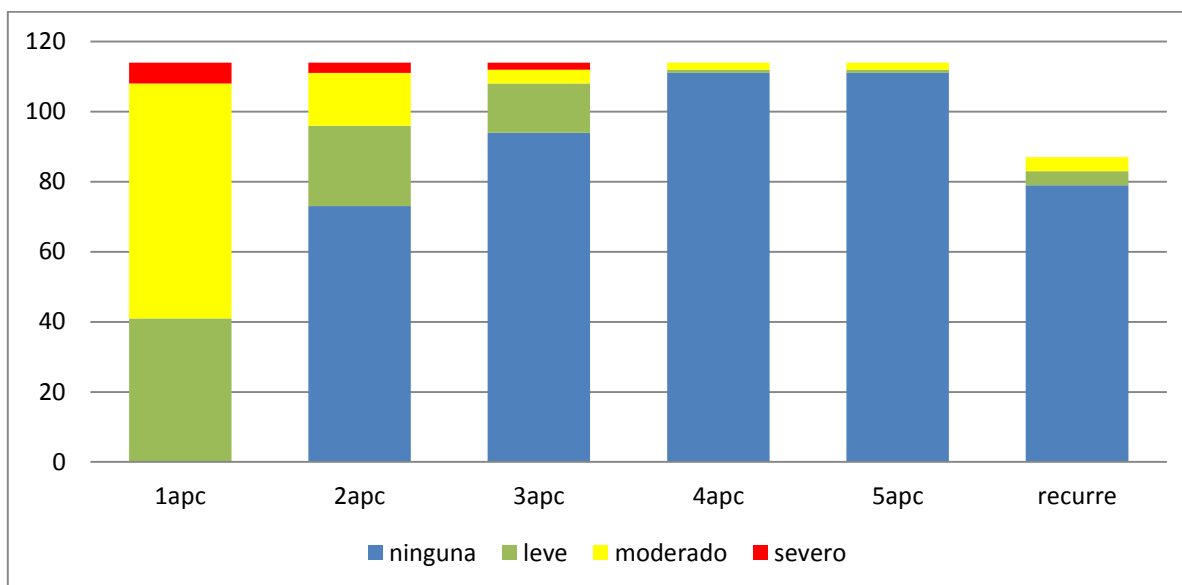


Tabla 16. Análisis comparativo de la severidad endoscópica según sesión de APC en el tratamiento en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Contraste	Valor	Valor crítico	Significativo
$ p(s1) - p(s2) $	0.4825	0.1878	Si
$ p(s1) - p(s3) $	0.5877	0.1649	Si
$ p(s1) - p(s4) $	0.6228	0.1550	Si
$ p(s1) - p(s5) $	0.6228	0.1550	Si
$ p(s1) - p(\text{recurrencia}) $	0.5944	0.1672	Si
$ p(s2) - p(s3) $	0.1053	0.1332	No
$ p(s2) - p(s4) $	0.1404	0.1208	Si
$ p(s2) - p(s5) $	0.1404	0.1208	Si
$ p(s2) - p(\text{recurrencia}) $	0.1119	0.1360	No
$ p(s3) - p(s4) $	0.0351	0.0807	No
$ p(s3) - p(s5) $	0.0351	0.0807	No
$ p(s3) - p(\text{recurrencia}) $	0.0067	0.1021	No
$ p(s4) - p(s5) $	0.0000	0.0579	No
$ p(s4) - p(\text{recurrencia}) $	0.0284	0.0852	No
$ p(s5) - p(\text{recurrencia}) $	0.0284	0.0852	No

s1: primera sesión, s2: segunda sesión, s3: tercera sesión, s4: cuarta sesión, s5 quinta sesión, recurrencia: sesión de apc posterior al año de la finalización de la rectorragia)

La comparación de la severidad endoscópica en los controles de los pacientes que persistieron con hemorragia, en todo el periodo de seguimiento, mostró que existió una tendencia neta a una disminución de la severidad endoscópica sobre todo en las tres primeras sesiones, tabla 15 y gráfico 29. En la prueba de comparación de proporciones con el análisis de Marasculio, se apreció diferencias significativamente estadísticas entre la primera evaluación endoscópica y el resto de controles endoscópicos. Tabla 16

Tabla 17. Periodos de latencia secundarios de sesiones de APC para el tratamiento de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Estadística descriptiva	P.L. 2da APC	P.L 3ra APC	P.L.4ta APC	P.LT 5ta APC
Observaciones	42	13	3	3
Media (días)	97.33	56.38	41.33	108.00
Mediana (días)	67.00	53.00	42.00	141.00
1er cuartil	36.75	22.00	28.00	91.00
2do cuartil	128.00	65.00	55.00	141.50
DE	75.27	54.38	27.01	58.03
IC95% min	73.88	23.52	-25.75	-36.14
IC95% máx	120.79	89.25	108.42	252.14

P.L. 2da APC: periodo de latencia de la segunda sesión de APC, P.L. 3ra APC: periodo de latencia de la tercera sesión de APC, P.L. 4ta APC: periodo de latencia de la cuarta sesión de APC, P.L. 5ta APC: periodo de latencia de la quinta sesión de APC

Gráfico 30. Periodos de latencia secundarios de sesiones de APC para el tratamiento de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

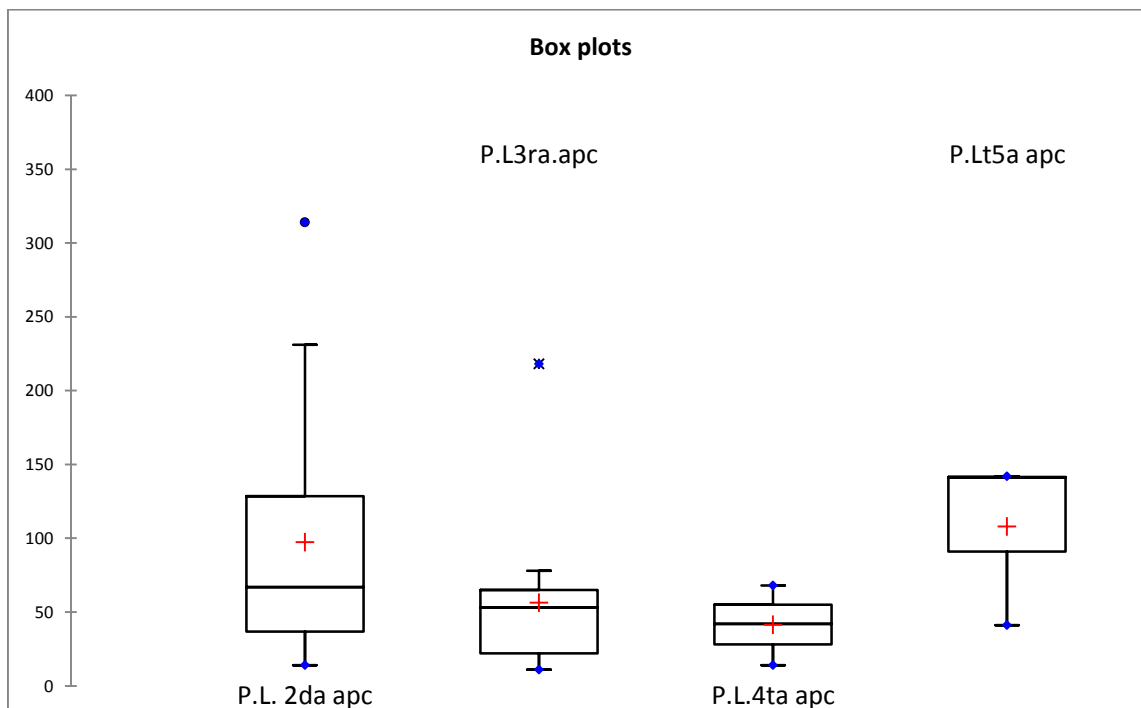


Tabla 18. Análisis de varianza de los periodos de latencia del tratamiento de recidiva de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

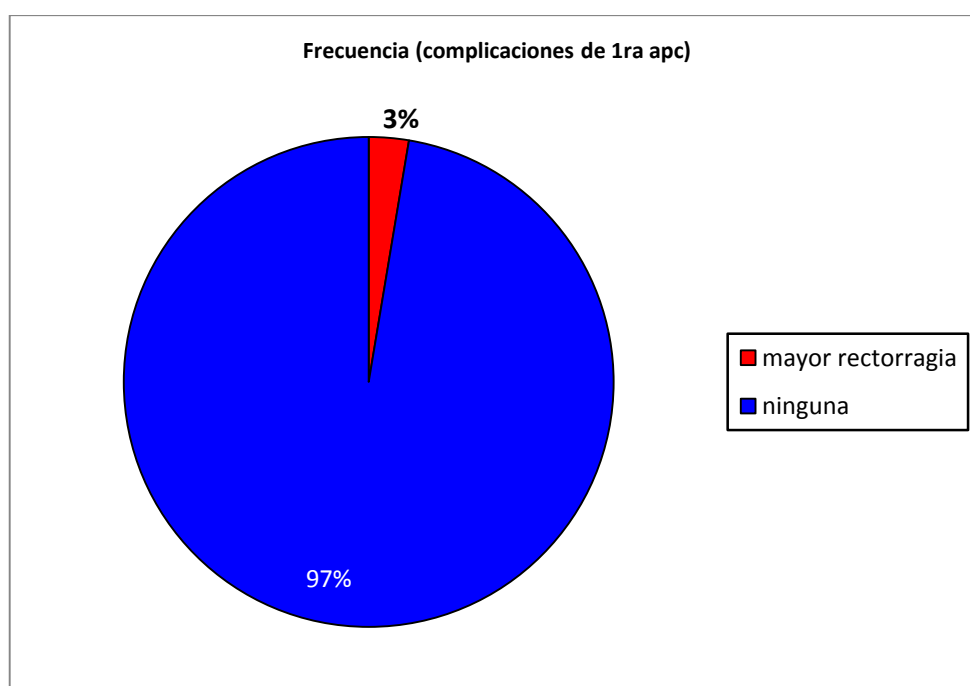
Sesión	Diferencia	Diferencia estandarizada	Valor crítico	Diferencia crítica	Pr > Dif	Significativo
2da vs 5ta	10.6667	-0.2565	2.4553	102.0944	0.9907	No
2da vs 4ta	56.0000	1.3468	2.4553	102.0944	0.4248	No
2 da vs 3ra	40.9487	1.8543	2.4553	54.2208	0.1712	No

Se realizó una análisis comparativo de los diferentes periodos de latencia de del tratamiento de las recidivas del primer episodio de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, para evaluar si eran estadísticamente diferentes, con las pruebas estadísticas de ANOVA y Dunnet bilateral para grupos desequilibrados, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ellas, el periodo de latencia entre sesionestuvo una media de 75.76 días. Tablas 17-18 y gráfico 30

Tabla 19. Complicaciones de la primera sesión de Argón plasma coagulación en el manejo de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Variable	Categoría	Frecuencia	%	IC95%(min, max)	
complicaciones de 1ra sesión de APC	mayor rectorragia	3.00	2.63	0.00	5.57
	ninguna	111.00	97.37	94.43	100.00

Gráfico 31. Complicaciones de la primera sesión de Argón plasma coagulación en el manejo de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

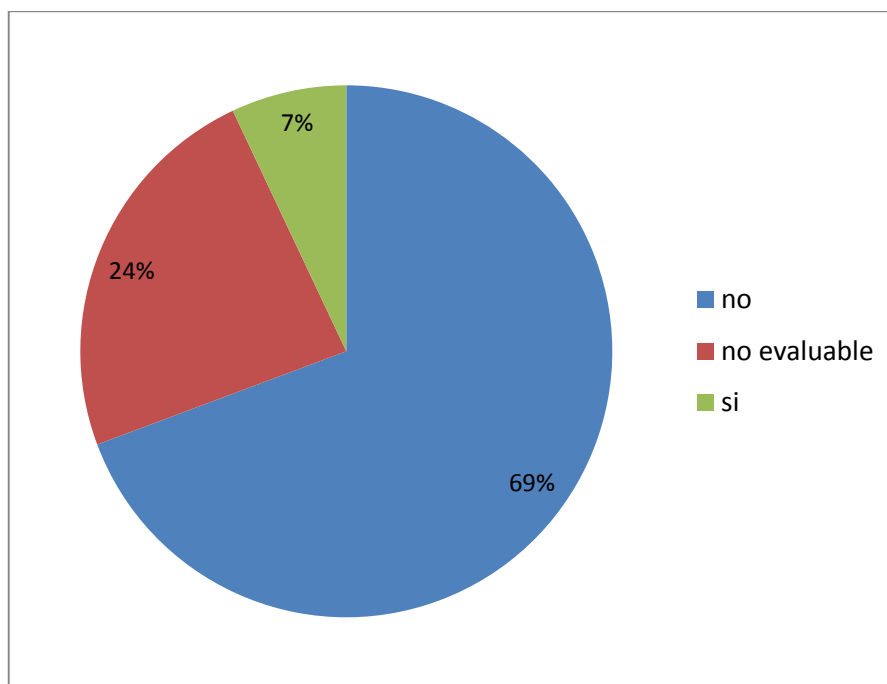


En el estudio de las complicaciones de la primera sesión de Argón Plasma Coagulación, solo se apreció la categoría de mayor hemorragia en un 2,3% (IC95% 0-5,7). Tabla 19 y gráfico 31

Tabla 19. Prevalencia de recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

Variable	Categoría	Frecuencia	%	IC95%(min, max)
recurrencia	no	79.00	69.30	60.83 77.77
	no evaluable	27.00	23.68	15.88 31.49
	si	8.00	7.02	2.33 11.71

Gráfico 32. Prevalencia de recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

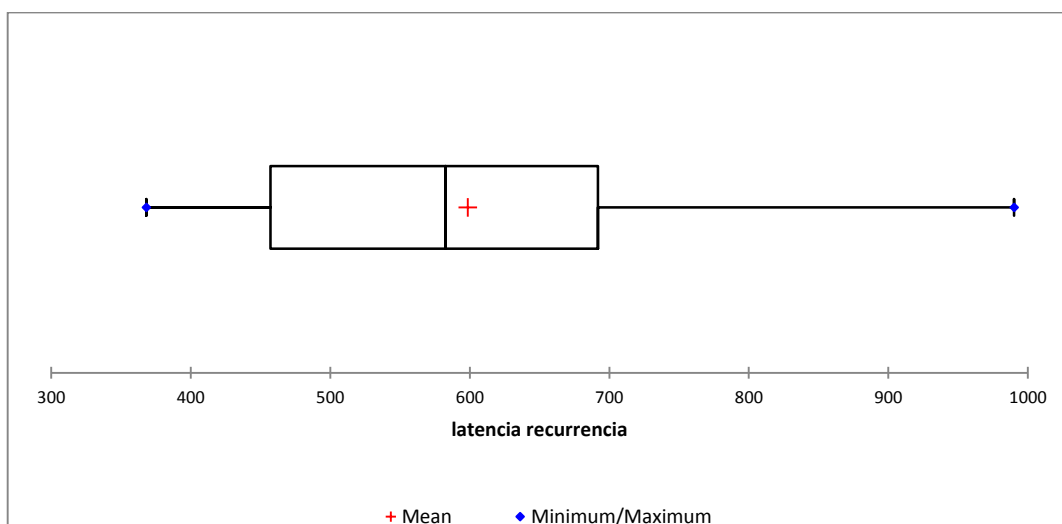


Se apreció una recurrencia en el 7.02% (IC95% 2.33-11.71) de los pacientes que presentaron proctitis crónica hemorrágica por radioterapia que cumplieron un mínimo de 12 meses de seguimiento, siendo no evaluable en el 24% (IC95% 15.88-31.49) debido a que no se cumplió el mínimo del periodo de seguimiento establecido. Tabla 19 y gráfico 32

Tabla 20. Periodo de latencia de la recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia

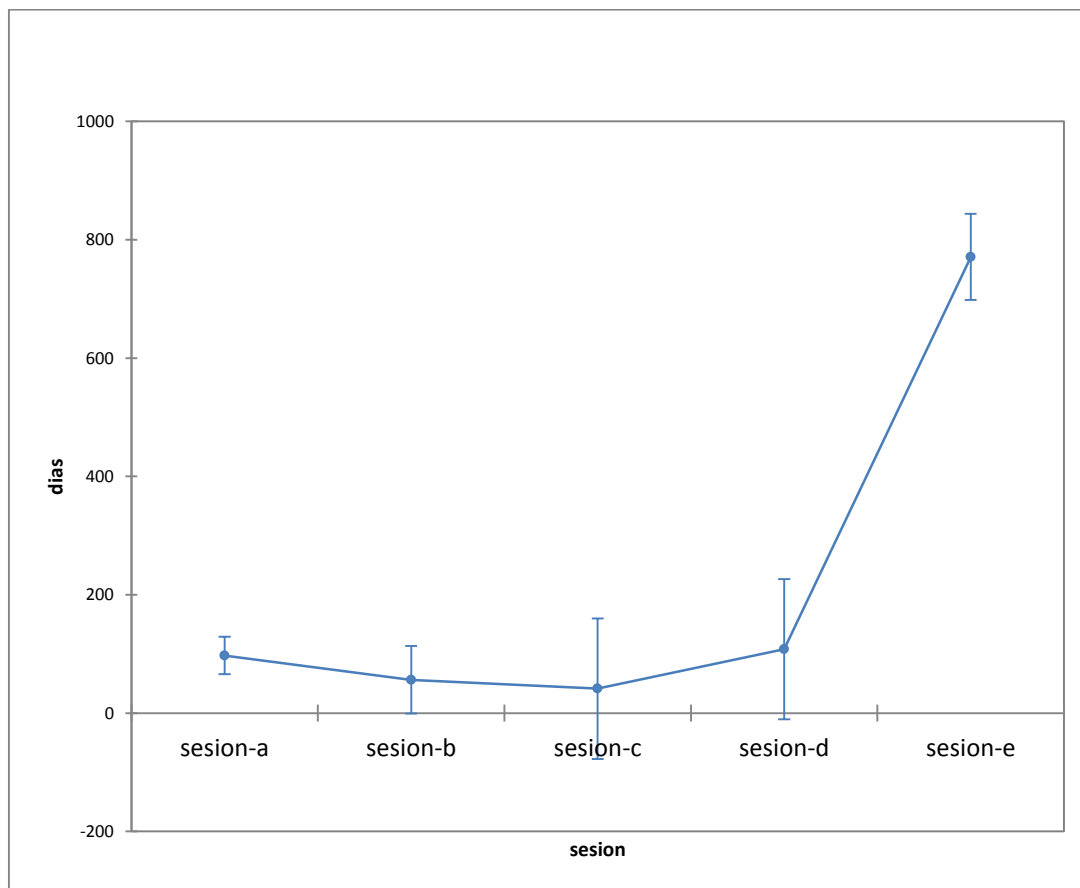
Variable	Media	DE	IC95%(min, max)	
Recurrencia (días)	558.5	204.86	427.12	769.89

Gráfico 33. Periodo de latencia de la recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia



El periodo de la latencia de la recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia fue de 558.5 días (IC85% 427.12-769.89). Tabla 20, gráfico 33

Gráfico 34. Comparación del periodo de latencia de las sesiones de APC del tratamiento del primer episodio de proctitis por radioterapia y su recurrencia



sesion-a: Período de latencia de 2da sesión,sesion-b: Período de latencia de 3ra sesión, sesion-c: Período de latencia de 4ta sesión, sesion-d: Período de latencia de 5ta sesión,sesion-e: Período de latencia de recurrencia

Tabla 21. Comparación del periodo de latencia de las sesiones de APC del tratamiento del primer episodio de proctitis por radioterapia y su recurrencia

Contraste	Diferencia	Diferencia estandarizada	Valor crítico	Pr > Dif	Significativo
P.L. recurrencia vs P.L. 2da sesión	557.1667	8.7229	2.8072	< 0.0001	si
P.L. recurrencia vs P.L. 3ra sesión	542.1154	12.7869	2.8072	< 0.0001	si
P.L. recurrencia vs P.L. 2da sesión	501.1667	13.7700	2.8072	< 0.0001	si
P.L. 3ra sesión vs P.L. 5ta sesión	490.5000	7.6792	2.8072	< 0.0001	si
P.L. 3ra sesión vs P.L. 4ta sesión	66.6667	0.8654	2.8072	0.9084	no
P.L. 5ta sesión vs P.L. 3ra sesión	51.6154	0.8541	2.8072	0.9123	no
P.L. 5ta sesión vs P.L. 2da sesión	10.6667	0.1892	2.8072	0.9997	no
P.L. 3ra sesión vs P.L. 4ta sesión	56.0000	0.9932	2.8072	0.8575	no
P.L. 2da sesión vs P.L. 3ra sesión	40.9487	1.3675	2.8072	0.6504	no
P.L. 3ra sesión vs P.L. 4ta sesión	15.0513	0.2491	2.8072	0.9991	no

Valor crítico "d" Tukey: 3,97

P.L. Periodo de latencia

Se realizó la comparación del periodo de latencia de la recurrencia y los periodos de latencia de las recidivas del primer episodio de proctitis hemorrágica por radioterapia para definir si la recurrencia era un periodo independiente respecto a las recidivas.

