

11201

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE**

**COLITIS POSTRADIACION
PROPUESTA DE INDICADORES DE ACTIVIDAD
HISTOLÓGICA**

TESIS PROFESIONAL

**DR JORGE HADAD PINELO
ANATOMIA PATOLOGICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

DR JORGE HADAD PINELO

**DRA. MA. TERESA GORRAEZ
DE LA MORA**

AUTOR

ASESOR

MÉXICO DF.

ENERO 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. María Teresa Gorraez de la Mora por su apoyo incondicional para la elaboración de esta tesis, ya que sin su experiencia y conocimientos no hubiera sido posible realizarla .

Al Dr. Heriberto Arcila Herrera, por su aporte invaluable para la estructuración y elaboración de este trabajo.

Al MSP José Franco Monsreal, por su apoyo en el área estadística para la elaboración de esta tesis.

ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO A MIS PADRES EN QUIENES SIEMPRE HE ENCONTRADO APOYO, A MI ESPOSA YAZMIN QUIEN INCONDICIONALMENTE ME TENDIO LA MANO EN MOMENTOS DIFÍCILES Y A MI HIJA ZAHIA.



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. MARIA TERESA GORRAEZ DE LA MORA
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

DR. JORGE HADAD PINELO.
AUTOR DE TESIS

SUBCOMISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE

	Página
TITULO	1
AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
MARCO TEORICO	5
ANTECEDENTES	6-8
JUSTIFICACION	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y METODO	12-14
RESULTADOS	15-29
DISCUSION	30-31
CONCLUSION	32
APENDICE	33-34
BIBLIOGRAFIA	35-36

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jorge Hadad Pinedo

FECHA: 3 / Marzo / 2004

FIRMA: 

COLITIS POSTRADIACION
Propuesta de indicadores de actividad histológica .

AUTOR DE TESIS: DR. JORGE HADAD PINELO.

RESUMEN

Este es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que estudiamos las biopsias de 56 pacientes con diversos tipos de cáncer. Todos ellos recibieron radioterapia en número de sesiones diversas al igual que diferentes dosis y tiempos en que se practicaron las biopsias.

Se recogieron los signos y síntomas de la evolución clínica de los pacientes posterior a la radioterapia y se correlacionaron los parámetros clínicos de la colitis con los hallazgos histológicos de las biopsias practicadas.

Anteriormente la clasificación del daño inducido por radioterapia se subdividía en agudo y crónico y con esta tesis proponemos que para que no exista superposición de los datos clínicos de la fase crónica, se podrían considerar en esta fase tres etapas: leve, moderada e intensa.

ABSTRACT

This is an observational, descriptive and retrospective study. We analyzed the biopsies of 56 patients with different kinds of cancer. All of them received radiotherapy in different number of sessions and the total dosage of radiation and the time the biopsies were performed were different. After the radiotherapy, the signs and symptoms of the patients were grouped and the clinical parameters of the colitis were correlated with the histological finding of the biopsies.

In the previous classification of the radiation's induced damage, there were only two categories: acute and chronic. With this analysis we propose a subdivision of the chronic phase in three degrees: acute, moderate and intense, to avoid an overlapping of the clinical data in the chronic phase.

MARCO TEORICO

¿Son los cambios morfológicos observados por efecto de la radiación en la mucosa de colon y recto factibles de ser calificados con parámetros establecidos y correlacionarlos con el tiempo de evolución entre la dosis de radiación, la presentación de los síntomas y la toma de la muestra o existiría la posibilidad de subdividir la fase crónica en varias etapas para mayor claridad?

ANTECEDENTES

En 1897 posterior al descubrimiento de los rayos X por Roentgen, se dio a conocer el primer reporte de daño intestinal inducido por radiación. Con el avance de la tecnología, ha sido posible el uso de dosis elevadas para ciertas lesiones (órganos blanco), lo que ha resultado eficaz en la carcinoterapia (1,2). Los daños colaterales por radiación pélvica han sido reportados en numerosas bibliografías, y éstos dependen del tamaño, localización, campo a radiar, número de sesiones, dosis total, la técnica empleada, el tejido radiado y el volumen del mismo, así como si los pacientes son mayores de 65 años, o la dosis total es mayor de 54 grays (3,23).

Existen algunos factores que se consideran como predisponentes a causar mayor lesión inflamatoria a la mucosa colónica y rectal como son: pacientes con cirugías previas, hipertensos, diabéticos, caquéticos, ancianos o aquellos tratados con agentes quimioterapéuticos como la Adriamicina y el Metotrexate y también que tengan enfermedad inflamatoria pélvica (3,4).