Se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre periodo la latencia de la recurrencia y los periodos de las sesiones de APC del primer episodio de PCHR en la prueba de Anova con una $p < 0.05$ y la prueba de Tukey con un valor crítico de 3.97. Gráfico 34, Tabla 21

Gráfico 35. Prevalencia de hemorroides internas

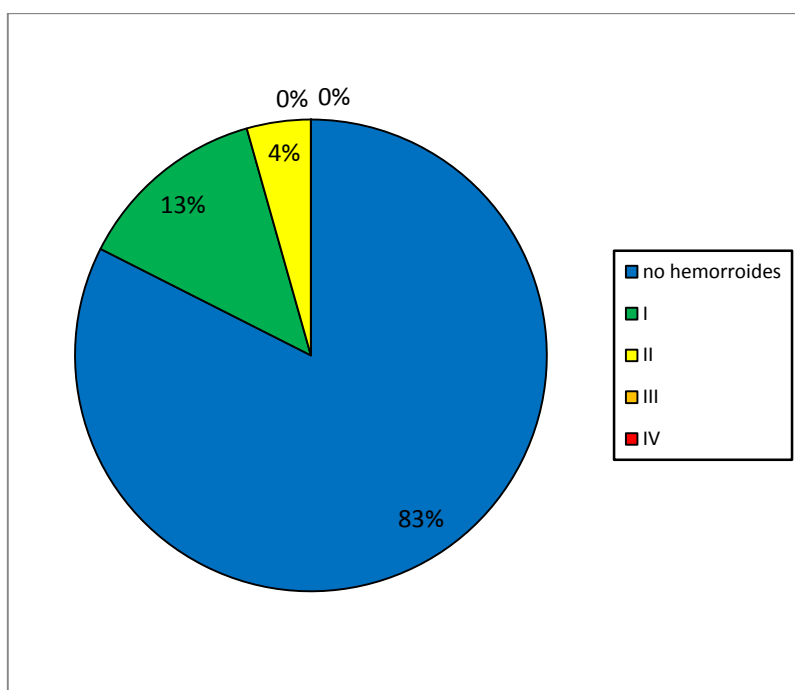


Tabla 22. Prevalencia de hemorroides internas

Severidad	frecuencia	%	IC95%(min, max)	
no hemorroides	94.00	82.46	75.47	89.44
I	15.00	13.16	6.95	19.36
II	5.00	4.39	0.63	8.15
III	0.00	0.00	0.00	0.00
IV	0.00	0.00	0.00	0.00

Gráfico 36. Tratamiento de hemorroides recibido

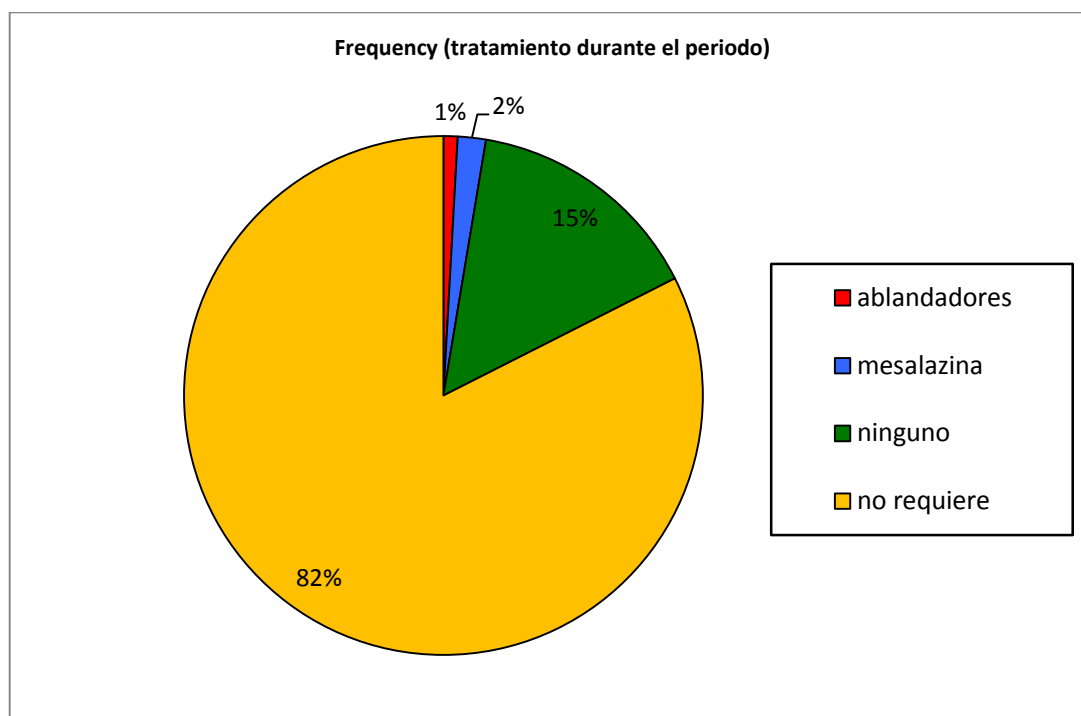


Tabla 23. Tratamiento de hemorroides recibido

Tratamiento	Frecuencia	%	IC95%(min, max)	
Ablandadores de heces	1.00	0.88	0.00	2.59
Mesalazina	2.00	1.75	0.00	4.16
Ninguno	17.00	14.91	8.37	21.45
No requiere	94.00	82.46	75.47	89.44

La prevalencia de hemorroides fue del 17.54%, la severidad grado I fue la más frecuente con 13.16% (IC95% 6.95-19.36), seguida por el grado II en el 4.39% (IC95% 0.63-8.15), no se hallaron hemorroides grado III y IV. Tabla 22, gráfico 35. Respecto al tratamiento recibido, el 82% de pacientes no recibieron ningún tratamiento, y solo 3 pacientes con hemorroides recibieron algún tratamiento de forma indirecta como medida general de proctitis hemorrágica por radioterapia. Tabla 23, gráfico 36

Gráfico 37. Severidad clínica de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia y severidad de hemorroides internas

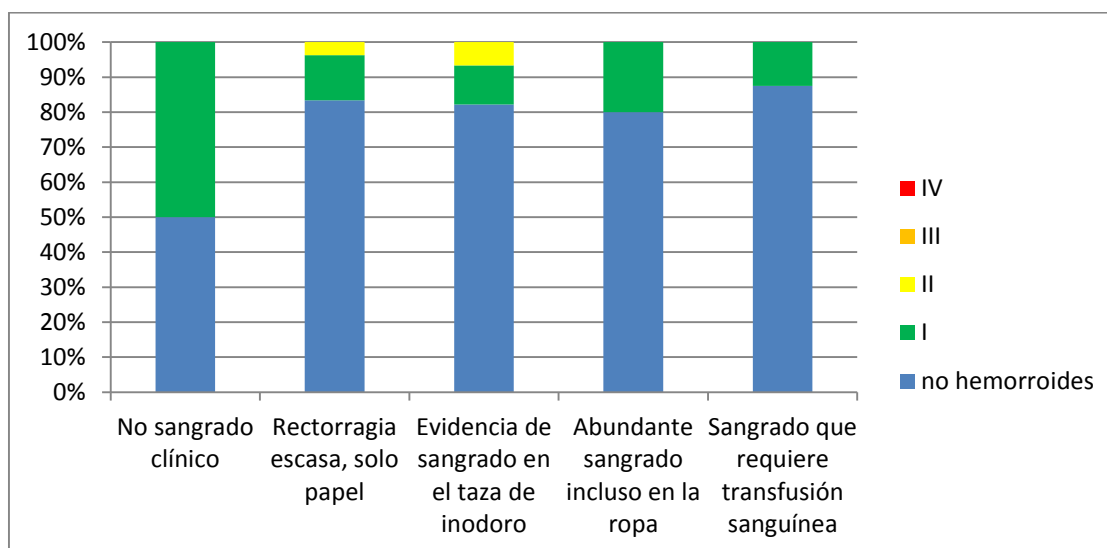


Tabla 24. Severidad clínica de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia y severidad de hemorroides

	no hemorroides	I	II	III	IV
No sangrado clínico	1	1	0	0	0
Rectorragia escasa, solo papel	45	7	2	0	0
Evidencia de sangrado en el taza de inodoro	37	5	3	0	0
Abundante sangrado incluso en la ropa	4	1	0	0	0
Sangrado que requiere transfusión sanguínea	7	1	0	0	0

Se realizó el análisis de la relación entre la severidad de rectorragia clínica de proctitis hemorrágica por radioterapia con la severidad de hemorroides internas mediante la prueba de Fisher, donde no se apreció asociación significativa entre estas dos variables ($p > 0.05$). Gráfico 37, tabla 24

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Respecto al objetivo de estimar la incidencia de exámenes endoscópicos con diagnóstico de proctitis por radiación crónica hemorrágica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El estudio encontró una incidencia de 6%, del total de las endoscopias realizadas en el servicio de gastroenterología, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo del estudio.

En la literatura se describe un amplio rango de incidencia que oscila entre 1% al 30%, en el estudio de Huang, se reportó una incidencia del 30%, en pacientes con cáncer de cérvix (263). Por otro lado Skwachuk et al. describieron una incidencia del 12% en 270 pacientes con cáncer de próstata, que fueron sometidos a radioterapia (264), y Joh reportó una incidencia del 11%, en 269 pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento ionizante pélvico (265).

Un factor determinante en la incidencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, es la definición operacional usada en los estudios. En la actualidad existen una diversidad de clasificaciones clínicas y endoscópicas, por ello la mayoría de estudios no son comparables. Asimismo el tipo de tumor pélvico podría ser un factor independiente importante en la incidencia de proctitis por radiación, al revisar la información de la prevalencia de neoplasias del INEN, se apreció una relación entre cáncer de cérvix y próstata de aproximadamente tres a una para el periodo del estudio, sin embargo la relación de proctitis por radiación entre neoplasia de cérvix y próstata fue aproximadamente 15 a 1. (Anexo 3 y 4)

Esto es acorde a lo reportado por Gami quien describió más toxicidad en los pacientes con neoplasias ginecológicas respecto a las urinaria y gastrointestinales (169). Una posible explicación sería que las neoplasias de cérvix tratadas en el INEN, están expuestas a un mayor campo de irradiación respecto al de la próstata, a pesar que estos últimos tuvieron a una mayor radiación total comparado al tratamiento de neoplasias de cérvix.

En este contexto Boersma et al. en un estudio con 130 pacientes que fueron sometidos a radioterapia conformacional, encontró una asociación significativa solo entre el porcentaje de volumen rectal irradiado y el grado de proctitis grado 3 o mayor (266).

Otra explicación podría radicar en que la modalidad de radioterapia instaurada depende del tipo, estadio y volumen tumoral, en el estudio un tercio de los mismo fueron estadios III oncológicos, por lo que el campo de radiación fue más amplio, la dosis total mayor y por lo tanto la afectación del tejido sano adyacente.

En este sentido, Wang et al., en 93 pacientes con cáncer de próstata tratados con CRT-3D, se reportaron una incidencia de proctitis en solo 11 pacientes en los estadios I-II comparado con 25 pacientes en el estadio III-IV (267), por el contrario, Veerasarn reportó una la incidencia de proctitis de 64% en el estadio IIB y de 29% en el estadio IIIB en cáncer cérvix (268).

Es muy difícil comparar la incidencia, por el tratamiento, entre las investigaciones, debido a que los esquemas y equipos de radioterapia son muy heterogéneos, en el INEN el esquema más usado para la neoplasia de cérvix es de 5400 Gys fraccionado en 24 sesiones, y la mayoría con braquiterapia, no se cuenta con técnicas de IMVP, que podrían disminuir la dosis de RT, disminuir la toxicidad por radioterapia, así por tanto la incidencia de PCRH.

Hay otros factores asociados con el paciente que podrían contribuir al desarrollo de proctitis por radioterapia, por ejemplo, la cirugía abdominal previa, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes mellitus, y diversas colágenopatías. El consumo de tabaco es también un factor predictor de complicaciones después de la radioterapia pélvica. Por el contrario los obesos son más resistentes a las lesiones por radiación (269).

Respecto al objetivo referente a determinar las características de la población oncológica con diagnóstico de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, en la investigación realizada, el género fue principalmente femenino, y la neoplasia más frecuente fue de cérvix.

Esto es acorde a lo reportado por la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer del Perú, donde de un total de 109 914 casos notificados en el período 2006-2011, los cánceres más frecuentes fueron los de cuello uterino (14,9%), estómago (11.1%), mama (10.3%), piel (6.6%) y próstata (5.8%)(270).

Los factores para una alta prevalencia cáncer de cérvix, son la infección por virus de papiloma humano (VPH), la edad temprana en el primer coito, edad temprana en el primer parto, alta paridad, uso de anticonceptivos hormonales, múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales de alto riesgo, consumo de tabaco, no realizarse pruebas de detección, tratamiento inadecuado de las lesiones precancerosas. Todas estas variables de alta prevalencia en el país(271).

La infección por VPH es el principal factor de riesgo para cáncer de cuello uterino, siendo los genotipos 16 y 18 los más frecuentemente relacionados. Ivonne Guerrero y un grupo de investigadores del Centro de Investigación en Cáncer “Maes Heller” del INEN, realizaron un muestreo en mujeres asintomáticas, en edad fértil, de un área marginal de Lima, encontrando que la prevalencia de infección fue del 20,17% (271). Este estudio encontró que el VPH genotipo 16 representó el 59.1% y el VPH genotipo 18 el 13.4%, lo cual nos permite anticipar que la vacuna profiláctica contra estos genotipos podría prevenir por lo menos este mismo porcentaje de casos de cáncer de cérvix(271).

En otros estudios internacionales de PCHR se puede apreciar un predominio de otras neoplasias pélvicas, Zinicola, realizó un estudio en 14 pacientes con un predominio de cáncer de próstata (192), compatible con los estudios realizados por O'Brien y Wang(272),(273).

Respecto al cáncer de próstata los factores de riesgo no modificables son edad, los andrógenos y la raza, los factores de riesgo modificables son los ambientales (dieta, exposición a ciertas sustancias, etc.) y conductuales (prácticas sexuales, enfermedades venéreas, etc.) (274). Un estudio peruano determinó que los únicos factores de riesgo para cáncer de próstata fueron el

antecedente de cáncer familiar (OR=3.4), y personas mayores de 70 años que fuman más de 10 cigarrillos al día (OR=3.7)(275).

En la investigación realizada, los estadios tumorales predominantes fueron II y III con el 90.31% y el estadio I con el 5.26%, esto es acorde con lo reportado en el INEN en el registro hospitalario del 2000 donde el 84.8% de los pacientes con cáncer de cérvix eran estadios avanzados y el 8.93% de casos fueron estadio I. Lo que difiere con la casuística multinacional analizada por la FIGO, donde los estadios más avanzados de la enfermedad (II y III) conformaron el 53.9%, y el 42.99% de casos presentaban enfermedad confinada al cuello uterino de casos(5).

Asimismo los cánceres de próstata diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, entre 2001 y 2005, el 22% fueron estadio I-II, el 34% estadio III (localmente avanzados) y el 44% avanzados (metastásicos). Debido a su baja incidencia no impacta en el estadio tumoral medio encontrado en el estudio realizado. En el Perú existe una pobre política de detección temprana y un escaso conocimiento de medidas de prevención primaria de cáncer por parte de la población de riesgo, la vacunación masiva de virus de papiloma humano (VPH), se ha instalado solo recientemente en grupos de riesgo.

Asimismo en un estudio el estado socioeconómico bajo, también estuvo asociado con una menor posibilidad de acceder a una prueba de tamizaje mediante Papanicolaou (PAP) y al seguimiento deficiente después de una PAP anormal (276).

El nivel educativo puede ser también una barrera para el acceso al tamizaje, diagnóstico y tratamiento de cáncer de cuello uterino, las mujeres más educadas tienen mayor posibilidad de realizarse un PAP y tener mejor adherencia al seguimiento después de un PAP anormal, debido al grado de conocimiento de las consecuencias que puede tener el cáncer de cuello uterino. La ruralidad se ha descrito como otro factor que disminuye el acceso de las mujeres a los servicios de salud, para la prevención y el manejo del

cáncer de cuello uterino, debido a la carencia de suficientes preventorios en áreas rurales a nivel nacional (277).

En la investigación realizada la edad media para la presentación fue de 58 años, lo que es mucho menor, a los estudios analizados, como el estudio realizado por Halkett et al., en 64 pacientes el promedio europeo de presentación de PCHR fue de 67 años(278), Kaassis reportó una media de 73.5 (62-80) años (19), Tsujinaka describió una media de 70.5 años (279), Dziki reportó una media de 69.7 (57-80) años (280), Yeoh indicó en su estudio una media de 72 años (281).

Respecto a la variable de edad, esta tiene relación con el tipo de tumor según grupo etario, en el Perú, en el grupo de mujeres de 30-54 años, predomina el cáncer de mama, seguido por el cáncer de cuello uterino siendo estos los cánceres más comunes, con el 27% y 17.3% respectivamente. En hombres, el cáncer de estómago es la neoplasia más frecuente en este grupo de edad con el 10.9%, seguido por los Linfomas no Hodgkin con el 9.2% (4).

En el grupo de edad de 55-74 años, el cáncer de mama y cuello uterino son los tipos predominantes de cáncer en mujeres con 16.8% y 8% respectivamente, en hombres el tipo más frecuente es el cáncer de próstata con 23.5 %, seguido por el cáncer de estómago con el 11.8%(4). En el grupo de edad de 75 años o más, el cáncer de próstata continúa siendo mas frecuente en hombres, con 28.2%, seguido por el cáncer de estómago con 11.5%. En la mujer el cáncer de estómago con el 12.7%, es el tipo más frecuente, seguido por el cáncer de mama con el 9.1%(4).

En la investigación realizada, el periodo de seguimiento, tuvo una media de 892.2 días, siendo similar a lo reportado por otros estudios. En el estudio de Keteszi et al., reportan un seguimiento de 50 meses (282), Siu-Man reportó un seguimiento de 15.3 meses en nueve pacientes (30).

Asimismo, Counter realizó un estudio en 11 pacientes, con un seguimiento de 26.5 meses (283), Jones en su investigación informó 25 meses como media de

seguimiento (34), en el estudio de Clarke se reportó una media de 24 meses de seguimiento en 226 pacientes(228).

Al analizar la distribución del tiempo de seguimiento, impresionan dos distribuciones, la primera con una media en el periodo de seguimiento de 300 días aproximadamente y la otra con una media en el periodo de seguimiento de 1 000 días aproximadamente.

En la distribución de menor tiempo, estaría constituida por pacientes en estadios III-IV con una pobre sobrevida, mientras en la segunda distribución estaría constituido por los estadios oncológicos I-II, que poseen una mayor sobrevida, el INEN.

Respecto al objetivo de especificar el periodo de latencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia fue de 443.96 días (14 meses), los estudios analizados tienen periodos de latencia similares, como el estudio realizado por Gul et al. quienes reportaron una media de 16 meses (284), Hille et al, reportaron en su estudio de 100 pacientes, una latencia media de 13 meses para síntomas leves y 15 meses para síntomas moderados (282), así como por Fischer et al. quienes reportaron una latencia de 13 meses. (285)

Por el contrario, en otros estudios se aprecian latencias más prolongadas, como lo reportado por Counter en su estudio con 11 pacientes mayoritariamente con cáncer de próstata con una media de 17.5 meses(283), y latencias más cortas como el reportado por Luna et al. en pacientes con neoplasias ginecológicas con una media de presentación de ocho meses (33).

Es discutible si algunos de los factores que aumentan la incidencia o severidad, efectivamente acortan o alargan el periodo de latencia, en la literatura se describen estudios en ratas donde se aprecia una relación directa, entre la dosis de radioterapia y periodo de latencia, el cual oscilaba de 50 a 150 días (286).

Otros estudios sugieren que la latencia de la toxicidad tardía sería el resultado de dos mecanismos diferentes, el primero como consecuencia de un efecto

inicial (proctitis aguda) y el segundo como un efecto directo de la dosis, como en el estudio previo, por lo que debe RT sería ser posible limitar la toxicidad tardía, limitando la incidencia de la toxicidad aguda, con un tratamiento más localizado y menor dosis total de radiación (11).

En este contexto es importante diferenciar la latencia de la complicación clínica hemorrágica de proctitis por radioterapia, de la enfermedad histológica de los tejidos rectales por la radiación índice. Mientras en el primero solo se da en algunos casos, en el segundo, los cambios histológicos siempre se dan; variando solo en la severidad, de la cual dependería la expresión clínica de la PCRH.

Histológicamente, el daño epitelial, dilatación e inflamación leve de la cripta, se dan cuatro días después de la dosis de radiación índice, posteriormente se producen atrofia epitelial, erosiones de la mucosa y ulceraciones desde los 10 días de la RT. Paralelamente hay evidencia de regeneración celular, que se caracteriza por la distorsión de la cripta y el aumento de la actividad mitótica entre las células epiteliales. Para el día 14, hay un extenso cambio regenerativo y las úlceras se curan. Cuatro a seis semanas después de la dosis índice de radiación, hay una regeneración completa de la mucosa rectal, aunque con algunos cambios arquitectónicos permanentes como atrofia, la pérdida de células caliciformes, y atipia nuclear leve.

La severidad de estos cambios condicionan los hallazgos clínicos que en conjunto forman el espectro clínico de la proctitis aguda, entrando posteriormente en un periodo subclínico que puede durar meses. En la que se presentan cambios en el tejido conectivo más generalizados, como edema y la acumulación de un material similar a la mucina en la submucosa, la que se transforma con el tiempo en la fibrosis hialina poblada por fibroblastos atípicos ocasionales.

Además hay cambios crónicos en las arterias, arteriolas y venas, caracterizados por fibrosis de la íntima, la acumulación de células espumosas, la pérdida de músculo liso de las arterias, y el estrechamiento luminal de todos los vasos, acompañados de células endoteliales atípicas.

Los que conllevan finalmente a la insuficiencia vascular, isquemia y, en algunos casos, ulceraciones crónicas de la mucosa rectal. Además del desarrollo de telangiectasias en la mucosa y la submucosa; las cuales son friables y propensas a traumatismos mecánicos mínimos, produciendo hemorragia rectal persistente(287).

Se ha documentado una mejoría espontánea de la mayoría de síntomas asociada PCR, luego de varios años de evolución, pero algunos estudios sugieren que esto es más probable solo cuando los grados de sangrado rectal, dolor y alteración del hábito intestinal son leves a moderados, en los grados severos, estos síntomas pueden prolongarse varios años más, e inclusive presentar recurrencias a pesar del tratamiento adecuado(214).

Respecto al objetivo de identificar los tratamientos que se usaron en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, en el estudio la más frecuente fue a base del APC y/o algún tratamiento médico, a la actualidad en el INEN, se ha dejado el tratamiento con enemas de sucralfato debido a que se usaba una presentación no formulada para la vía rectal, además de su pobre eficacia clínica, siendo esta reemplazada por supositorios de mesalazina.

Respecto a la importancia de los tratamientos evaluados en otros artículos, la medicina basada en la evidencia requiere la evaluación sistemática y crítica de ensayos publicados e inéditos. En 2002, cuando Denton et al. publicaron por primera vez su revisión sistémica de las intervenciones no quirúrgicas en la proctitis por radiación tardía, podrían identificar sólo seis ensayos controlados aleatorios (288).

La mayoría de la evidencia inicial disponible provino de reportes de casos y de un solo centro, con una intervención terapéutica específica médica o ablativa no comparativa. Esto se debió probablemente a la baja incidencia de proctitis por radiación crónica en la mayoría de los centros que imposibilitó, la compilación de una serie lo suficientemente grande como para ser comparadas con otras terapias en estudios aleatorizados(186).

Trece años después, se pudo identificar un total de 14 ensayos controlados aleatorios que trataron a un total de 804 pacientes con PCRH. Con ellos ya es posible decir que hay evidencia clínica significativa para hacer las siguientes afirmaciones: el enema de sucralfato parece tener un efecto menor que los agentes antiinflamatorios; los fármacos antiinflamatorios parecen tener un mejor efecto si se usan con metronidazol oral.

La hidrocortisona rectal parece tener un efecto mejor que la betametasona rectal; los enemas de retención de esteroides con sucralfato y el enema de ácidos grasos de cadena corta son moderadamente eficaces en el tratamiento de PCRH, pero el enema de esteroide con sucralfato es más fácil de preparar(215).

El tratamiento de la formalina rectal al cuatro por ciento es más efectivo que el enema de retención de sucralfato y esteroide, además de ser eficaz en el 99% de los pacientes de PCRH; se debe preferir el formaldehído al cuatro por ciento sobre el de diez por ciento en el tratamiento de pacientes, con una menor incidencia de eventos adversos.

La sonda de calor y el cauterio bipolar son igualmente eficaces en el tratamiento de pacientes con PCRH; tanto el APC como la formalina no mejoran la disfunción rectal, sino que sólo detienen la hemorragia; tanto la APC como la formalina son igualmente eficaces, pero la formalina puede ser mejor en enfermedades graves y extensas, la ablación por radiofrecuencia es una prometedora modalidad futura en el tratamiento del PCRH, pero se necesitan más ensayos aleatorios.

La HBOT es la única modalidad de tratamiento actualmente, que aborda el problema fisiopatológico subyacente y es eficaz en el tratamiento de pacientes con PCRH, pero es costosa y no ampliamente disponible. La vitamina A y otras modalidades médicas orales, deben tenerse en cuenta al tratar a estos pacientes, ya que algunos informes muestran cierta eficacia.

La intervención quirúrgica debe mantenerse como último recurso en pacientes quienes no responden a ninguno de los métodos anteriormente descritos, y la colostomía es el tratamiento quirúrgico de preferencia, incluso para las fistulas rectales.

Todos los tratamientos descritos previamente son para el control de la hemorragia, pero por lo expuesto en las bases teóricas, no es el único síndrome clínico de la PCHR y es probable que alguna de las terapias descritas tenga algún valor terapéutico sobre los otros síntomas de proctitis.

Por ejemplo el metronidazol podría ser de utilidad para el síndrome diarrea al tratar el sobrecrecimiento bacteriano, el sucralfato al tener un efecto protector de las úlceras podría tener un valor en el dolor pélvico, la mesalazina no tendría un efecto en la obliteración de los vasos intramucosos, pero al promover el trofismo de la mucosa rectal protegería estos vasos aberrantes haciéndolos menos friables, etc(289).

Respecto al objetivo de definir la severidad de rectorragia clínica y anemia en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, en el estudio fue mayoritariamente grado I y II en el 90% de los casos, con una media de 1.7 según la escala de Chutkan, lo cual es menor respecto al estudio de Canard, con una media de 2.67 (290) y el estudio de Giraud de media de 3.1 (289). Desafortunadamente existen diversos sistemas de clasificaciones por lo cual no son comparables muchos de los estudios analizados.

Con otros sistema de clasificaciones, Hille encontró 45% grado I y 31% grado II, usando la escala RTOG/SOMA LENT (282), Yuan encontró una severidad de 60% grado 2 y 40% grado 3 usando la escala modificada de SOMA (247), Engineer reportó el 30% de pacientes con grado II, 68.3% grado III y el 1.7 % grado IV (291), Huang reportó una prevalencia del 15% de proctitis Grado I, 10 % grado II; 0.5% grado III y 0.5% grado IV (263).

En la actualidad, no hay ningún sistema de clasificación de uso clínico validado para CRRP, que pueda utilizarse universalmente para la clasificación de la severidad clínica. La biopsia del tejido puede no ser útil en este aspecto y en general no se recomienda como rutina en la categorización de la severidad, los pacientes pueden no indicar sus síntomas exactos a menos que se hagan preguntas dirigidas, lo que dificulta su valoración.

Además esta diferencia en la severidad clínica puede deberse a parámetros técnicos del tratamiento de radioterapia, del tumor subyacente, así como factores individuales como presencia de factores de riesgo como tabaquismo, diabetes, la raza, etc.

Respecto a los estudios que reportan una relación entre los parámetros de radioterapia y la severidad de la toxicidad rectal. Se ha encontrado que la incidencia del grado 2 proctitis fue mayor después de una dosis ionizante de 72 a 75 Gy. Un estudio más amplio llevado a cabo en los mismos pacientes por Skwarchuk et al. encontró un aumento de la incidencia para el desarrollo de PCHR grado 2 después de la dosis de próstata de 75.6 Gy (196).

Los niveles de hemoglobina en el estudio tuvieron una media de 11.63 gr/dl, estos niveles son mayores respecto a la mayoría de estudios analizados, como el reportado por Rodriguez et al., quienes reportaron anemia en el 41.5% de pacientes, requiriendo hasta el 21.9% de transfusiones sanguíneas (292), Büyükberber et al. reportaron una media de 8.5 gr/dl (293), mientras que Siu-Man et al. reportaron una media de 7.3 gr/dl (30).

La principal razón sería relacionada con la severidad clínica de la proctitis por radioterapia encontrada en el estudio, la cual es menor respecto a los estudios analizados, otra razón es que los pacientes son constantemente evaluados, y se usa el APC, como esquema primario de tratamiento de la PCRH. Este protocolo permite que el paciente sea rápidamente y efectivamente tratado, evitando sangrados por periodos prolongados, en relación a otros estudios, que inician con tratamiento médico y solo posteriormente si son ineficaces, se procede a tratamiento endoscópico, lo que aumenta la posibilidad de anemia y de mayor severidad.

Respecto al objetivo referente a detallar otros aspectos clínicos asociados a la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, en el estudio se reportó una baja incidencia de sintomatologías asociadas, similar a lo reportado en otros estudios, como la informada por Gul en su estudio de 14 mujeres con cáncer ginecológico (284), y Roche en su estudio de seis pacientes con un seguimiento de 12 meses (294).

Por otro lado, existen estudios con incidencias entre 6% y el 78%, de los supervivientes a largo plazo que presentaron síntomas gastrointestinales que afectaron la calidad de vida, se destaca que estos estudios utilizaron las escalas diversas clínicas de la toxicidad gastrointestinal por radioterapia, por lo que no pueden ser comparados(10).

Cuando los estudios se reducen, solo a los que han evaluado la toxicidad gastrointestinal utilizando una metodología robusta, una estimación realista parece ser que en promedio el 50% de los pacientes, quedan con algún efecto secundario gastrointestinal crónico que afectan la calidad de vida. De ellos la mitad de los pacientes tratados con radioterapia pélvica estuvieron afectados por diarrea o estreñimiento(295).

La constelación de síntomas que se asocian a la proctitis crónica por radioterapia se han descrito desde hace desde hace 25 años y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) definió como proctitis por radioterapia al cuadro clínico, que se caracteriza por irritación rectal o urgencia (tenesmo), presencia de sangre ó mucosidad en las heces y diarreas(296).

Estos síntomas no son valorados de igual forma, por ejemplo en la clasificación de severidad de proctitis por la RTOG, depende principalmente del reporte de hemorragia, la urgencia por el contrario no contribuye a una mayor severidad global del cuadro, a pesar de ser frecuente y afectar la calidad de vida. Y es justamente este parámetro, independientemente del síntoma asociado, el principal enfoque a objetivar en la severidad global de la proctitis por radioterapia.

Recientemente el sistema de puntuación SOMA/LENT ha introducido seis síntomas diferentes para la clasificación de proctitis, tanto en su dimensión subjetiva y objetiva (signos y síntomas) respecto a la afectación de la calidad de vida, para una mejor clasificación(34).

En la práctica clínica raramente se les pregunta a los pacientes por todos estos síntomas y no son adecuadamente objetivados. La razón principal que no se

usa de rutina ningún sistema de clasificación clínica de PCRH. En muchos casos, el sangrado sigue siendo el síntoma dominante, pero en otros pacientes los síntomas predominantes son la diarrea y la urgencia rectal.

El dolor abdominal, perineal o lumbar significativo que afecta la calidad de vida, se produce en uno de cada diez pacientes. El dolor pélvico crónico es una complicación frecuente del tratamiento ionizante oncológico, y es a menudo subnotificado y mal descrito. Pocos estudios han investigado el dolor pélvico crónico, el cual ha sido definido como el dolor en las caderas, ingle, la espalda baja, en el descanso o la actividad y que influye en las actividades diarias(184).

En la práctica clínica, sería importante identificar a los pacientes que sufren de dolor relacionado con el tratamiento, pero un instrumento validado no está disponible en la actualidad, y en la mayoría de los estudios sobre morbilidad autoinformada en la toxicidad por radioterapia, el dolor se clasifica solo como un elemento más, en una lista de síntomas, generalmente referido al dolor de espalda y su puntuación no impacta en la severidad de PCHR.

Siendo esta deficiencia importante, porque se ha demostrado que el dolor está asociado con la ansiedad, la depresión y la calidad de vida (QOL), inclusive tiene relación con una menor supervivencia en los pacientes con cáncer(297).

Respecto a los síntomas ano rectales, Counter et al., informaron de solo dos pacientes con incontinencia rectal y otro con cistitis hemorrágica (283), en el estudio de Parades et al., reportaron dolor perianal en un paciente, pero describió 45% de incontinencia anal en los pacientes con cáncer anal comparado con el 18% de los pacientes con cáncer de próstata(298).

En otro estudio uno de cada cinco pacientes presentó incontinencia fecal después de la radioterapia que afectó su calidad de vida(169). La mayoría de los radioterapeutas no creen en este hallazgo, probablemente debido a que el sistema de puntuación RTOG, ampliamente utilizado, no valora sobre los síntomas anorrectales. Además, los pacientes a menudo no confiesan, ni siquiera a los gastroenterólogos que son incontinentes fecales (299).

Respecto a la historia natural de la proctitis por radioterapia, la presentación de los síntomas de rectorragia, descarga rectal y urgencia presentan un pico a los tres años luego del tratamiento ionizante, posterior a este periodo se aprecian una tendencia decreciente de la severidad hasta su remisión total. Por el contrario, los síntomas de aumento de la frecuencia intestinal, diarrea y dolor pélvico no disminuyen su severidad en el tiempo, y llamativamente los pacientes quienes presentaron estos síntomas en proctitis aguda por radioterapia de severidad moderada y severa, los presentaron también en la fase crónica y por mayor tiempo(170)

Según la clasificación propuesta por Edham, en el estudio realizado, los pacientes estarían compuesto mayoritariamente por pacientes con el tipo 3 y una minoría por el tipo 5, aunque con cierto sesgo debido a que no se ha usado ninguna herramienta específica para la valoración de los demás síntomas de proctitis por radioterapia, salvo lo consignado espontáneamente por los pacientes, por lo que se puede subestimar la prevalencia de las otras presentaciones clínicas(170).

Fisiopatológicamente las causas de la diarrea, en los pacientes con tratamiento ionizante, son muchas e incluyen, el tránsito acelerado del intestino delgado, crecimiento bacteriano excesivo, malabsorción de sales biliares, medicamentos, malabsorción de ácidos grasos o carbohidratos, insuficiencia pancreática, cambios fisiopatológicos ano rectales, formación de estenosis intestinales y factores psicológicos (300).

Dos estudios pequeños y la mayoría de libros de texto han sugerido a la malabsorción de la sal biliar como la etiología más importante de diarrea. Además, la radioterapia puede exacerbar una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente, así como una colitis microscópica, por lo que puede ser útil saber la importancia relativa de cualquiera de estas causas, aunque prácticamente no hay estudios científicos (300),(301).

Los efectos adversos de la radiación pélvica en el complejo funcional anorrectal (muscular y neurogénico), afectan la capacidad de reservorio y complacencia

rectal, fisiopatologicamente por la alteración del plexo mientérico, y caracterizado histológicamente por una hipertrofia de las fibras nerviosas con vacuolización de las vainas nerviosas así como cambios de la morfología de las células ganglionares, y una disminución en su número(181).

También se ha demostrado que la radioterapia puede causar plexopatía lumbar hasta en el 6% de los pacientes tras la irradiación para el cáncer rectal, así como un daño en el nervio pudiendo en su trayecto dentro del campo de irradiación, que puede tener repercusiones en el ritmo defecatorio, y en la función sexual (302).

Respecto a la afectación del complejo muscular, el esfínter interno el de mayor importancia en la función anorrectal, presenta un cierto grado de daño directo, manométricamente se aprecia una disminución y/o aumento de las presiones anales, además de un aumento histológico de la fibrosis y densidad de fibras nerviosas (303).

Los estudios sobre dolor pélvico crónico en los sobrevivientes de cáncer cervical, se han centrado principalmente en las microfracturas por isquemia, otras posibles causas serían la plexopatía lumbosacra, la mielopatía crónica por radiación, el dolor por linfedema, el síndrome perineum quemante y la osteoradionecrosis, todos ellos rara vez informados e investigados (184).

Respecto al objetivo de caracterizar los hallazgos endoscópicos hemorrágicos e inflamatorios de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, normalmente sólo se realizan estudios endoscópicos a los pacientes con algún signo clínico sugestivo de PCRH, lo que condiciona una subestimación de los hallazgos endoscópicos en la enfermedad subclínica, sin embargo, un estudio informó anomalías endoscópicas en el 68% de los pacientes que se sometieron voluntariamente a sigmoidoscopia después de la radioterapia pélvica para el cáncer de próstata(304).