La patología del daño por radiación en el intestino fue estudiada y descrita inicialmente por Friedman en 1942 (5). En 1971 se realizó un estudio con biopsias en una serie de 11 pacientes tratados con radiaciones con dosis acumulativas de 1000 a 2000 rads, se observaron cambios agudos en las mucosas colónicas como: atipia celular en las criptas, ligera pérdida de la polaridad, escasas mitosis y núcleos ligeramente agrandados. Lo comentado se observó durante el tratamiento con radiación e incluso hasta 10 a 20 días posteriores a éste (6).

También se describió la presencia de eosinófilos en la lámina propia y en las criptas de 1 a 15 días después de dosis acumulativas de 1500 a 2500 rads en colon (7). Además, en otro estudio en un grupo de 25 pacientes radiados, se concluyó que el intervalo aproximado para que éstos presentaran síntomas era entre 1 y 5 años después del tratamiento, como la estenosis, la obstrucción intestinal, la fibrosis y el sangrado transrectal. En el mismo estudio se describieron también los cambios microscópicos que se presentaban después de sesiones con dosis acumulativas de 4500 rads los cuales consistían en: epitelio aplanado, presencia de células globoides, células crípticas con núcleos grandes, pérdida de la polaridad, presencia de tejido de granulación, fibroblastos atípicos y úlceras, además de observarse fibrosis hialina y telangiectasias de vasos y linfáticos, esto último en un período de 3 meses o más de exposición a la radiación (8).

En estudios experimentales se observaron, en conejos radiados a dosis de 4000 rads durante 10 días, úlceras que aparecieron hasta 6 meses después de terminado el tratamiento y concluyeron que los factores como la alimentación, la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos, la peristalsis y los elementos diversos de las heces fecales pueden alterar el curso del daño postradiación del colon (9,26).

También se realizaron otros estudios en biopsias del recto de ratas en las cuales se encontraron cambios crónicos como fibrosis, esclerosis vascular y úlceras con cierta atipia del epitelio, incluso adenocarcinomas en 14 de 90 ratas estudiadas. Los hallazgos fueron encontrados de 4 a 12 meses después de la radiación a dosis de 2000 a 5000 rads (10).

En otro estudio en 50 pacientes se demostró que la poca motilidad de las asas intestinales (íleo paralítico o fijación colónica) aumentaba el daño intestinal por radiación (11,23).

Fisiopatología: la actual unidad de radiación es el gray (gy), equivalente a 100 rads. Pueden ocurrir lesiones a dosis de 40 gy; el daño significativo es a partir de 50 gy (12). La tolerancia en grays es de: 45 a 65 gy para el intestino delgado, 45 a 60 gy para el colon, y de 55 a 80 gy para el recto (13,14,15).

El daño inducido por radiación actualmente se divide en 2 tipos: el agudo y el crónico. El agudo afecta la actividad mitótica de las células crípticas y el crónico produce principalmente daño endotelial y del tejido conectivo.

Las células más susceptibles de daño son las que se encuentran durante las fases G2 y M de la división mitótica; esto significa que las células que se dividen más rápido son las más radiosensibles(9,16).

Tomando en cuenta que las dosis para tumores pélvicos y abdominales van de entre 50 gy a 75 gy, la radiación daña la repoblación celular normal del epitelio de superficie, impidiendo el crecimiento de nuevas células desde las criptas. Se considera que la repoblación celular normalmente sucede entre el 5º y el 6º día y en el caso de haber recibido radiaciones, dicha repoblación se prolonga ya que se inhibe el crecimiento de las células desde el fondo críptico, lo que se traduce en descamación epitelial con producción muy lenta de las mismas (17). La aparición posterior de microúlceras e interrupción de uniones celulares permite el paso de endotoxinas al plasma (18,19).

Una vez que el epitelio se encuentra dañado (descamado) los organismos patógenos atraviesan la membrana basal con posterior paso a través de la lámina propia, invadiendo el tejido de sostén y sobrepasando el endotelio erosionado de los vasos sanguíneos, lo que podría conllevar a una sepsis (16,20).

Posterior al tratamiento con radiaciones, las mitosis crípticas regresan a la normalidad en 3 días (15,21). La recuperación celular completa lleva unos 6 meses. Los efectos crónicos usualmente se manifiestan después de 6 a 24 meses y son causados principalmente por arteritis obliterativa y trombosis vascular, que dan por resultado isquemia y necrosis (22,23).

CLASIFICACION MORFOLÓGICA.

- Cambios Agudos:**
- Disminución de la actividad mitótica.
 - Hipersecreción de mucina.
 - Degeneración focal inicial de células epiteliales.
 - Núcleos irregulares (abigarrados).
 - Abscesos crípticos.
 - Respuesta inflamatoria aguda (polimorfonucleares).
 - Edema de la mucosa y submucosa.
 - Microúlceras.
 - Degeneración glandular.
 - Uniones glándula-glándula.
 - Presencia de cuerpos apoptóticos.
 - Criptitis.

Cambios Crónicos:

Distorsión de criptas.
Degeneración hialina.
Grandes úlceras .
Fibrosis de la submucosa.
Atipia fibroblástica.
Núcleos abigarrados atípicos.
Trombos de fibrina.
Telangiectasias.
Necrosis.
Inflamación de tipo crónico (mononucleares).
Células globoides (24).

La combinación de lesiones por radiación aguda y crónica pueden resultar en varios grados de inflamación, edema, cambios en las fibras de colágeno, fibrosis, úlceras y cambios en los fibroblastos.

Algunos autores creen que los trombos de fibrina y la necrosis fibrinoide son la causa de la mayoría de los cambios morfológicos crónicos de esta entidad (25).

Los cambios crónicos pueden ir acompañados de una o varias alteraciones de tipo agudo. La radiación puede conllevar a un adenocarcinoma secundario (27,(28).

Algunos autores mencionan una infrecuente respuesta hiperplásica tardía de la mucosa aparentando ser una colitis quística profunda. También se han descrito algunos casos de colitis con granulomas compuestos por colección de histiocitos no caseificantes, principalmente dentro de las zonas linfoides del intestino (29).

Aunque la incidencia exacta es discutible, la enteritis post-radiación ha ido en aumento y se estima que ocurre del 2 al 5% de los pacientes que reciben radioterapia pélvica (3,18).

En un estudio realizado por Miller en 1985, se reporta proctitis en un 12% de pacientes radiados (3).

Otros autores refieren que entre el 5% y el 15% de los pacientes radiados desarrollarán enteritis crónica postradiación y la prevalencia es del 0.5% (21).

La incidencia acumulada a 10 años con daño moderado es del 8%, y con daño severo es del 3%, incluyendo: sangrado del tubo digestivo, estenosis, fistulas, malabsorción y peritonitis.

La mucosa colónica es más susceptible de daño que la del estómago e intestino delgado (16,18). No existe predilección por raza, sexo o edad (16,22).

El pronóstico es incierto, esto es debido a la falta de seguimiento e información de los pacientes, que a menudo fallecen ante la enfermedad inicial. Todos los reportes existentes refieren que el 50% de los pacientes con enteritis inducida por radiación, que sobrevivieron más de 3 meses después de la cirugía y quienes tuvieron seguimiento por 12 años evolucionaron con resultados favorables, mientras que el resto tuvo síntomas persistentes, desarrollo de complicaciones, o ambos. La sobrevivencia a 5 años es del 40% (16,30).

JUSTIFICACION

Las clasificaciones descritas sobre las alteraciones microscópicas secundarias a la radiación en colon y recto establecen únicamente las presentaciones aguda y crónica con traslapes de alteraciones entre ambas y no se ha establecido un cuadro que oriente a identificar el restablecimiento de la mucosa y tampoco la correlación entre dosis de radiación, sintomatología y cambios microscópicos en biopsias de colon y recto. Tampoco se ha establecido el grado de intensidad de actividad en estas mismas biopsias. En este trabajo se propone una nueva visión en cuanto a la clasificación de los cambios producidos en colon y recto a causa de la exposición a la radiación.

HIPOTESIS

1. La suma de los parámetros considerados permitirá identificar la fase aguda y también desagregar la fase crónica con o sin datos de actividad histológica.
2. La suma de los parámetros nos permitirá subdividir a la fase crónica en varias etapas y de esa manera evitar la superposición y confusión de hechos clínicos en relación al dato histológico.
3. A mayor tiempo entre la última dosis de radiación y la toma de la biopsia mayor intensidad del daño producido por la radiación.
4. La cantidad y el número de ciclos de radiación no se asocian con la intensidad de los cambios morfológicos producidos.
5. La evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de colitis postradiación es independiente de la intensidad de cambios morfológicos observados en las biopsias.