Respecto a los hallazgos hemorrágicos, diversas clasificaciones endoscópicas describen principalmente extensión de las lesiones vasculares, densidad de telangiectasias, úlceras, friabilidad y edema rectal. Hasta el momento no se ha

estandarizado ninguna de ellas para objetivar el daño de la mucosa de forma evolutiva, por lo tanto es muy difícil comparar los estudios previos (304)(192).

En el estudio realizado la mayoría de pacientes tuvieron severidad moderada, extensión solo rectal, friabilidad leve-moderada, compromiso menor del 33% del área rectal y una longitud media de 7.28 cm, la importancia de esta amplia descripción tiene por dos razones, el primero generar un índice endoscópico con una mejor correlación clínica, y el segundo dirigir con esta los tratamientos médicos y/o endoscópicos, dependiendo de la severidad clínico endoscópica.

Counter reportó que el recto fue el órgano más afectado, debido a la posición fija en la pelvis durante la radioterapia, en su serie no reporta lesiones del intestino delgado(283).

En otro estudio, el 88.1% mostraron telangiectasias (37.6% de grado 1, el 25.7% de grado 2, el 24.7% de grado 3). Estas se observaron en toda la circunferencia rectal, sobre todo en la pared anterior (41.6%) y paredes laterales (35.6%). Las alteraciones endoscópicas de la mucosa en su mayoría se produjeron en la parte distal (54.5%) y en el recto medio (37.6%)(305).

Soodet al. encontraron telangiectasias en diez (20%) pacientes. De ellos el 90% no fueron confluentes y de grado 2, y el resto fue grado 1. Ningún paciente tuvo lesiones vasculares en forma circunferencial. Doce pacientes (24%) tenían evidencia de la mucosa congestiva rectal en la endoscopia, (22%) con grado 1 y (2%) con grado 2. No se observaron ulceraciones rectales, estenosis y/o fístulas (247).

En otro estudio, que evaluó la longitud, y la densidad de lesiones vasculares, la telangiectasia grado 3 se limitaron estrictamente a la pared del recto anterior en la posición de la próstata (4 ± 8 cm por encima del ano) con una incidencia del 9% (4/44) en el recto distal. Mientras que las telangiectasia grado 1 y 2 se observaron en toda la circunferencia del recto desde el recto medio a la transición anorrectal. No se encontraron lesiones en la parte proximal del recto, fuera del campo de radiación (192).

En este artículo se menciona además que siete de cada nueve pacientes que sufrían sangrado rectal tenían telangiectasias grado 2-3, mucosa congestiva y microulceraciones, lo que sugiere una adecuada correlación, y en siete de 35 pacientes que presentaron daño mucoso significativo, nunca desarrollaron sangrado clínico, hallazgos endoscópicos que no tendrían correlación con proctitis crónica hemorrágica, además tres de 14 pacientes tenían una extensión mayor del 50%(192).

Respecto a la fisiopatología de las lesiones vasculares, el desarrollo de las telangiectasias se cree que es debido a la pérdida de equilibrio entre la proliferación celular endotelial y la maduración de los vasos pequeños. Estos vasos tortuosos anormalmente dilatados de paredes delgadas son propensos a ruptura y sangrado, explicando la rectorragia(189).

Respecto a los hallazgos inflamatorios en la investigación realizada las erosiones se presentaron en el 0.88%, las úlceras tuvieron una prevalencia del 7%, un paciente presentó fístula rectal, y la estenosis rectal fue del 3.51%, se reportó un paciente con cicatrices rectales, hallazgos que son similares a los encontrados en otros estudios.

En un estudio se detectó mucosa edematosa en 30 pacientes (18.8% de grado 1, 10.9% grado 2) en la parte anterior (18.9%), posterior (1.9%) y lateral (8.9%) del recto. Se observaron microulceraciones en cinco pacientes (4.9%) en la pared anterior (3%), y la posterior (1.9%). No se observaron estenosis o necrosis (305).

En otro estudio se encontraron hallazgos endoscópicos de mucosa congestiva en 20 pacientes (62.5%); cinco con grado 1, once con grado 2, cuatro con grado 3, asimismo se apreciaron ulceraciones en seis pacientes (15.6%; tres con grado 1, uno con el grado 2, dos con grado 3), y estenosis en un paciente (3%; grado 1)(304).

Gul et al. reportaron eritema en un paciente y granularidad en dos pacientes, mientras reportó granularidad en tres pacientes y ulceración en un paciente(284). Yuan et al. reportaron eritema en cuatro pacientes, granularidad

en cuatro pacientes y ulceración en un paciente (247), Engineer et al., reportaron ulceración en el 38% y estenosis en el 8% de los pacientes (291).

La fisiopatología de la ulceración rectal se explicaría debido a que los tejidos irradiados, presentan alteraciones crónicas de sus arterias, arteriolas y venas, que se caracterizan histológicamente por fibrosis de la íntima, acumulación de células espumosas, pérdida de músculo liso de las arterias musculares, y el estrechamiento luminal, acompañado por las células endoteliales atípicas, estos cambios conducen a la isquemia tisular y ulceraciones crónicas.

Respecto al hallazgo endoscópico de congestión y edema esta tendría una relación fisiopatológica con la lesión isquémica en fases iniciales o leves, condicionado por la obliteración de las paredes del vaso de pequeñas arteriolas, el daño linfático y la constricción de los canales linfáticos, contribuyendo aún más al edema y la inflamación de la mucosa.

Llamativamente no se ha objetivado células inflamatorias como tal en el tejido irradiado de forma significativa, inclusive se ha sugerido el nombre de proctopatía en vez de proctitis(155),(306).

Respecto a las fístulas rectales, la más frecuente es la recto-vaginal, después de la radioterapia del cáncer cervical. Fisiopatológicamente sería resultado de todos los mecanismos descritos previamente, especialmente la isquemia en grados severos.

En un estudio se encontró que la anemia moderada a grave era un factor de riesgo para ulceración profunda y/o fístulas, la falta de suministro suficiente de sangre a la pared rectal, puede conducir a una curación deficiente de las lesiones inflamatorias rectales después de la toxicidad por radiación. Así las ulceraciones profundas pueden progresar a fístula rectal, generalmente entre uno a dos años luego del tratamiento de radioterapia(306).

En el asa intestinal delgada se ha descrito además infarto, necrosis y perforación, en el estudio no se observó ninguna de estas patologías en el

recto, probablemente a que por su ubicación anatómica, de presentarse estas patologías terminarían en fistulas y/o abscesos localizados (307).

Respecto a la estenosis en el tracto gastrointestinal, esta ha sido una complicación de baja incidencia en el estudio y solo rectal, lo que es acorde con la mayoría de estudios analizados, a pesar que se ha reportado que la estenosis de intestino delgado es la causa más frecuente de indicación quirúrgica, y que se presenta entre los seis meses y dos años de la radioterapia, en el estudio no se ha encontrado este último hallazgo(308).

El mecanismo fisiopatológico de la estenosis ha sido descrito como consecuencia de la hialinización y engrosamiento de la submucosa y serosa, así como la presencia de adhesiones secundarias a cirugías previas, que condicionan angulaciones marcadas que endoscópica y funcionalmente se manifiestan como estenosis ya sean intraluminalmente y/o extrínsecas.

Estas pueden ser progresivas a medida que la fibrosis avanza, condicionando alteraciones del peristaltismo, y obstrucciones agudas recurrentes que incluso requieren intervenciones quirúrgicas de emergencia. El lugar más frecuentemente ha sido en la pelvis, debido al área de radioterapia, así mismo se ha descrito que en las áreas post quirúrgicas, previas al tratamiento oncológico, se pueden agravar las adherencias retroperitoneales(307).

Se ha encontrado solo un paciente con cicatrizrectal en el estudio, en la presentación inicial de proctitis por radioterapia, es probable que este paciente haya generado una ulcera profunda en su etapa de proctitis aguda por radioterapia y haya dejado esta cicatriz durante su reparación.

La baja incidencia de esta hallazgo se podría explicar por dos hipótesis, la primera es que el periodo de latencia haya sido muy corta para que se den todos los eventos reparativos de una ulcera de proctitis crónica que termine en una cicatriz. La segunda la cual no es excluyente, es que los pacientes post tratamiento presentaron lesiones inflamatorias solo superficiales de la mucosa rectal y por lo tanto no dejaron una cicatriz endoscópicamente visible.

Respecto al objetivo de analizar la asociación entre severidad clínica y hallazgos endoscópicos de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia. La

primera variable analizada fue la friabilidad, el análisis estadístico le otorgó la más alta asociación con la hemorragia clínica, este dato solo recientemente ha sido descrito en dos estudios e incorporados en dos clasificaciones con una mejor correlación clínica y endoscópica respecto a otras previas(309)(195).

Se puede dar la hipótesis de que las lesiones neovasculares en una mucosa rectal con adecuado trofismo, pueden tener cierta protección mecánica a traumatismos leves por la defecación y no sangrar, pero si la mucosa rectal está atrofiada o inflamada condicionaría sangrado significativo, independientemente del número y extensión de las lesiones vasculares rectales.

Respecto a la variable extensión, esta no tuvo una relación estadísticamente significativa con la rectorragia, lo cual es similar a lo reportado en algunos estudios, que han utilizado esta variable en la construcción de clasificaciones de severidad endoscópica de proctitis por radioterapia, inclusive dándole una puntuación importante para la severidad global. Todas estas tuvieron una baja asociación entre la hemorragia clínica y la puntuación endoscópica de PCHR(192).

La explicación sería debido a que los efectos de la radioterapia son localizados específicamente en el área irradiada, en este caso la pelvis y principalmente en el recto, excepto si es un paciente operado con histerectomía o prostactectomía, el asa gruesa e incluso la delgada, puede descender en el vacío anatómico y ser afectado también por la radioterapia y presentar lesiones vasculares, a pesar de usarse el mismo protocolo de tratamiento ionizante respecto a otro paciente sin este antecedente quirúrgico(310).

En el estudio se aprecia los pacientes con lesiones vasculares de colon sigmoides, no tienen mayor severidad endoscópica respecto a las lesiones vasculares rectales, por lo que es de suponer que el compromiso de colon sigmoides no repercute necesariamente, en un mayor sangrado clínico en los pacientes. Además endoscópicamente las lesiones no fueron continuas en la mucosa de recto a colon, lo que respalda la teoría de que aquellos pacientes

que la presentaron fueron por alteraciones anatómicas, y no por necesariamente una mayor afectación de la toxicidad por radioterapia, la cual se manifestaría por lesiones continuas recto colónicas.

Respecto al porcentaje de la mucosa rectal comprometida por lesiones vasculares, también fue una variable con alta asociación estadística con la hemorragia clínica, al igual que la friabilidad, probablemente porque a mayor número de lesiones mayor posibilidad de que estas sangren en el paciente.

En alguna clasificación se intentó cuantificar las lesiones, pero en muchos casos son decenas o cientos de ellas, lo cual no es práctico, la clasificación en porcentaje del compromiso rectal, tiene una ventaja real en la calificación de severidad, en este sentido (193).

Esta variable tendría relación con el volumen total rectal irradiado, directamente asociado al método de entrega de la radiación, cuanto más específico y localizado, menor las complicaciones, se mencionó previamente una serie de avances tecnológicos para lograr una precisión mucho mayor del tratamiento de radioterapia con menor toxicidad, por ello estos métodos deberían ser implementados en el INEN(311).

Este variable tiene un sesgo importante debido a que si bien el porcentaje del recto es importante, podría pasar que un paciente tenga escasas lesiones en los cuatro cuadrantes y tener una sobreestimación de la severidad endoscópica, donde la densidad de lesiones por área de mucosa rectal segmentaria, tendría ventajas para una mejor evaluación.

Respecto a la relación, entre la severidad de hemorragia clínica y longitud de la distribución de lesiones vasculares, esta mostró una asociación débil. Tiene la ventaja de ser una variable objetiva, pero tiene el mismo sesgo de la variable anterior en sentido longitudinal, por ejemplo un paciente podría tener escasas lesiones distales y proximales, y sobreestimar la severidad endoscópica basado solo en la longitud, mientras la densidad de las lesiones por área de mucosa rectal obtendría una mejor evaluación.

De lo expuesto en los párrafos anteriores se pueden describir muchos hallazgos hemorrágicos e inflamatorios en esta patología, pero es más

importante una adecuada clasificación endoscópica que tenga correlación clínica con los diversos síntomas de la proctitis crónica por radioterapia, además de clasificar la severidad global esta patología, para el seguimiento, tratamiento y comparación con otros estudios.

En el INEN se realiza una clasificación endoscópica de PCHR basada en la dificultad del tratamiento de la aplicación del APC de forma subjetiva, considerando en conjunto el tiempo del examen, la extensión de las lesiones y la densidad de las mismas, el análisis estadístico mostró una buena asociación, probablemente a que este centro fue el primero a nivel nacional en el uso de Argón plasma, y es el de mayor experiencia en el tratamiento de esta patología, pero no es reproducible, ni comparable con ningún otro estudio.

Una propuesta de clasificación debería contar con hallazgos endoscópicos fáciles de identificar y categorizar, tener una clasificación global de severidad endoscópica y a la vez tener una adecuada reproducibilidad interobservador. Por ejemplo respecto a rectorragia, la correlación entre las actuales escalas endoscópicas basadas en la extensión y el número de lesiones vasculares, carecían de una adecuada concordancia endoscópica y clínica.

Una nueva clasificación endoscópica, debería objetivar regiones de mucosa rectal simétricas en sus cuatro paredes, y cada una de ellas en no menos de tres segmentos simétricos, describiendo la densidad y la friabilidad de las lesiones por cada área, esto parcialmente ha sido evaluado en un estudio con resultados altamente concordantes respecto al sangrado clínico(192).

Además esta clasificación debería incluir el compromiso de otras regiones del colon y/o asa delgada, y la descripción y localización topográfica de lesiones inflamatorias como úlceras, fistulas, estenosis, etc. Esta clasificación además debería tener un componente clínico, evaluando síntomas de diarrea, urgencia, tenesmo, dolor pélvico, sangrado y todos ellos evaluados respecto a su frecuencia y severidad como mínimo.

El edema de la mucosa rectal puede representar un marcador indirecto de la inflamación temprana y pronóstica, se propugnaría además complementar el

sistema de clasificación endoscópica con hallazgos de magnificación endoscópica, donde la microestructura y microvasculatura de la mucosa rectal podría tener una correlación con los hallazgos de biopsia y podrían guiar el tratamiento médico y predecir complicaciones, con mayor precisión.

Respecto al objetivo respecto a definir el periodo de latencia entre el diagnóstico clínico y el tratamiento de APC en los pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia. El tiempo de espera entre el diagnóstico clínico y la endoscopia diagnóstica fue de 69.11 días, en la literatura médica no hay reportes de esta latencia.

Esta va en relación con la severidad clínica necesaria para decidirse por un tratamiento médico y/o endoscópico, y depende del protocolo usado, así como de las posibilidades terapéuticas ablativas de la institución, inclusive puede constituirse como un indicador de calidad en el tratamiento de estos pacientes.

En la revisión de los artículos se probaron muchos tratamientos médicos por largo tiempo antes de usar las técnicas de ablación, siendo estas últimas la que han mostrado los mejores resultados, ya sea por un tema de disponibilidad, por costo, o porque los síntomas eran leves y manejables con tratamientos médicos(312).

En la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, habría que considerar si un tratamiento médico y/o endoscópico temprano efectivamente corta los eventos fisiopatológicos de la generación de toxicidad rectal por radioterapia, o simplemente se hace paliación de la enfermedad hemorrágica sintomática activa.

De los estudios de la historia natural de esta patología se desprende que los eventos hemorrágicos son independientes del tiempo, y no pueden ser limitados, con periodos de exacerbación, remisión prolongada y eventualmente recurrencia, derivado de la observación que en algunos pacientes en el estudio se apreció formación de nuevas lesiones vasculares nuevas a pesar que se les administró tratamiento de ablación a todas ellas previamente(313).

Por un lado, una estrategia expectante en proctitis por radioterapia hemorrágica leve o incluso ausente (fenotipo menos agresivo), sin la realización de

endoscopia, no descartaría la presencia de lesiones vasculares rectales y/o cambios histológicos, y menos predeciría si estas serán friables en el futuro.

En el estudio en la categoría clínica “rectorragia escasa”, se apreció en el 50% de pacientes con clasificación endoscópica moderada de proctitis. Además se describió que el periodo de máxima formación de lesiones vasculares, fue limitado en el tiempo, y en vista de que la mayoría de tratamientos médicos son poco eficaces, se podría plantear costo-efectividad, un tratamiento precoz de ablación. Además este enfoque, tendría la ventaja que como se usa la endoscopia en el diagnóstico, el tratamiento de ablación puede ser administrado en el mismo procedimiento con resultados inmediatos, por lo que disminuiría la anemia, gastos innecesarios en tratamientos poco eficaces, además de servir como despistaje de cáncer de colon y recto, siendo por ello costo-efectivo.

Respecto a la utilidad del APC, en el fenotipo más agresivo de proctitis por radioterapia, este enfoque no tendría el efecto de alterar la historia natural de la rectorragia, debido a que se generarían nuevas lesiones en el tiempo, y en estos pacientes el efecto solo sería puntual en el sagrado clínicamente significativo sin detener la fisiopatología subyacente, pero se podría identificar eventualmente a los pacientes con fenotipos agresivos tempranamente.

Respecto al objetivo referente a determinar la efectividad del tratamiento una sesión APC en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia. El análisis de la efectividad del tratamiento de una sola sesión de APC, reportó una reducción significativa de la puntuación de Chutkan de 1.7 a 0.48.

Esto es acorde con los diversos estudios de la literatura analizados, la mayoría de pacientes tratados pasaron a estado sin sangrado y el resto a sangrado escaso, lo que es prueba de la eficacia clínica del tratamiento de ablación con argón plasma.

Aunque el APC no se acepta como una opción de tratamiento estándar para la proctitis por radiación hemorrágica; se ha usado cada vez más frecuentemente en la actualidad; Sato et al, informó el resultado de su estudio prospectivo en

65 pacientes, demostrando una tasa de éxito del 98.5%, además el 93% de los pacientes permaneció en remisión en el periodo de observación (244).

Swan et al. demostraron en 50 pacientes con proctitis por radiación, incluyendo a 16 pacientes resistentes a otros tratamientos, que el tratamiento con APC fue eficaz en el 68% de los pacientes con una sesión y el 96% en dos sesiones. Una alta tasa de respuesta podría estar relacionada con la severidad de la enfermedad en el grupo de estudio, debido a que el 80% de los pacientes tenían enfermedad leve y moderada (27).

Esto es acorde a lo reportado por estudios previos, donde el factor más importante que afecta la tasa de éxito del tratamiento APC en la proctitis por radiación fue severidad clínica y/o endoscópica de PCHR. La eficacia de la APC disminuyó en los casos severos en comparación con los leves y moderados(25).

Karamanolis et al., mostraron que una sesión de APC tuvo éxito en el 100% de pacientes con enfermedad leve y en el 79% de pacientes con enfermedad moderada(24). Alfadhli et al., compararon el APC y el tratamiento con formalina, en el primero se obtuvo una eficacia del 78% y en el grupo de formalina del 27%(314).

Tjandara et al. aplicó tratamientos de APC en 12 pacientes que no respondieron al tratamiento con formalina, después de aplicar dos sesiones APC, diez pacientes tuvieron una reducción significativa en el sangrado y la remisión la completa se obtuvo en seis de ellos (20).

Un reciente metanálisis con 416 pacientes que recibieron tratamiento de APC, flujos de argón entre 0.6 a 2.5 ml/min, y una potencia de 40 a 60 W, evidenciaron mejora o resolución completa durante el período de seguimiento en el 98% de los pacientes(315).

Se describen dos técnicas de aplicación de APC, la primera con solo ablación de las lesiones friables o sangrantes más significativas por sesión y la segunda la ablación de todas las lesiones, en una sola sesión de argón plasma(316).

En la experiencia del INEN, la segunda es la opción más usada para casos leves moderados, pero en casos severos esto solo se consigue en sesiones

consecutivas de una semana, debido a que demandan excesivo tiempo en el procedimiento y son poco tolerables al paciente.

Por ello se ha implementado la definición de sesión completa y parcial, en estos últimos el procedimiento se limita hasta un máximo de 30 minutos, y se aplican múltiples sesiones parciales consecutivas, hasta conseguir el estándar descrito del 100% de las significativas y el 90% del total de lesiones vasculares visibles como mínimo.

El estudio obtuvo una remisión total en el 83% con solo dos sesiones, y el control del sangrado en el 100% de pacientes que completaron el seguimiento, hasta con cinco sesiones, inclusive los de la recurrencia, sin complicaciones severas.

Por ello el tratamiento de APC para la PCHR debería implementarse en las guías clínicas a nivel nacional e internacional, inclusive como tratamiento precoz y oportuno para evitar complicaciones de anemia, que implicarían transfusiones con el riesgo de transmisión de infecciones.

Respecto al objetivo de detallar el número de sesiones necesarias para lograr la remisión total de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia. En el análisis del número de sesiones requeridas para controlar la hemorragia fue de aproximadamente 1.5 sesiones, lo que es acorde con diversos estudios con el uso de argón plasma en el manejo de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia.

En el artículo publicado por Boersma et al. se encontró una media de dos sesiones, para conseguir una remisión completa de los síntomas, la duración de este estudio fue de 24 meses y no se presentaron recurrencias(266), del mismo modo en el artículo publicado por Chutkan et al., el tratamiento de APC logró mejoría en todos los pacientes con una disminución de la puntuación clínica de rectorragia, en ellos la remisión completa se logró en cinco de 12 paciente con una sola sesión(190).

En un artículo publicado por Tijandra, en 20 pacientes tratados con APC, un 83% lograron una mejoría de la rectorragia, de ellos el 50% con la remisión total y una media de dos sesiones, con un seguimiento de 11 meses(20),

similar a lo reportado en el estudio realizado por Fantin, con una media de dos sesiones de APC, en los que se consiguió el 100% de remisión total, con una media de seguimiento de 24 meses(20).

En otro artículo publicado por Taylor et al., se trataron a 14 pacientes con APC, y un seguimiento de 35 meses, se necesitaron una media de tres sesiones por paciente para la remisión completa del sangrado(18), similar a lo encontrado por Taïeb et al. en el cual 11 pacientes tratados con la misma técnica necesitaron una media de 3.2 sesiones para el control de la rectorragia, con un tiempo de seguimiento de 19 meses como media(317).

Lo cual es significativamente mejor comparado con el tratamiento médico, pero similar a otras técnicas ablativas como el láser o con formaldehído, por ello el manejo no ablativo de la proctitis hemorrágica, en la actualidad ya no se usa como modalidad única y se usa únicamente en casos leves de rectorragia durante el seguimiento. Es de destacar que los estudios con la aplicación de APC tienen una técnicas, parámetros del cauterio, accesorios de entrega del argón plasma, y objetivos terapéuticos muy variables, por lo que tratamientos insuficientes podrían ser motivos para un mayor número de sesiones, por lo que el aporte de una definición operacional adecuada es de suma importancia para comparar estudios.

El estudio brinda por primera vez una definición operacional de una sesión completa, “la ablación del 100% de las lesiones significativas friables y del 90% de las lesiones visibles como mínimo, en no más de 30 minutos”, de lo contrario se considerará solo como sesión parcial, lo que puede ser comparable en futuros estudios donde se use el tratamiento de APC y es un aporte en la literatura científica.

Respecto al objetivo de caracterizar la evolución de la severidad endoscópica con el tratamiento de APC en la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, se apreció que existió una tendencia neta a una disminución de la severidad en las tres primeras sesiones, pero en un grupo reducido de pacientes, se continuaron generando nuevas lesiones y la severidad se mantuvo.

Esto refuerza dos conclusiones, la primera que el tratamiento de argón plasma es efectivo en disminuir la severidad de las lesiones vasculares en la mayoría de pacientes, lo que ha sido descrito en estudios previos, y la segunda refuerza la suposición que la PCHR pueda tener por lo menos dos fenotipos.

La mayoría de los pacientes en el estudio constituirían el primer fenotipo, que tendrían un pico agudo de generación de lesiones vasculares en un determinado lapso de tiempo, aproximadamente un año, y el segundo fenotipo tendría generación de lesiones vasculares progresivas en el tiempo con un pico similar al primer fenotipo, seguido de una curva descendente más lenta, por ello en estos pacientes cada nuevo control endoscópico evidencia nuevas lesiones en igual o mayor cantidad a la previa.

Entre la fisiopatología de este fenotipo más agresivo, no se descartaría factores genéticos, como en el estudio publicado por Milliat et al. quien refiere que el perfil de expresión endotelial, así como el rol del PAI-1 puede jugar un rol crucial en la expresión de la enfermedad por radioterapia(318).

Otro factor ampliamente estudiado, es el relacionado con el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), el cual ha sido relacionado con la injuria por la radioterapia, inclusive se ha probado en ratas que la limitación de este factor, evita la generación de la enteropatía por radioterapia(319).

Las enfermedades subyacentes que afectan el microvascularización, como la hipertensión arterial, diabetes, aterosclerosis, podrían condicionar una mayor injuria vascular e isquemia, sumándose al efecto neto de la radioterapia. Asimismo los pacientes menores de 60 años, tienen mayor riesgo de injuria intestinal, debido a una mayor respuesta inflamatoria (320).

El uso de medicamentos como anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, podrían ser factores del fenotipo de proctitis más severo. En los pacientes oncológicos estos pueden presentar trombosis venosa profunda con cierta frecuencia, y necesariamente usar estos medicamentos, complicando la proctitis por radioterapia subyacente(320).

Ademas la anemia crónica persistente condicionaría una mayor hipoxia tisular, y por ende una mayor generación de nuevas lesiones vasculares en el tiempo y

requerir más sesiones de APC (135). En la enfermedad inflamatoria intestinal, el daño por radiación agravaría la enfermedad microvascular subyacente, y la fibrosis(135).

El consumo de tabaco es también un predictor de toxicidad rectal después del tratamiento de radioterapia, aunque no se sabe el mecanismo fisiopatológico exacto(321), un índice de masa corporal elevado (IMC) tiene un efecto protector contra la enfermedad intestinal inducida por radiación(322).

Inclusive el estado emocional de los pacientes puede ser un factor importante en la severidad de la enfermedad clínica y la supervivencia a largo plazo, se especula que una intervención psicológica temprana, se debe tomar en cuenta en los pacientes que reciben radioterapia pélvica(323).

Todo ello plantea estudios prospectivos y un nuevo enfoque multidimensional para determinar si estos fenotipos de proctitis por radiación son válidos, e identificar los factores de riesgo involucrados, todo ello usando una clasificación clínico endoscópica estándar y un protocolo único de tratamiento.

Respecto al objetivo de la identificación del intervalo de sesiones de APC en el manejo de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, estos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas, siendo la media del periodo de latencia entre sesiones de 75.76 días, lo cual es muy similar a lo reportado por Venkatech quien reporta una media de 90 días (324), pero menor a lo reportado por Tjandra en su estudio donde la media fue de 120 días(20).

Esto puede tener relación con el porcentaje de lesiones efectivamente electrofuguradas por el APC, y esto de la severidad endoscópica de PCRH. Además la regularidad de estos periodos puede dar una idea del tiempo necesario para la generación de nuevas lesiones vasculares rectales, suficientes para dar una rectorragia significativa. Esto podría ser explicado por dos hipótesis.

La primera, que se generen nuevas lesiones en un periodo de tiempo más prolongado en otras áreas diferentes a la pared rectal anterior, el estudio no permite saber este dato topográfico, pero de ser cierta iría en contra del periodo de latencia del primer episodio de rectorragia por PCRH, el cual es sumamente

regular y es compatible con una expresión fisiopatológica única, pasado un nivel mínimo de radiación.

La segunda, que algún factor genere la formación de nuevas lesiones vasculares rectales mas alla del periodo de latencia descrito, lo que sugeriria de una fisiopatología alterna específicamente neovascular, que podría ser activado por algún factor en el paciente como desnutrición, anemia, factores genéticos,etc ; independientemente del nivel de radiación recibido.

Esta observación no ha sido reportada en la literatura mundial y es un aporte que se obtiene debido a la gran casuística del trabajo que permite la evaluación de estos casos.

Respecto al objetivo referido a establecer las complicaciones del tratamiento de APC en el manejo de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, en el estudio, solo se apreciaron en el 2,3% de los pacientes con la primera sesión de Argón Plasma Coagulación y sólo se presentó en ellos la categoría de mayor hemorragia posterior al procedimiento.

Esto es diferente a lo reportado por Canard et al. quienes reportaron una morbilidad general del 47%, de ellos, el dolor post-tratamiento fue del 20% y se presentaron complicaciones severas en el 10%, incluyendo sangrado severo, necrosis extensa del recto y perforación (290).

Recientemente un estudio realizado por Weiner et al. describió que de 35 pacientes que presentaron proctitis por radioterapia, en el 22.9% de ellos se apreció ulceración posterior al tratamiento de APC, dos pacientes desarrollaron fistulas colovesicales, falleciendo uno de ellos por esta complicación(290).

Siowet al,. reportó un 18.7% de complicaciones tempranas, todas ellas autolimitadas y un 3.3% de complicaciones tardías, las cuales fueron estenosis rectales que fueron manejadas conservadoramente, asimismo Alfadhli y Swan informaron complicaciones en el 30% y 35% respectivamente(242),(314),(27).

Villavincencio et al. reportaron un 19% de incidencia de complicaciones a corto plazo, como tenesmo, y a largo plazo diarrea, dolor rectal o anal, con o sin

tenesmo, esta última fue la complicación más común, sobre todo cuando el tratamiento de APC es cerca de la línea dentada(269).

También se han descrito algunas complicaciones durante el procedimiento como hinchazón, cólicos abdominales y síntomas vagales relacionados con la distensión colónica. Esto es debido a que en el tratamiento APC se produce una distensión luminal excesiva por la instilación rápida de gas argón durante el tratamiento(325).

Además se ha reportado explosiones del colon, con o sin perforación, durante el tratamiento de APC, que oscilan entre 1.1%-1.8%; cuando el intestino no ha sido limpiado adecuadamente (326).

Existen otras complicaciones infrecuentes reportadas, como fístula arteriovenosa, retención urinaria y necrosis de la parte inferior del recto, asimismo se ha informado de embolismo gaseoso potencialmente mortal durante la aplicación broncoscópica de APC, pero no se ha informado de tal complicación en el tratamiento gastrointestinal(16).

Las úlceras rectales son las complicaciones endoscópicas más comunes después del tratamiento con APC. La ulceración severa puede resultar del uso de la técnica en "pincelado" en la pared rectal. Por ello se recomienda la aplicación de APC "pulsátil" y "focalizado" en el tratamiento de las lesiones vasculares rectales confluentes(21).

Ravizza et al., informaron úlceras rectales asintomáticas en 14 (52%) pacientes, una frecuencia relativamente alta en comparación con el 3 al 16% reportadas en otras series, a pesar de usar similares parámetros de caudal de gas y ajustes de potencia (15).

Según el protocolo de estudio utilizado en el INEN, en los pacientes asintomáticos, la frecuencia de la úlcera rectal puede ser subestimada, ya que el 41% de los pacientes en este estudio no se sometieron a una endoscopia control después de la última sesión de APC. Un estudio prospectivo es necesario para definir la frecuencia de estas lesiones en estos pacientes y definir el periodo de cicatrización de las mismas.

Fisiopatológicamente las úlceras rectales que se desarrollan durante la APC pueden considerarse como consecuencia de una lesión térmica de tejidos rectales inflamados y comprometidos microvascularmente, con una menor capacidad de cicatrización(327).

La incidencia de úlceras puede verse afectada, por el caudal del gas de argón, los parámetros de potencia, el método de aplicación, el intervalo entre sesiones y el número de sesiones posteriores, esta última podría retrasar la cicatrización de la úlcera debido a lesiones térmicas repetidas de sus bordes, aunque no se ha comprobado esta hipótesis (258).

Los estudios muestran diversos parámetros de APC, con ajustes de potencia que oscilan de 30 a 60 W, con un caudal de argón de 0.8 a 2 l/min. Se ha descrito que una menor potencia estaría en relación a una menor tasa de complicaciones y que estas ocurren en ajustes de potencia por encima de 45W. La duración de la quemadura y la modalidad de aplicación, también se han correlacionado con la profundidad de la lesión(27).

Sólo unos pocos estudios han comparado el tratamiento de APC en diferentes parámetros, un pequeño estudio de 42 pacientes comparó terapias de 50 y 60 W, sin diferencia estadística entre los dos (328). Por otro lado Ravizza et al. encontraron una frecuencia más alta de úlcera rectal con ajustes de flujo de argón más altos; 59% con flujo de 3l/min y una potencia de 60 W; en comparación con el 40% y un flujo de 2l/min con una potencia de 40 W, aunque sin diferencia estadística ($p= 0.4$)(12).

Diversas modalidades de APC patentadas se han diseñado, con el uso de microprocesadores más avanzados, en el estudio se usó el modo “forzado”, el cual ofrece una coagulación y desvitalización eficaz. La potencia de esta modalidad se puede ajustar hasta 120 vatios y se aplica como aporte de energía continua. Tiene el inconveniente de que la profundidad de la coagulación depende la distancia de la cánula al tejido y el ajuste de la potencia.

Recientemente se ha diseñado el modo “preciso” de APC, a diferencia de la modalidad anterior, funciona en un rango de energía inferior. De este modo se puede dosificar de forma precisa una coagulación constante en el tejido

objetivo, independientemente de la distancia entre la sonda y el tejido, obteniendo un resultado más homogéneo, con menor profundidad.

Por otro lado la cánula de entrega del argón podría tener una relevancia, en el estudio se usó la cánula frontal en todos los pacientes, pero se ha descrito que el uso de la sonda radial asociada a la modalidad de APC precisa, podría tener una mayor cobertura de ablación en la mucosa rectal permitiendo un examen más rápido, con menores cicatrices y úlceras post procedimiento.

En comparación con las úlceras, la aparición de estenosis es menos frecuente, en los pocos estudios que la reportaron, la frecuencia oscila en el rango de 2% a 13.3%, siendo estos datos comparables con el estudio realizado(328).

Una revisión de la literatura por Ravizza et al. informaron de nueve casos (4.3%) de estenosis rectales asintomáticas en 207 pacientes tratados. Sin embargo, dado el hecho de que la mayoría de las estenosis rectales son asintomáticas, su verdadera incidencia es difícil de estimar y teóricamente podría ser más alta de lo reportado en los estudios(15).

La prevalencia de la recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia fue del 7% de los pacientes, con evidencia endoscópica de formación de nuevas lesiones vasculares, lo cual se ha definido como recurrencia, término usado en otros estudios, pero en periodos menores a los 12 meses, lo que en el estudio realizado fueron denominados como recidivas del primer episodio de PCHR.

Esto es un evento que por primera vez se ha reportado en la literatura mundial, y se ha observado debido al periodo prolongado de seguimiento de los pacientes en el estudio, asociado al gran número de pacientes evaluados en el universo que es el más grande reportado en la literatura mundial hasta el momento. Actualmente, no existe ningún reporte de la fisiopatología implicada en el desarrollo de la recurrencia, pero se puede especular que bajo ciertas condiciones intrínsecas como extrínsecas, se puede condicionar la formación de nuevas lesiones vasculares.

Entre las intrínsecas, presentar un genotipo con alteraciones de receptores neovasculares, así como la presencia de insuficiencia vascular y fibrosis de

áreas de mucosa rectal previamente no comprometidas como las paredes laterales y posteriores, lo que condicionaria la formación de nuevas lesiones vasculares.

En apoyo a la hipótesis intrínseca, en un estudio de cáncer de mama con tratamiento de radioterapia, informó un tiempo muy variable para el desarrollo telangiectasias cutáneas, sugiriendo que los factores relacionados con el paciente pueden explicar entre el 81-90% de la variación del tiempo de presentación de lesiones vasculares(329),(330).

Entre las condiciones extrínsecas, el uso de fármacos como anticoagulantes, la aparición o empeoramiento de enfermedades crónicas subyacentes la microvasculatura como hipertensión arterial, diabetes, entre otras que pudiera gatillar algún evento fisiológico para la generación de nuevas lesiones vasculares, luego de 12 meses del cese de sangrado(331).

Respecto al objetivo referido a determinar el periodo de latencia de la recurrencia de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia. El análisis de la latencia de la recurrencia, permitió observar que esta difiere del resto de los periodos de latencia de las recidivas del primer episodio de proctitis por radioterapia, lo que sustenta estadísticamente el hecho de que esta fase es diferente e independiente.

El tiempo de recurrencia es similar al periodo de latencia del primer episodio de proctitis por radioterapia, lo que plantea la hipótesis de una nueva generación de los mismo eventos fisiopatológicos del primer episodio de PCRH, pero no iniciados por la radioterapia, si no por otra causa no identificada, siendo este evento por lo general de baja incidencia en un grupo de pacientes con algún genotipo especial. Se requieren estudios específicos para caracterizar esta patología con mayor número de pacientes, caracterización histopatológica, caracterización de la distribución de las lesiones rectales de recurrencia y un análisis detallado de la historia clínica para la identificación de factores de riesgos intrínsecos y extrínsecos.

Respecto al objetivo de describir las hemorroides en los pacientes con proctitis crónica hemorrágica por radioterapia, estas tuvieron una prevalencia del 19%, similar a lo obtenido por Barreda en un estudio previo de pólipos de colon realizado en la misma institución, donde fue de 20.46%(332). Esto muestra que la radioterapia pélvica aparentemente no aumentaría la incidencia de enfermedad hemorroidal en los pacientes tratados.

La mayoría de pacientes tuvieron hemorroides grado I, lo que podría limitar la generalización de este resultado, ninguno de los pacientes tuvieron necesidad de usar tratamientos como ligadura o cirugía, y la mayoría de ellos solo recibieron las recomendaciones genéricas respecto a evitar el estreñimiento mediante el uso de fibra y el uso de ablandadores de heces de forma condicional. Además es importante la observación que la severidad de la hemorroides no tuvo relación estadísticamente significativa con la severidad de rectorragia clínica lo cual sugiere, que la severidad de hemorroides no tiene un impacto en el sangrado de la enfermedad de proctitis crónica hemorrágica por radioterapia.

CONCLUSIONES

La población estudiada presenta características específicas.

La proctitis crónica hemorrágica por radioterapia en el Instituto nacional de enfermedades neoplásicas tiene una historia natural característica.

Existen hallazgos endoscópicos asociados a la rectorragia.

El tratamiento de argón plasma coagulación es muy efectivo.