OBJETIVOS

- 1.- **Calificar los cambios morfológicos observados en las biopsias seleccionadas de acuerdo a los 7 parámetros propuestos (ver tabla 1).**
- 2.- **Correlacionar las dosis, ciclos de radiación , evolución y tiempo de toma de la biopsia con los resultados obtenidos de la calificación morfológica.**
- 3.- **Establecer correlación entre parámetros agudos y crónicos como base para clasificar los hallazgos encontrados en las biopsias estudiadas.**
- 4.- **Establecer criterios para calificar los cambios histológicos de las biopsias de colon y recto dentro de la clasificación propuesta en los siguientes grupos: sin actividad, con poca actividad, con moderada actividad y con intensa actividad.**

MATERIAL Y METODO

Este es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de 56 pacientes con diversos tipos de cáncer: de próstata, de endometrio, de ovario, de recto, de colon y gástrico (como se puede observar en la 4a. columna de la tabla 9). De acuerdo a esto se estructuró una tabla con base en hallazgos clínicos, como son: edad, sexo, enfermedad principal, dosis de radiación, ciclos de radiación, período entre última dosis y toma de la biopsia y evolución clínica.

Nuestros criterios de inclusión fueron aquellas biopsias de colon y recto en pacientes sometidos a tratamiento con radiaciones. Excluimos aquellas biopsias de recto o colon con infiltración neoplásica y las biopsias de recto o colon sin asociación con radioterapia. Nuestros criterios de eliminación fueron aquellos expedientes incompletos (en los que no se encuentre la dosificación por grays y los ciclos aplicados de radiación por paciente).

Hicimos una cédula de recolección en la cual se tabularon todos los datos de importancia para este estudio como son: número del quirúrgico y el año, edad, sexo, dosis y ciclos de radiación aplicados por paciente, enfermedad principal, evolución clínica y características morfológicas de las biopsias de pacientes seleccionadas.

Se usaron 2 tablas de recolección de datos: una para datos morfológicos obtenidos de las biopsias y otra para datos clínicos obtenidos de los expedientes clínicos. Además se utilizó una tabla de asociación de datos entre cambios morfológicos agudos y crónicos.

En un estudio de 6 meses se encontró un universo de 56 biopsias de colon y recto con diagnóstico de colitis postradiación. Posteriormente se estableció una tabla de recolección de hallazgos morfológicos encontrados en las biopsias observadas, tomando como parámetros los procesos agudos, degenerativos y crónicos más frecuentes y comentados en las bibliografías revisadas. El total de parámetros observados en cada biopsia fue de 29 de los cuales se consideraron principales para proponer nuestra clasificación los siguientes 7: para la inflamación aguda: presencia o ausencia de neutrófilos y para la inflamación crónica: degeneración hialina, fibrosis, telangiectasias, trombosis, distorsión de criptas y necrosis, asignándole una puntuación a cada uno de ellos (tabla 1).

Para realizar una correlación morfológico-clínica se propuso un puntaje por cada cambio morfológico observado, dándole menor peso a los cambios degenerativos, peso intermedio a los de regeneración y gran valor a los irreversibles.

Se tomaron los 6 parámetros crónicos de mayor frecuencia e importancia para nuestro estudio, quedando de la siguiente manera:

Para todos los casos en los que el parámetro estuvo ausente: 0 puntos.

Degeneración hialina en menos del 25% de la biopsia: 1 punto.

Degeneración hialina en más del 25% de la biopsia: 3 puntos.

Fibrosis presente en menos del 25%: 1 punto.

Fibrosis presente en más del 25%: 3 puntos.

Presencia de telangiectasias: 3 puntos.

Presencia de trombosis: 3 puntos.

Presencia de distorsión de criptas: 3 puntos.

Presencia de necrosis: 5 puntos.

En este estudio, la inflamación aguda, tomando en cuenta LA PRESENCIA DE NEUTROFILOS, catalogó el INDICE DE ACTIVIDAD, quedando de la siguiente manera:

SIN ACTIVIDAD

Ningún neutrófilo: 0 puntos.

ACTIVIDAD LEVE

Neutrófilos en menos del 25% de la biopsia: 1 punto.

Neutrófilos del 25% al 50% de la biopsia: 2 puntos.

ACTIVIDAD MODERADA

Neutrófilos en más del 50% de la biopsia: 3 puntos.

Criptitis: 4 puntos.

ACTIVIDAD INTENSA:

Abscesos cripticos: 5 puntos.

Ulceras: 6 puntos.