Existe recurrencia de enfermedad en una minoría de pacientes.

RECOMENDACIONES

Implementar el tratamiento de argón plasma coagulación en las guías clínicas de Proctitis crónica hemorrágica por radioterapia.

Realizar un estudio prospectivo para la búsqueda de factores de riesgo para un mayor número de sesiones de argón plasma coagulación para el control de rectorragia.

Proponer una nueva clasificación endoscópica y clínica de severidad de la proctitis crónica hemorrágica por radioterapia basado en los hallazgos del estudio.

Realizar un ensayo clínico comparativo con el uso de argón plasma coagulación y supositorios de mesalazina.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Salazar MR, Regalado-Rafael R, Navarro JM, Montanez DM, Abugattas JE, Vidaurre T. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control del cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 7 de febrero de 2014;30(1):105-12.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2015;136(5):E359-386.
3. Velásquez A. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú y las prioridades del plan esencial de aseguramiento universal. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009;26(2):222–231.
4. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Vol. IV. Departamento de Epidemiología y Estadística: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2013. 2017 p.
5. Solidoro Santisteban A, Olivares L, Soule C, J C, Barriga Noriega O, Galdos Hidalgo R, et al. Cáncer de cuello uterino en el Perú: Impacto económico del cáncer invasor. *Diagnóstico*. 2004;43(1):29-33.
6. República del Perú. Declaran de interés nacional la Atención Integral del Cáncer y Mejoramiento del acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú y dictan otras medidas. nov 3, 2012.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2010;127(12):2893-917.
8. Centro de Investigación en Cáncer “Maes-Heller. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Vol. III. Lima: Instituto de Enfermedades Neoplásicas; 2004.
9. Pow-Sang M, Huamán MA. Challenges to early diagnosis of prostate cancer in Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. marzo de 2013;30(1):124-8.
10. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut*. agosto de 2005;54(8):1051-4.
11. Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. *Dig Dis Basel Switz*. agosto de 1998;16(4):253-61.
12. Mendenhall WM, McKibben BT, Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Mendenhall NP. Management of Radiation Proctitis: *Am J Clin Oncol*. octubre de 2014;37(5):517-23.

13. Lenz L, Rohr R, Nakao F, Libera E, Ferrari A. Chronic radiation proctopathy: A practical review of endoscopic treatment. *World J Gastrointest Surg.* 27 de febrero de 2016;8(2):151-60.
14. Navarro C, Bustamante F, Moura E. Comparison of Endoscopic Therapies for Chronic Radiation Proctitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Adenocarcinoma.* 28 de febrero de 2016;1(1):1-7.
15. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Crosta C. Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy. *Gastrointest Endosc.* abril de 2003;57(4):519-25.
16. Reddy C, Majid A, Michaud G, Feller-Kopman D, Eberhardt R, Herth F, et al. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series. *Chest.* noviembre de 2008;134(5):1066-9.
17. Sebastian S, O'Connor H, O'Morain C, Buckley M. Argon plasma coagulation as first-line treatment for chronic radiation proctopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* octubre de 2004;19(10):1169-73.
18. Taylor JG, DiSario JA, Buchi KN. Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis: long-term results. *Gastrointest Endosc.* octubre de 1993;39(5):641-4.
19. Kaassis M, Oberti E, Burtin P, Boyer J. Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Endoscopy.* septiembre de 2000;32(9):673-6.
20. Tjandra JJ, Sengupta S. Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum.* diciembre de 2001;44(12):1759-65; discussion 1771.
21. de la Serna Higuera C, Martín Arribas M, Rodríguez Gómez S, Pérez Villoria A, Martínez Moreno J, Betancourt González A. Efficacy and safety of argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* noviembre de 2004;96(11):758-64.
22. Dees J, Meijssen MAC, Kuipers EJ. Argon plasma coagulation for radiation proctitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006;(243):175-8.
23. Martínez López R, Díaz-Canel Fernández O, Ruiz Torres J, Anido Escobar V, García-Menocal Hernández JL, Olazábal E, et al. Tratamiento de la proctitis actínica con argón plasma: primera experiencia en Cuba. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2008;7(1):0-0.
24. Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, Polymeros D, Kalli T, Misailidis N, et al. Argon plasma coagulation has a long-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis. *Endoscopy.* junio de 2009;41(6):529-31.

25. Dag MS, Kuzhan A, Savas MC. The Efficacy and Safety of Argon Plasma Coagulation in Treatment of Radiation Proctitis. *Biomed Res.* 2013;24(1).
26. Hortelano E, Gómez-Iturriaga A, Ortiz-de-Zárate R, Zaballa M, Barturen Á, Casquero F, et al. Is argon plasma coagulation an effective and safe treatment option for patients with chronic radiation proctitis after high doses of radiotherapy. *Rev Espenferm Dig.* 2014;106(3):165–170.
27. Swan MP, Moore GTC, Sievert W, Devonshire DA. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. *Gastrointest Endosc.* julio de 2010;72(1):150-4.
28. Vuong T, Waschke K, Niazi T, Richard C, Parent J, Liberman S, et al. The value of Botox-A in acute radiation proctitis: results from a phase I/II study using a three-dimensional scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2011;80(5):1505-11.
29. Huang EY, Lin H, Hsu HC, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, et al. High external parametrial dose can increase the probability of radiation proctitis in patients with uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol.* diciembre de 2000;79(3):406-10.
30. Ng SS-M, Ng NC, Lee JF-Y, Yiu RY-C, Li JC-M, Leung K-L. Formalin dab for refractory radiation proctitis: Preliminary Hong Kong experience. *Surg Pract.* 1 de noviembre de 2006;10(4):143-7.
31. Vyas FL, Mathai V, Selvamani B, John S, Banerjee Jesudason SR. Endoluminal formalin application for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mayo de 2006;8(4):342-6.
32. Sahakitrungruang C, Thum-Umnuaysuk S, Patiwongpaisarn A, Atittharnsakul P, Rojanasakul A. A novel treatment for haemorrhagic radiation proctitis using colonic irrigation and oral antibiotic administration. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mayo de 2011;13(5):e79-82.
33. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis. *J Surg Oncol.* mayo de 2002;80(1):41-4.
34. Jones K, Evans AW, Bristow RG, Levin W. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* enero de 2006;78(1):91-4.
35. Hille A, Schmidberger H, Hermann RM, Christiansen H, Saile B, Pradier O, et al. A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de diciembre de 2005;63(5):1488-93.

36. Kim TO, Song GA, Lee SM, Kim GH, Heo J, Kang DH, et al. Rebampide enema therapy as a treatment for patients with chronic radiation proctitis: initial treatment or when other methods of conservative management have failed. *Int J Colorectal Dis.* junio de 2008;23(6):629-33.
37. Venkitaraman R, Price A, Coffey J, Norman AR, James FV, Huddart RA, et al. Pentoxifylline to treat radiation proctitis: a small and inconclusive randomised trial. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mayo de 2008;20(4):288-92.
38. Singh AK, Ménard C, Guion P, Simone NL, Smith S, Crouse NS, et al. Intrarectal amifostine suspension may protect against acute proctitis during radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2006;65(4):1008-13.
39. Kasapidis P, Zissis M, Koulias S, Mallas E. Dual rectal therapy: A new and effective combined treatment of mild to moderate radiation proctitis. *Gastroenterology.* 15 de abril de 1998;114:A21.
40. Taylor JG, Disario JA, Bjorkman DJ. KTP laser therapy for bleeding from chronic radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2000;52(3):353-7.
41. Seo EH, Kim TO, Kim TG, Joo HR, Park J, Park SH, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis. *Dig Dis Sci.* septiembre de 2011;56(9):2672-7.
42. whan lee, jai chon. A novel technique for hemorrhagic radiation proctitis: Water immersion electrocoagulation therapy. *Gastrointest Endosc.* 1 de abril de 2001;53(5):AB125.
43. Talley NA, Chen F, King D, Jones M, Talley NJ. Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial. *Dis Colon Rectum.* septiembre de 1997;40(9):1046-50.
44. Yuan G, Ke Q, Su X, Yang J, Xu X. Qing Dai, a traditional Chinese medicine for the treatment of chronic hemorrhagic radiation proctitis. *Chin-Ger J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2009;8(2):114.
45. Harper JW, Adams PD. Cyclin-dependent kinases. *Chem Rev.* agosto de 2001;101(8):2511-26.
46. Jeggo PA, Pearl LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(1):35-42.
47. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 3144 p.
48. Gutierrez LG, Ju Z. Telomere Shortening Induces Cell Intrinsic Checkpoints and Environmental Alterations Limiting Adult Stem Cell

- Function. En: *Telomeres and Telomerase in Ageing, Disease, and Cancer*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2008. p. 161-80.
49. Reed AB. The history of radiation use in medicine. *J Vasc Surg.* enero de 2011;53(1 Suppl):3S-5S.
 50. Department SBH (LONDON) MS supervoltage X-RT. *Supervoltage X-Ray Therapy. A Report for the Years 1937-1942 on the Mozelle Sassoon Supervoltage X-Ray Therapy Department, St. Bartholomew's Hospital.* By Ralph Phillips ... With the Technical Assistance of G.S. Innes, Etc. London; 1944. 141 p.
 51. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2002;2(5):389-96.
 52. DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, Reagan JW, Dworken HJ, Holden WD. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg.* septiembre de 1969;170(3):369-84.
 53. Bodansky D. Effects of radiation Exposures. En: *Nuclear Energy: Principles, Practices, and Prospects*. Springer Science & Business Media; 2007. p. 85-121.
 54. Kaul A, Becker D. *Radiological Protection*. 1.^a ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. 440 p. (Advanced Materials and Technologies).
 55. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 566 p.
 56. Lewanski CR, Gullick WJ. Radiotherapy and cellular signalling. *Lancet Oncol.* 1 de junio de 2001;2(6):366-70.
 57. Goitein M. *Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View*. New York, NY: Springer New York; 2007. (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering).
 58. Beck-Bornholdt HP. Quantification of relative biological effectiveness, dose modification factor and therapeutic gain factor. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* enero de 1993;169(1):42-7.
 59. Katz R, Cucinotta FA. Tracks to therapy. *Radiat Meas.* junio de 1999;31(1-6):379-88.
 60. Podgoršak EB. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency; 2005. 704 p.
 61. Hunt T, Nasmyth K, Novák B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 27 de diciembre de 2011;366(1584):3494-7.
 62. Barendsen GW, Koot CJ, Kersen GR van, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The Effect of Oxygen on Impairment of the Proliferative Capacity of Human Cells in Culture by Ionizing Radiations of Different LET. *Int J*

- Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1 de enero de 1966;10(4):317-27.
63. Little JB, Hahn GM, Frindel E, Tubiana M. Repair of potentially lethal radiation damage in vitro and in vivo. *Radiology*. marzo de 1973;106(3):689-94.
 64. Michalowski AS. Post-irradiation modification of normal-tissue injury: lessons from the clinic. *BJR Suppl*. 1992;24:183-6.
 65. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. abril de 1988;14(4):751-9.
 66. Awwad HK. Normal tissue radiosensitivity: prediction on deterministic or stochastic basis? *J Egypt Natl Cancer Inst*. diciembre de 2005;17(4):221-30.
 67. Leenhouts HP, Chadwick KH. The molecular basis of stochastic and nonstochastic effects. *Health Phys*. 1989;57 Suppl 1:343-8.
 68. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer*. octubre de 1968;22(4):767-78.
 69. Willers H, Held KD. Introduction to clinical radiation biology. *Hematol Oncol Clin North Am*. febrero de 2006;20(1):1-24.
 70. Kong F-MS, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol*. abril de 2007;17(2):108-20.
 71. Pelayo BDC. Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. *Rev Médica Clínica Las Condes*. julio de 2013;24(4):705-15.
 72. Camphausen KA, Wagman LD. Principles of Radiation Therapy. En: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Medical, Surgical, and Radiation Oncology*. 13 edition. Place of publication not identified: UBM Medica; 2011. p. 9.
 73. Dj K. An Overview of Image-Guided Radiotherapy (IGRT). *OMICS J Radiol*. 26 de junio de 2014;
 74. Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View | Michael Goitein | Springer [Internet]. [citado 10 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.springer.com/gp/book/9780387726441>
 75. Yartsev S, Kron T, Van Dyk J. Tomotherapy as a tool in image-guided radiation therapy (IGRT): theoretical and technological aspects. *Biomed Imaging Interv J*. enero de 2007;3(1):e16.
 76. Ganapathy K, Kurup PGG, Murali V, Muthukumaran M, Subramanian SB, Velmurugan J. A study on rectal dose measurement in phantom and in

- vivo using Gafchromic EBT3 film in IMRT and CyberKnife treatments of carcinoma of prostate. *J Med Phys.* julio de 2013;38(3):132-8.
77. Nedunchezian K, Aswath N, Thiruppathy M, Thirugnanamurthy S. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. *J Clin Diagn Res JCDR.* diciembre de 2016;10(12):ZE01-4.
 78. Oei AL, Vriend LEM, Crezee J, Franken NAP, Krawczyk PM. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol Lond Engl.* 7 de agosto de 2015;10:165.
 79. Jacinto AA, Castilho MS, Novaes PE, Novick PR, Viani GA, Salvajoli JV, et al. Preoperative external beam radiotherapy and reduced dose brachytherapy for carcinoma of the cervix: survival and pathological response. *Radiat Oncol Lond Engl.* 22 de febrero de 2007;2:9.
 80. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 2005;62(1):3-19.
 81. Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PER dos S, Pellizzon ACA, Maia MAC, Fogarolli RC, et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2005;62(4):1108-16.
 82. Fu KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* septiembre de 1990;19(3):791-6.
 83. Shrivastava S, Dinshaw K, Mahantshetty U, Engineer R, Patil N, Deshpande D, et al. Comparing low-dose-rate and high-dose-rate intracavitary brachytherapy in carcinoma cervix: Results from a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol.* noviembre de 2006;66(3):S42.
 84. Falagas ME, Grigori T, Ioannidou E. A systematic review of trends in the methodological quality of randomized controlled trials in various research fields. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2009;62(3):227-31, 231.e1-9.
 85. Park D, Kim YS, Park SH, Choi EK, Ahn SD, Lee S, et al. A comparison of dose distributions of HDR intracavitary brachytherapy using different sources and treatment planning systems. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med.* agosto de 2009;67(7-8):1426-31.
 86. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* enero de 1979;5(1):85-91.

87. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* 15 de abril de 1999;340(15):1198-200.
88. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* abril de 2000;18(8):1606-13.
89. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de diciembre de 2008;26(35):5802-12.
90. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler J Wesley C, et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1 de mayo de 1999;17(5):1339-1339.
91. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 14 de septiembre de 2006;355(11):1114-23.
92. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nat Clin Pract Oncol.* marzo de 2007;4(3):172-80.
93. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* abril de 2000;18(8):1725-32.
94. Candelaria M, Garcia-Arias A, Cetina L, Dueñas-Gonzalez A. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond. *Radiat Oncol Lond Engl.* 8 de mayo de 2006;1:15.
95. Mahantshetty U, Krishnatry R, Chaudhari S, Kanaujia A, Engineer R, Chopra S, et al. Comparison of 2 contouring methods of bone marrow on CT and correlation with hematological toxicities in non-bone marrow-sparing pelvic intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* octubre de 2012;22(8):1427-34.
96. Elhanafy OA, Das RK, Paliwal BR, Migahed MD, Sakr HA, Elleithy M. Anatomic variation of prescription points and treatment volume with fractionated high-dose rate gynecological brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2002;3(1):1-5.

97. Chassagne D, Dutreix A, Almond P, Burgers JMV, Busch M, Joslin CA. Report 38. *J Int Comm Radiat Units Meas.* 1 de marzo de 1985;os20(1):NP-NP.
98. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* marzo de 2005;74(3):235-45.
99. Pötter R, Van Limbergen E, Gerstner N, Wambersie A. Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* enero de 2001;58(1):11-8.
100. Refaat T, Nickers P, Lartigau E. Volume-based pulsed-dose-rate brachytherapy boosting concurrent chemoradiation as a definitive treatment modality in cervical cancer. *Brachytherapy.* febrero de 2014;13(1):80-7.
101. Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol.* diciembre de 1997;24(6):655-71.
102. Coltart RS, Nethersell AB, Thomas S, Dixon AK. A CT based dosimetry system for intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* diciembre de 1987;10(4):295-305.
103. Lee KR, Mansfield CM, Dwyer SJ, Cox HL, Levine E, Templeton AW. CT for intracavitary radiotherapy planning. *AJR Am J Roentgenol.* octubre de 1980;135(4):809-13.
104. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, Dimopoulos JCA, Berger D, Tanderup K, et al. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2008;47(7):1325-36.
105. Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology.* abril de 1990;175(1):45-51.
106. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mayo de 2007;83(2):148-55.
107. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* junio de 2012;103(3):305-13.

108. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 de septiembre de 1998;280(11):969-74.
109. Moses KA, Paciorek AT, Penson DF, Carroll PR, Master VA. Impact of ethnicity on primary treatment choice and mortality in men with prostate cancer: data from CaPSURE. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de febrero de 2010;28(6):1069-74.
110. Yartsev S, Bauman G. Target margins in radiotherapy of prostate cancer. *Br J Radiol*. noviembre de 2016;89(1067):20160312.
111. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. junio de 2007;8(6):475-87.
112. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de marzo de 2008;70(4):1124-9.
113. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Hollenbeck BK. Growth Of High-Cost Intensity-Modulated Radiotherapy For Prostate Cancer Raises Concerns About Overuse. *Health Aff Proj Hope*. abril de 2012;31(4):750-9.
114. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2013;85(3):686-92.
115. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2013;31(31):3860-8.
116. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2 de enero de 2013;105(1):25-32.
117. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de enero de 2010;76(1):50-6.
118. Mahmood U, Pugh T, Frank S, Levy L, Walker G, Haque W, et al. Declining use of brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy*. abril de 2014;13(2):157-62.

119. Freedland SJ, Rumble RB, Sandler H. Adjuvant and Salvage Radiotherapy After Prostatectomy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement Summary. *J Oncol Pract.* 1 de noviembre de 2014;10(6):e415-7.
120. Showalter TN, Ohri N, Teti KG, Foley KA, Keith SW, Trabulsi EJ, et al. Physician beliefs and practices for adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de febrero de 2012;82(2):e233-238.
121. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de abril de 1994;29(1):9-16.
122. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de julio de 1995;32(5):1275-88.
123. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de febrero de 1993;25(3):391-7.
124. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* junio de 2003;89(3):343-53.
125. Nijhuis ER, van der Zee AGJ, in 't Hout BA, Boomgaard JJ, de Hullu JA, Pras E, et al. Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2006;66(3):699-705.
126. Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Guillaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy M, et al. Impact of post operative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* abril de 2014;111(1):138-43.
127. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de abril de 2002;52(5):1330-7.
128. Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, Sachs RK. Potential reduced late effects for pulsed brachytherapy compared with conventional LDR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de enero de 1995;31(1):201-2.

129. Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new directions. *Oncology*. 2002;63 Suppl 2:2-10.
130. Thomas CT, Ammar A, Farrell JJ, Elsaleh H. Radiation modifiers: treatment overview and future investigations. *Hematol Oncol Clin North Am*. febrero de 2006;20(1):119-39.
131. Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1990;29(4):401-15.
132. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 14 de enero de 2013;19(2):185-98.
133. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de febrero de 1999;43(3):475-9.
134. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Tsoukalas N, Kokakis I, Kyrgias G, et al. Irradiation Toxicity and Inflammatory Bowel Diseases (IBD): Review. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(1):31-6.
135. Green S, Stock RG, Greenstein AJ. Rectal cancer and inflammatory bowel disease: natural history and implications for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de julio de 1999;44(4):835-40.
136. Houchen CW, Stenson WF, Cohn SM. Disruption of cyclooxygenase-1 gene results in an impaired response to radiation injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. noviembre de 2000;279(5):G858-865.
137. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *The Oncologist*. 2002;7(2):136-43.
138. Nisce LZ, Safai B. Radiation therapy of Kaposi's sarcoma in AIDS. Memorial Sloan-Kettering experience. *Front Radiat Ther Oncol*. 1985;19:133-7.
139. Formenti SC, Chak L, Gill P, Buess EM, Hill CK. Increased radiosensitivity of normal tissue fibroblasts in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and with Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Biol*. octubre de 1995;68(4):411-2.
140. Housri N, Yarchoan R, Kaushal A. Radiotherapy for patients with the human immunodeficiency virus: are special precautions necessary? *Cancer*. 15 de enero de 2010;116(2):273-83.
141. Turesson I, Bernefors R, Book M, Fløgegård M, Hermansson I, Johansson KA, et al. Normal tissue response to low doses of radiotherapy assessed by molecular markers--a study of skin in patients treated for prostate cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2001;40(8):941-51.

142. El Naqa I, Kerns SL, Coates J, Luo Y, Speers C, West CML, et al. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. *Phys Med Biol.* 28 de junio de 2017;
143. Ho AY, Atencio DP, Peters S, Stock RG, Formenti SC, Cesaretti JA, et al. Genetic predictors of adverse radiotherapy effects: the Gene-PARE project. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de julio de 2006;65(3):646-55.
144. Tucker SL, Geara FB, Peters LJ, Brock WA. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* febrero de 1996;38(2):103-13.
145. De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, Morthier R, De Paepe A, Vral A, et al. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in XRCC1, XRCC3, and OGG1 genes and in vitro chromosomal radiosensitivity in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2005;62(4):1140-9.
146. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2002;20(17):3651-7.
147. Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, Oleson JR, Light K, Steffey BA, et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2006;65(2):398-403.
148. Huang E-Y, Sung C-C, Ko S-F, Wang C-J, Yang KD. The different volume effects of small-bowel toxicity during pelvic irradiation between gynecologic patients with and without abdominal surgery: a prospective study with computed tomography-based dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2007;69(3):732-9.
149. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* noviembre de 1998;174 Suppl 3:82-4.
150. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med.* octubre de 1993;95(4):397-406.
151. Danielsson A, Nyhlin H, Persson H, Stendahl U, Stenling R, Suhr O. Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut.* octubre de 1991;32(10):1180-7.

152. Ludgate SM, Merrick MV. The pathogenesis of post-irradiation chronic diarrhoea: measurement of SeHCAT and B12 absorption for differential diagnosis determines treatment. *Clin Radiol.* mayo de 1985;36(3):275-8.
153. Buchler DA, Kline JC, Peckham BM, Boone ML, Carr WF. Radiation reactions in cervical cancer therapy. *Am J Obstet Gynecol.* noviembre de 1971;111(6):745-50.
154. Schofield PF, Carr ND, Holden D. Pathogenesis and treatment of radiation bowel disease: discussion paper. *J R Soc Med.* enero de 1986;79(1):30-2.
155. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum.* marzo de 1999;42(3):403-18.
156. Lesperance RN, Kjorstadt RJ, Halligan JB, Steele SR. Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer. *Am J Surg.* mayo de 2008;195(5):616-20; discussion 620.
157. Kang S, Chun M, Jin YM, Cho MS, Oh YT, Ahn BO, et al. A rat model for radiation-induced proctitis. *J Korean Med Sci.* 2000;15(6):682–9.
158. Hubmann FH. Effect of X irradiation on the rectum of the rat. *Br J Radiol.* marzo de 1981;54(639):250-4.
159. Doi H, Kamikonya N, Takada Y, Fujiwara M, Tsuboi K, Miura H, et al. Long-term sequential changes of radiation proctitis and angiopathy in rats. *J Radiat Res (Tokyo).* 2012;53(2):217-24.
160. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. *Histopathology.* mayo de 1985;9(5):517-34.
161. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;23 Pt 1:297-330.
162. Walsh D. Deep Tissue Traumatism from Roentgen Ray Exposure. *Br Med J.* 31 de julio de 1897;2(1909):272-3.
163. Malmgren GE. Factitial Proctitis. *Calif West Med.* octubre de 1933;39(4):258-9.
164. Hovdenak N, Fajardo LF, Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de noviembre de 2000;48(4):1111-7.
165. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum.* febrero de 2003;46(2):247-59.

166. Hayne D, Vaizey CJ, Boulos PB. Anorectal injury following pelvic radiotherapy. *Br J Surg.* agosto de 2001;88(8):1037-48.
167. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de marzo de 1995;31(5):1213-36.
168. As D, Sj B, S M, Sm B, Ej M. National audit of the management and outcome of carcinoma of the cervix treated with radiotherapy in 1993. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2000;12(6):347-53.
169. Gami B, Harrington K, Blake P, Dearnaley D, Tait D, Davies J, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de noviembre de 2003;18(10):987-94.
170. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, Johansen J, See A, Hamilton CS, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* abril de 1999;51(1):43-53.
171. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2016;95(2):680-9.
172. Peeters KCMJ, van de Velde CJH, Leer JWH, Martijn H, Junggeburst JMC, Kranenbarg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2005;23(25):6199-206.
173. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol.* junio de 2010;2(3):119-25.
174. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* abril de 2005;128(4):819-24.
175. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol.* noviembre de 2008;180(5):2005-9; discussion 2009-2010.
176. Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de julio de 2006;65(3):661-8.

177. Shamsuddin AK, Elias EG. Rectal mucosa. Malignant and premalignant changes after radiation therapy. *Arch Pathol Lab Med.* marzo de 1981;105(3):150-1.
178. Smeenk RJ, Hoffmann AL, Hopman WPM, van Lin ENJT, Kaanders JHAM. Dose-effect relationships for individual pelvic floor muscles and anorectal complaints after prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2012;83(2):636-44.
179. Yeoh EK, Russo A, Botten R, Fraser R, Roos D, Penniment M, et al. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. *Gut.* julio de 1998;43(1):123-7.
180. Gervaz P, Hennig R, Buechler M, Soravia C, Brigstock DR, Morel P, et al. Long-term expression of fibrogenic cytokines in radiation-induced damage to the internal anal sphincter. *Swiss Surg Schweiz Chir Chir Suisse Chir Svizzera.* 2003;9(4):193-7.
181. Berndtsson I, Lennernäs B, Hultén L. Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Tech Coloproctology.* septiembre de 2002;6(2):101-4.
182. Iwamoto T, Nakahara S, Mibu R, Hotokezaka M, Nakano H, Tanaka M. Effect of radiotherapy on anorectal function in patients with cervical cancer. *Dis Colon Rectum.* junio de 1997;40(6):693-7.
183. Petersen S, Jongen J, Petersen C, Sailer M. Radiation-Induced Sequelae Affecting the Continence Organ: Incidence, Pathogenesis, and Treatment: *Dis Colon Rectum.* septiembre de 2007;50(9):1466-74.
184. Vistad I, Cvancarova M, Kristensen GB, Fosså SD. A study of chronic pelvic pain after radiotherapy in survivors of locally advanced cervical cancer. *J Cancer Surviv Res Pract.* junio de 2011;5(2):208-16.
185. Rao N, Shridhar R, Hoffe SE. Late effects of pelvic radiation for rectal cancer and implications for survivorship. *Semin Colon Rectal Surg.* 1 de marzo de 2014;25(1):38-43.
186. Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Krishnamachari S. Chronic haemorrhagic radiation proctitis: A review. *World J Gastrointest Surg.* 27 de julio de 2016;8(7):483-91.
187. Andreyev HJN, Vlavianos P, Blake P, Dearnaley D, Norman AR, Tait D. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: role for the gastroenterologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2005;62(5):1464-71.
188. Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. *Ann Surg.* diciembre de 1981;194(6):716-24.

189. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, Pötzi R, Wambersie A, Pötter R. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* enero de 2000;54(1):11-9.
190. Chutkan R, Lipp A, Waye J. The argon plasma coagulator: A new and effective modality for treatment of radiation proctitis. *Gastrointest Endosc.* 1 de abril de 1997;45(4):AB27.
191. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M. [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 1997;1(6):622-68.
192. Zinicola R, Rutter MD, Falasco G, Brooker JC, Cennamo V, Contini S, et al. Haemorrhagic radiation proctitis: endoscopic severity may be useful to guide therapy. *Int J Colorectal Dis.* 1 de septiembre de 2003;18(5):439-44.
193. Chi KD, Ehrenpreis ED, Jani AB. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of chronic radiation-induced proctopathy using a novel grading method. *J Clin Gastroenterol.* enero de 2005;39(1):42-6.
194. Chanin IF, McELWAIN JW. Management of advanced radiation proctitis. *Ann Surg.* noviembre de 1959;150:890-4.
195. La Torre M. Valoración del tratamiento endoscópico con argón plasma coagulación en la rectitis actínica crónica. [valencia]: UNIVERSITAT DE VALENCIA; 2008.
196. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, Kouveli A, Synodinou M, Paraskevidis M, et al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de julio de 2003;56(4):1154-60.
197. Liu T, Liu Y, He S, Zhang Z, Kligerman MM. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer.* 1 de junio de 1992;69(11):2820-5.
198. Kouloulias VE, Kouvaris JR, Pissakas G, Mallas E, Antypas C, Kokakis JD, et al. Phase II multicenter randomized study of amifostine for prevention of acute radiation rectal toxicity: topical intrarectal versus subcutaneous application. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2005;62(2):486-93.
199. Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, Sellitti M, St Clair WH. Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de diciembre de 2005;63(5):1483-7.
200. Kiliç D, Egehan I, Ozenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy.

- Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. noviembre de 2000;57(2):125-9.
201. Resbeut M, Marteau P, Cowen D, Richaud P, Bourdin S, Dubois JB, et al. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. julio de 1997;44(1):59-63.
 202. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 15 de mayo de 2014;120(10):1453-61.
 203. Sokol, Lipson L, Morgenstern L, Hiatt N. Protection against lethal irradiation injury by pancreatic enzyme exclusion. *Surg Forum*. 1967;18:387-9.
 204. Wang J, Zheng H, Hauer-Jensen M. Influence of Short-Term Octreotide Administration on Chronic Tissue Injury, Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) Overexpression, and Collagen Accumulation in Irradiated Rat Intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. abril de 2001;297(1):35-42.
 205. Martenson JA, Halyard MY, Sloan JA, Proulx GM, Miller RC, Deming RL, et al. Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2008;26(32):5248-53.
 206. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de noviembre de 2010;78(3):828-35.
 207. Hovdenak N, Sørbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: randomised study and meta-analysis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. septiembre de 2005;17(6):485-91.
 208. Vozenin-Brotons MC, Milliat F, Sabourin JC, de Gouville AC, François A, Lasser P, et al. Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de junio de 2003;56(2):561-72.
 209. Wedlake LJ, Silia F, Benton B, Lalji A, Thomas K, Dearnaley DP, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. septiembre de 2012;48(14):2117-24.
 210. Small W, James J, Moore T, Fintel D, Lutz S, Movsas B, et al. A Phase II Randomized Trial with Captopril in Patients Who Have Received Radiation Therapy +/- Chemotherapy for Stage II-III B Non-small Cell

- Lung Cancer and Stage I Central Non-small Cell Lung Cancer, or Limited-stage Small-cell Lung Cancer: RTOG 0123. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de noviembre de 2009;75(3):S461-2.
211. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol Lond Engl.* 5 de mayo de 2010;5:31.
 212. Liu M-M, Li S-T, Shu Y, Zhan H-Q. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2017;12(6):e0178870.
 213. Wedlake LJ, McGough C, Shaw C, Klopper T, Thomas K, Lalji A, et al. Clinical trial: efficacy of a low or modified fat diet for the prevention of gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy treatment for pelvic malignancies. *J Hum Nutr Diet.* 1 de junio de 2012;25(3):247-59.
 214. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003455.
 215. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:917941.
 216. Hille A, Christiansen H, Pradier O, Hermann RM, Siekmeyer B, Weiss E, et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* septiembre de 2005;181(9):606-14.
 217. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci.* enero de 1991;36(1):103-7.
 218. Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, Goel RC, Patel F. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci.* mayo de 1999;44(5):973-8.
 219. Sasai T, Hiraishi H, Suzuki Y, Masuyama H, Ishida M, Terano A. Treatment of chronic post-radiation proctitis with oral administration of sucralfate. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 1998;93(9):1593-5.
 220. Goldstein F, Khoury J, Thornton JJ. Treatment of chronic radiation enteritis and colitis with salicylazosulfapyridine and systemic corticosteroids. A pilot study. *Am J Gastroenterol.* marzo de 1976;65(3):201-8.
 221. Cavčić J, Turčić J, Martinac P, Jelincić Z, Zupancić B, Panijan-Pezerović R, et al. Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. *Croat Med J.* septiembre de 2000;41(3):314-8.

222. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Am J Gastroenterol.* abril de 2001;96(4):1080-4.
223. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, Ahn J, Hong J. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum.* enero de 2005;48(1):1-8.
224. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, Midões J, Chaves P, Rosa J, et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* junio de 1999;42(6):788-95; discussion 795-796.
225. Pilepich MV, Paulus R, St Clair W, Brasacchio RA, Rostock R, Miller RC. Phase III study of pentosanpolysulfate (PPS) in treatment of gastrointestinal tract sequelae of radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* abril de 2006;29(2):132-7.
226. Wurzer H, Schafhalter-Zoppoth I, Brandstätter G, Stranzl H. Hormonal therapy in chronic radiation colitis. *Am J Gastroenterol.* diciembre de 1998;93(12):2536-8.
227. Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, Madsen B, Corman JM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol.* julio de 2006;176(1):87-90.
228. Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2008;72(1):134-43.
229. Tahir ARM, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol.* marzo de 2015;11(1):68-77.
230. Seow-Choen F, Goh HS, Eu KW, Ho YH, Tay SK. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin. *Dis Colon Rectum.* febrero de 1993;36(2):135-8.
231. Haas EM, Bailey HR, Faragher I. Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):213-7.
232. Cullen SN, Frenz M, Mee A. Treatment of haemorrhagic radiation-induced proctopathy using small volume topical formalin instillation. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 de junio de 2006;23(11):1575-9.

233. Rubinstein E, Ibsen T, Rasmussen RB, Reimer E, Sørensen BL. Formalin treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Am J Gastroenterol*. enero de 1986;81(1):44-5.
234. Raman RR. Two percent formalin retention enemas for hemorrhagic radiation proctitis: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. julio de 2007;50(7):1032-9.
235. de Parades V, Etienney I, Bauer P, Bourguignon J, Meary N, Mory B, et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis--an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. *Dis Colon Rectum*. agosto de 2005;48(8):1535-41.
236. Saclarides TJ, King DG, Franklin JL, Doolas A. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis. Report of 16 patients. *Dis Colon Rectum*. febrero de 1996;39(2):196-9.
237. Van Dam J. Endoscopic laser therapy for radiation-induced mucosal hemorrhage: have we seen the light? *Gastroenterology*. febrero de 1994;106(2):544-6.
238. Jensen DM, Machicado GA, Cheng S, Jensen ME, Jutabha R. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia. *Gastrointest Endosc*. enero de 1997;45(1):20-5.
239. Hou JK, Abudayyeh S, Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation. *Gastrointest Endosc*. febrero de 2011;73(2):383-9.
240. Nikfarjam M, Faulx A, Laughinghouse M, Marks JM. Feasibility of radiofrequency ablation for the treatment of chronic radiation proctitis. *Surg Innov*. junio de 2010;17(2):92-4.
241. Zhou C, Adler DC, Becker L, Chen Y, Tsai T-H, Figueiredo M, et al. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. *Ther Adv Gastroenterol*. 1 de enero de 2009;2(3):149-56.
242. Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of haemorrhagic radiation proctitis. *Int J Colorectal Dis*. enero de 2017;32(1):131-4.
243. Postgate A, Saunders B, Tjandra J, Vargo J. Argon plasma coagulation in chronic radiation proctitis. *Endoscopy*. abril de 2007;39(4):361-5.
244. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Hirakawa M, Ohnuma H, Miyanishi K, et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2011;73(3):543-9.

245. Grund KE, Zidel C, Farin G. Argon plasma coagulation (APC) in flexible endoscopy: Experience with 2,193 applications in 1,062 patients. *Gastroenterology*. 15 de abril de 1998;114:A603.
246. Tam W, Moore J, Schoeman M. Treatment of radiation proctitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy*. septiembre de 2000;32(9):667-72.
247. Yuan Z-X, Ma T-H, Wang H-M, Zhong Q-H, Yu X-H, Qin Q-Y, et al. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol*. 28 de junio de 2016;22(24):5598-608.
248. Lim JT, Shedda SM, Hayes IP. «Gunsight» skin incision and closure technique for stoma reversal. *Dis Colon Rectum*. noviembre de 2010;53(11):1569-75.
249. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC. Surgical management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rectum*. octubre de 1991;34(10):865-9.
250. Kalisman M, Sharzer LA. Anal sphincter reconstruction and perineal resurfacing with a gracilis myocutaneous flap. *Dis Colon Rectum*. octubre de 1981;24(7):529-31.
251. Bricker EM, Johnston WD, Kraybill WG, Lopez MJ. Reconstructive surgery for the complications of pelvic irradiation. *Am J Clin Oncol*. febrero de 1984;7(1):81-9.
252. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):7-23.
253. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de febrero de 2011;29(4):413-20.
254. Derogatis LR, Abeloff MD, Melisaratos N. Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer. *JAMA*. 5 de octubre de 1979;242(14):1504-8.
255. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. abril de 2015;9(4):1509-14.
256. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry*. 1 de agosto de 2003;54(3):269-82.
257. Becker AE, Kleinman A. An agenda for closing resource gaps in global mental health: innovation, capacity building, and partnerships. *Harv Rev Psychiatry*. febrero de 2012;20(1):3-5.
258. Diez-Canseco F, Ipince A, Toyama M, Benate-Galvez Y, Galán-Rodas E, Medina-Verástegui JC, et al. Atendiendo la salud mental de las personas con enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú: Retos y

oportunidades para la integración de cuidados en el primer nivel de atención. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. enero de 2014;31(1):131-6.

259. Duijts SFA, Kieffer JM, van Muijen P, van der Beek AJ. Sustained employability and health-related quality of life in cancer survivors up to four years after diagnosis. *Acta Oncol Stockh Swed*. febrero de 2017;56(2):174-82.
260. Böttcher HM, Steimann M, Ullrich A, Rotsch M, Zurborn K-H, Koch U, et al. Work-related predictors of not returning to work after inpatient rehabilitation in cancer patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. agosto de 2013;52(6):1067-75.
261. Gillespie C, Goode C, Hackett C, Andreyev HJN. The clinical needs of patients with chronic gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de agosto de 2007;26(4):555-63.
262. Faithfull S. «Just grin and bear it and hope that it will go away»: coping with urinary symptoms from pelvic radiotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. diciembre de 1995;4(4):158-65.
263. Huang E-Y, Lin H, Wang C-J, Chanchien C-C, Ou Y-C. Impact of treatment time-related factors on prognoses and radiation proctitis after definitive chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer Med*. septiembre de 2016;5(9):2205-12.
264. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de abril de 2000;47(1):103-13.
265. Joh DY, Chen LN, Porter G, Bhagat A, Sood S, Kim JS, et al. Proctitis following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 12 de diciembre de 2014;9.
266. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de abril de 1998;41(1):83-92.
267. Wang Y, Fang F, Chiang P, Wang C, Chen H, Hsu H, et al. Comparison of Radiation Proctitis of Prostate Cancer Treated by 3-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) Alone and 3D-CRT Plus High Dose Rate Implant. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 de noviembre de 2006;66(3):S394.
268. Veerasarn V, Boonnuch W, Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis. *Gynecol Oncol*. enero de 2006;100(1):179-84.

269. Villavicencio RT, Rex DK, Rahmani E. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc.* enero de 2002;55(1):70-4.
270. Sandoval Paredes J, Sandoval Paz C, Jara Vásquez C, Sanz Camargo M. Características histopatológicas de las tumoraciones anexiales. *Rev Peru Ginecol Obstet.* octubre de 2016;62(4):389-95.
271. Guerrero-Alva I. Modelo de estudio de prevalencia de la infección por papilomavirus humano en una población asintomática. *Acta Cancerol.* septiembre de 1993;23(3):37-41.
272. Wang L, Ma T-H, Peng H, Cao X-P, Guo X-F, Lan P, et al. [Risk factors associated with prognosis in patients with radiation proctitis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg.* marzo de 2011;14(3):188-91.
273. O'Brien PC, Franklin CI, Dear KB, Hamilton CC, Poulsen M, Joseph DJ, et al. A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* noviembre de 1997;45(2):117-23.
274. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, Gutiérrez Á, Guerra M, Pereda CM, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cuba Salud Pública.* septiembre de 2005;31(3):0-0.
275. Alarcón E. Factores de riesgo para cáncer de próstata: Estudio caso control. *Rev Méd Hered.* septiembre de 1994;5(3):161-8.
276. Benites-Zapata VA. Determinantes sociales para cáncer de cuello uterino. 2013;
277. Urrutia MT, Gajardo M. Adherencia al tamizaje de cáncer cérvicouterino: Una mirada desde el modelo de determinantes sociales de la salud. *Rev Chil Obstet Ginecol.* abril de 2015;80(2):101-10.
278. Halkett G, Aoun S, Hayne D, Lund J-A, Gruen A, Villa J, et al. EORTC radiation proctitis-specific quality of life module - pretesting in four European countries. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* noviembre de 2010;97(2):294-300.
279. Tsujinaka S, Baig MK, Gornev R, de la Garza C, Hwang JK, Sands D, et al. Formalin instillation for hemorrhagic radiation proctitis. *Surg Innov.* junio de 2005;12(2):123-8.
280. Dziki Ł, Kujawski R, Mik M, Berut M, Dziki A, Trzciński R. Formalin therapy for hemorrhagic radiation proctitis. *Pharmacol Rep PR.* octubre de 2015;67(5):896-900.
281. Yeoh E, Tam W, Schoeman M, Moore J, Thomas M, Botten R, et al. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable

- rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. 2013;
282. Hille A, Herrmann MKA, Kertesz T, Christiansen H, Hermann RM, Pradier O, et al. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis. A prospective evaluation. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* diciembre de 2008;184(12):686-92.
 283. Counter SF, Froese DP, Hart MJ. Prospective evaluation of formalin therapy for radiation proctitis. *Am J Surg.* mayo de 1999;177(5):396-8.
 284. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker ARH, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World J Surg.* diciembre de 2002;26(12):1499-502.
 285. Fischer L, Kimose HH, Spjeldnaes N, Wara P. Late progress of radiation-induced proctitis. *Acta Chir Scand.* diciembre de 1990;156(11-12):801-5.
 286. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, Martinez M, Aytaman A, Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World J Gastroenterol.* 21 de agosto de 2016;22(31):6972-86.
 287. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* enero de 2014;5(1):15-29.
 288. Denton AS, Andreyev HJN, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer.* 15 de julio de 2002;87(2):134-43.
 289. Giraud A, Sidaner AL, Legros R, Valgueblasse V, Bouygues A, Cessot F, et al. M1089 Endoscopic Scale for Post Radiation Chronic Proctitis: Suggestion for Bleeding Management. *Gastroenterology.* 1 de mayo de 2010;138(5):S-329.
 290. Canard J-M, Védrenne B, Bors G, Claude P, Bader R, Sondag D. [Long term results of treatment of hemorrhagic radiation proctitis by argon plasma coagulation]. *Gastroenterol Clin Biol.* mayo de 2003;27(5):455-9.
 291. Engineer R. Late Radiation Proctitis after Radiotherapy for Cervical Cancer - Natural History, Dose Correlations and Response to Interventions. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 de septiembre de 2008;72(1):S372-3.
 292. Rodrigues CG, Alberto SF, Felix J, Pires E, de Deus JR. Argon plasma coagulation treatment in patients with chronic radiation proctitis. *Endoscopy.* junio de 2010;42(6):518; author reply 519.

293. Buyukberber M, Savas MC, Gulsen MT, Koruk M, Kadayifci A. Argon plasma coagulation in the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16(4):232.
294. Roche B, Chautems R, Marti MC. Application of formaldehyde for treatment of hemorrhagic radiation-induced proctitis. *World J Surg.* octubre de 1996;20(8):1092-4; discussion 1094-1095.
295. Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Laurberg S. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet Lond Engl.* 23 de agosto de 1997;350(9077):564.
296. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg.* junio de 2015;28(2):103-11.
297. Guo Z, Tang H-Y, Li H, Tan S-K, Feng K-H, Huang Y-C, et al. The benefits of psychosocial interventions for cancer patients undergoing radiotherapy. *Health Qual Life Outcomes.* 17 de julio de 2013;11:121.
298. de Parades V, Bauer P, Girodet J, Marteau P, Parisot C, Atienza P. [Non-surgical treatment of chronic radiation proctitis]. *Gastroenterol Clin Biol.* septiembre de 1998;22(8-9):688-96.
299. al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist A-KA, Svensson C, Wersäll P, Steineck G. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2002;41(6):532-42.
300. Kountouras J, Zavos C. Recent advances in the management of radiation colitis. *World J Gastroenterol.* 28 de diciembre de 2008;14(48):7289-301.
301. Putta S, Andreyev HJN. Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* septiembre de 2005;17(6):469-77.
302. Gillette EL, Mahler PA, Powers BE, Gillette SM, Vujaskovic Z. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de marzo de 1995;31(5):1309-18.
303. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. *Br J Surg.* noviembre de 1985;72(11):875-8.
304. Kim TG, Huh SJ, Park W. Endoscopic findings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiation dose and clinical symptoms. *Radiat Oncol J.* junio de 2013;31(2):81-7.
305. Ippolito E, Massaccesi M, Digesù C, Deodato F, Macchia G, Pirozzi GA, et al. Early proctoscopy is a surrogate endpoint of late rectal toxicity in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de junio de 2012;83(2):e191-195.

306. Yuan Z-X, Ma T-H, Zhong Q-H, Wang H-M, Yu X-H, Qin Q-Y, et al. Novel and Effective Almagate Enema for Hemorrhagic Chronic Radiation Proctitis and Risk Factors for Fistula Development. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(2):631-8.
307. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg*. 27 de noviembre de 2015;7(11):279-88.
308. Kuku S, Fragkos C, McCormack M, Forbes A. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers. *Br J Cancer*. 17 de septiembre de 2013;109(6):1504-12.
309. Vanneste BGL, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1293-303.
310. Kennedy GD, Heise CP. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. febrero de 2007;20(1):64-72.
311. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2010;76(3 Suppl):S123-129.
312. Leiper K, Morris AI. Treatment of radiation proctitis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. noviembre de 2007;19(9):724-9.
313. Takemoto S, Shibamoto Y, Ayakawa S, Nagai A, Hayashi A, Ogino H, et al. Treatment and prognosis of patients with late rectal bleeding after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 12 de junio de 2012;7:87.
314. Alfadhli A, Alazmi W, Ponich T, Howard J, Prokopiw I, Alaqeel A, et al. Efficacy of argon plasma coagulation compared with topical formalin application for chronic radiation proctopathy. *Can J Gastroenterol*. febrero de 2008;22(2):129-32.
315. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and Medical Therapy for Chronic Radiation Proctopathy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*. octubre de 2012;55(10):1081-95.
316. Cunha TR, Colaiacovo W, Oliveira CZ, Almodova EC, Fava G, Guimarães DP. Comparison between two different parameters of argon plasma coagulation in the treatment of chronic radiation proctopathy. *Int J Colorectal Dis*. septiembre de 2016;31(9):1657-8.
317. Taïeb S, Rolachon A, Cenni JC, Nancey S, Bonvoisin S, Descos L, et al. Effective use of argon plasma coagulation in the treatment of severe radiation proctitis. *Dis Colon Rectum*. diciembre de 2001;44(12):1766-71.

318. Milliat F, Sabourin J-C, Tarlet G, Holler V, Deutsch E, Buard V, et al. Essential Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in Radiation Enteropathy. *Am J Pathol.* marzo de 2008;172(3):691-701.
319. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de mayo de 2000;47(2):277-90.
320. Chen S-W, Liang J-A, Yang S-N, Hung Y-C, Yeh L-S, Shiau A-C, et al. Radiation injury to intestine following hysterectomy and adjuvant radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* octubre de 2004;95(1):208-14.
321. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* febrero de 2010;22(1):70-83.
322. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN. Radiation Enteropathy – Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2014;11(8):470-9.
323. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 15 de agosto de 2010;82(4):381-8, 394.
324. Venkatesh KS, Ramanujam P. Endoscopic therapy for radiation proctitis-induced hemorrhage in patients with prostatic carcinoma using argon plasma coagulator application. *Surg Endosc.* abril de 2002;16(4):707-10.
325. Morrow JB, Dumot JA, Vargo JJ. Radiation-induced hemorrhagic carditis treated with argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc.* abril de 2000;51(4 Pt 1):498-9.
326. Manner H, Plum N, Pech O, Ell C, Enderle MD. Colon explosion during argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc.* junio de 2008;67(7):1123-7.
327. Eisen GM, Dornitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Kalloo AN, Petersen JL, et al. Endoscopic therapy of anorectal disorders. *Gastrointest Endosc.* junio de 2001;53(7):867-70.
328. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol.* 7 de noviembre de 2011;17(41):4554-62.
329. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther.* junio de 2016;6(2):185-206.
330. Brenn T, Fletcher CDM. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* agosto de 2005;29(8):983-96.

331. Yang L, Lv Y. Possible risk factors associated with radiation proctitis or radiation cystitis in patients with cervical carcinoma after radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(12):6251-5.
332. Barreda B F, Combe G J, P V, A L, Sánchez L J. Aspectos Clínicos de los Pólipos Colónicos. *Rev Gastroenterol Perú*. abril de 2007;27(2):131-47.

ANEXOS

1. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

H.CLÍNICA: _____

NOMBRE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

SEXO: F M

ANTECEDENTES: HTA DM2 IMA

USO DE ANTIAGREGANTE YO ANTICOAGULANTE: SI NO

HB PREVIA AL TTO DE APC: _____

ALBUMINA PREVIA AL TTO DE APC: _____

DIAGNÓSTICO:

NM CÉRVIX NM DE PRÓSTATA NM DE ENDOMETRIO

ESTADIO TNM 2010: I II III IV

FECHA DE TÉRMINO DE TTO DE RADIOTERAPIA: _____

BRAQUITERAPIA: SI NO

DOSIS TOTAL DE BRAQUITERAPIA: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO CLÍNICO DE PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA POR RADIOTERAPIA (1ER EPISODIO): _____

Fecha de 1ra endoscopia: _____

HALLAZGOS SEVERIDAD GLOBAL ENDOSCÓPICA DE LA PRESENTACIÓN INICIAL DE PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA:

AUSENTE LEVE MODERADO SEVERA

NÚMERO TOTAL DE SESIONES COMPLETAS DE APC 1ER EPISODIO: _____

FECHA SESIÓN 1 ESCALA DE CHUTKAN _____

FECHA SESIÓN 2 ESCALA DE CHUTKAN _____

FECHA SESIÓN 3 ESCALA DE CHUTKAN _____

OTRAS:ESCALA DE CHUTKAN_____

FECHA DE CESE DE SINTOMATOLOGÍA 1ER EPISODIO: _____

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO: SI NO

PERFORACIÓN COLÓNICA: SI NO

EXPLOSIÓN COLÓNICA: SI NO

NEUMOPERITONEO: SI NO

FIEBRE: SI NO

ÍLEO PARALÍTICO: SI NO

PROCTALGIA: SI NO

TENESMO: SI NO

RECTORRAGIA MAYOR A LA HABITUAL: SI NO

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS: SI NO

CIRUGÍA MESALAZINA CÁMARA HIPERBÁRICA TRANSFUSIONES

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA_____

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS DE LA PRESENTACIÓN INICIAL DE LA PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA:

RECTO SI NO

COLON SIGMOIDES SI NO

OTROS_____

FRIABILIDAD: 1 2 3 4

LONGITUD: _____CM2

% DE MUCOSA AFECTADA

MENOS DEL 25%

25% - 50%

MÁS DEL 50%

EROSIONES: SI NO

ÚLCERA: SI NO

ESTENOSIS Y/O ANGULACIONES :

AUSENTE LEVE MODERADO SEVERO

CICATRICEZ EN LA MUCOSA :

SI

NO

Fistula :

SI

NO

RECURRENCIA:

SI

NO

FECHA DE DIAGNOSTICO CLÍNICO DE PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA POR RADIOTERAPIA (RECURRENCIA)_____

NÚMERO TOTAL DE SESIONES COMPLETAS DE APC 2DO EPISODIO:_____

FECHA SESIÓN 1 ESCALA DE CHUTKAN:_____

FECHA SESIÓN 2 ESCALA DE CHUTKAN:_____

FECHA SESIÓN 3 ESCALA DE CHUTKAN:_____

OTRAS: ESCALA DE CHUTKAN:_____

HALLAZGOS SEVERIDAD ENDOSCÓPICA DE LA PRESENTACIÓN INICIAL DE PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA:

AUSENTE LEVE MODERADO SEVERA

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS DE LA PRESENTACIÓN INICIAL DE LA PROCTITIS CRÓNICA HEMORRÁGICA:

RECTO : SI NO

COLON SIGMOIDES _ SI NO

OTROS SI NO

FRIABILIDAD: 1 2 3 4

LONGITUD: _____ CM2

% DE MUCOSA AFECTADA

MENOS DEL 25%

25% - 50%

MAS DEL 50%

EROSIONES: SI

NO

ÚLCERA: SI

NO

ESTENOSIS Y-O ANGULACIONES:

AUSENTE LEVE MODERADO SEVERO

CICATRICEZEN LA MUCOSA : SI NO

Fistula: SI NO

FECHA DE CESE DE SINTOMATOLOGÍA (RECURRENCIA):

Hemorroides internas: SI NO

Grado de hemorroides internas: I II III IV

Tratamiento recibido:

Mesalazina ligadura cirugía ablandadores de heces

2. CLASIFICACIÓN

Escala de Chutkan

GRADO 0.	NO
GRADO 1.	RECTORRAGIA EXCASA EN EL PAPEL AL LIMPIARSE
GRADO 2.	SAGRADO EN LA TAZA DE WC.
GRADO 3.	ABUNDANTE SANGRADO INCLUSO MANCHANDO LA ROPA.
GRADO 4.	SANGRADO CON NECESIDAD TRANSFUSIONAL

Clasificación de la friabilidad endoscópica

IMÁGENES DE FRIABILIDAD DE LA MUCOSA



Imagen 1. Sin friabilidad



Imagen 2. Friabilidad al roce



Imagen 3. Friabilidad espontánea



Imagen 4. Hemorragia profusa

3. Cocientes de casos de cérvix/próstata en pacientes con PCHR y casos nuevos de cáncer 2011-2013

NEOPLASIA	PROCTITIS	CÁNCER (casos nuevos INEN)		
	2011-2013(muestra)	2011	2012	2013
CÉRVIX	103	1609	1637	1574
PRÓSTATA	7	490	605	575.0000
ÍNDICE CÉRVIX/PRÓSTATA	14.71	3.28	2.70	2.74

4. Casos nuevos de cáncer registrados en el inen 2006-2015

LOCALIZACION	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CERVIX	1 532	1 500	1 621	1 593	1 568	1 609	1 637	1 574	1 484	1 579
MAMA	1 163	1 112	1 112	1 199	1 238	1 276	1 343	1 238	1 214	1 421
ESTOMAGO	676	715	754	801	778	786	905	902	924	1 002
LINFOMA NO HODGKIN *	554	530	513	535	553	513	563	645	581	586
PROSTATA	474	535	509	509	507	490	605	575	632	692
PIEL NO MELANOMA	399	393	391	454	463	481	523	513	570	698
PULMON	406	418	460	445	412	427	399	409	449	405
TIROIDES	286	265	306	299	356	404	477	490	564	606
LEUCEMIA LINFOIDE	320	314	323	310	295	339	350	358	364	380
COLON	226	221	226	256	301	272	285	305	280	366
CAVIDAD ORAL	229	249	244	223	277	284	306	275	310	302
SIST.NERVIOSO CENTRAL	209	201	180	199	204	241	258	307	329	375
RIÑÓN	189	200	207	248	190	208	248	242	299	319
TEJ.BLANDOS Y PERITONEO	222	212	204	209	216	228	231	224	257	227
PRIMARIO DESCONOCIDO	188	200	207	226	169	233	214	241	218	248
RECTO	159	174	197	229	209	210	237	246	223	238
LEUCEMIA MIELOIDE	200	177	195	196	187	217	179	240	213	234
OVARIO	198	163	198	203	240	209	198	200	197	183
HIGADO	159	189	185	167	187	200	195	184	212	225
VESICULA BILIAR	130	146	135	179	156	172	193	186	185	209
MELANOMA DE PIEL	163	166	134	154	128	148	204	190	203	167
PANCREAS	127	125	132	162	150	168	189	171	192	185
TESTICULO	165	163	156	145	133	143	152	129	140	152
CUERPO UTERINO	124	116	122	135	145	171	140	175	167	172
VEJIGA	108	114	90	107	105	116	140	132	163	126
HUESOS Y CARTILAGO	107	101	90	107	93	96	114	97	124	99
OJO	69	80	83	72	81	100	80	96	99	124
MIELOMA	66	57	56	60	63	67	78	76	110	93
ESOFAGO	59	74	74	80	66	71	71	73	72	74
LINFOMA HODGKIN *	82	68	73	69	60	56	68	78	82	64
ANO	58	63	43	71	60	59	75	70	79	93
VIAS BILIARES	48	61	57	69	57	68	77	78	77	68
LARINGE	59	67	51	67	57	71	58	76	63	59
OTRAS LEUCEMIAS	46	46	52	44	47	58	56	65	73	60
PENE	40	41	48	40	46	61	46	48	42	44
VULVA	39	29	39	44	44	42	50	48	41	45
SENOS PARANASALES	45	36	44	36	33	41	45	46	39	39
FOSA NASAL	25	30	28	33	32	27	30	34	42	37
CORIOCARCINOMA	36	38	27	30	19	20	23	18	16	23
OTROS	239	215	211	216	185	209	226	228	248	280
Total	9 624	9 604	9 777	10 221	10 110	10 591	11 268	11 282	11 577	12 299

* GANGLIONARES Y EXTRAGANGLIONARES