Con las calificaciones obtenidas de los puntos sumados se realizaron tablas de correlación entre cada uno de los procesos morfológicos propuestos por paciente con la dosis de radiación, los ciclos de radiación, el tiempo entre la toma de biopsia y la última radiación y la evolución clínica con el fin de encontrar concordancia entre éstos.

Dentro de los criterios de selección de muestra, se tomaron más de 25 casos para realizar la prueba estadística χ^2 , la cual nos permitió realizar pruebas cruzadas con los parámetros tomados por cada biopsia como son : relación de clasificación propuesta vs. dosis de radiación, clasificación propuesta vs. ciclos de radiación, clasificación vs. tiempo de toma de la biopsia y clasificación vs. evolución clínica, todo por medio del programa estadístico computarizado SPSS.9.0.

TABLA 1

INDICE DE ACTIVIDAD HISTOLOGICA

LEVE	A	NINGUNO	0
	B	1-25 %	1
	C	26-50 %	2
MODERADO	D	MAYOR DE 50%	3
	E	CRIPTITIS	4
INTENSO	F	ABSCESOS CRIPTICOS	5
	G	ULCERAS	6

DEGENERACIÓN HIALINA	PUNTUACION
AUSENTE	0
MENOS DEL 25 %	1
MAS DEL 25 %	3

FIBROSIS	PUNTUACION
AUSENTE	0
MENOS DEL 25 %	1
MAS DEL 25 %	3

TELANGIECTASIAS	PUNTUACION
AUSENTE	0
PRESENTE	3

TROMBOSIS	PUNTUACION
AUSENTE	0
PRESENTE	3

DISTORSIÓN DE CRIPTAS	PUNTUACION
AUSENTE	0
PRESENTE	3

NECROSIS	PUNTUACION
AUSENTE	0
PRESENTE	5

RESULTADOS

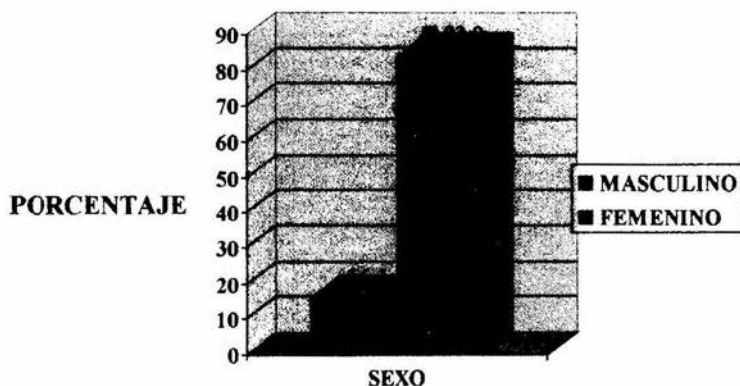
Se revisaron 56 biopsias de colon y recto de pacientes con diagnóstico de colitis postradiación, en un período de 6 meses de septiembre del 2002 a febrero del 2003. En la tabla 2 y figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo al sexo y nótese que predominaron los del sexo femenino.

TABLA 2
Frecuencia de pacientes por sexo.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	47	83.9
Masculino	9	16.1
Total	56	100.0

Se muestran la frecuencia y el porcentaje de los pacientes en función del sexo.

FIGURA 1
FRECUENCIA DE PACIENTES POR SEXO



Se grafica, en barras, la frecuencia del sexo de los pacientes estudiados.

En la tabla 3 mostramos la edad de los pacientes y el número de estos dependiendo de su edad.

TABLA 3
Distribución por edad

edad en años	# de pacientes	Porcentaje
32	1	1.8
38	1	1.8
39	1	1.8
41	1	1.8
42	1	1.8
43	3	5.4
44	2	3.6
46	2	3.6
47	2	3.6
49	1	1.8
50	1	1.8
52	1	1.8
53	2	3.6
54	2	3.6
55	3	5.4
56	1	1.8
57	5	8.9
59	1	1.8
60	1	1.8
61	4	7.1
62	1	1.8
63	2	3.6
64	1	1.8
66	2	3.6
67	1	1.8
68	2	3.6
70	1	1.8
72	1	1.8
74	4	7.1
76	1	1.8
78	2	3.6
79	1	1.8
80	1	1.8
Total	56	100.0

En esta tabla se representa en la primera columna la edad en años de los pacientes estudiados siendo 32 años el menor y 80 años el mayor; en la segunda columna el # de pacientes estudiados (56) y en la tercera el porcentaje de la relación entre las 2 primeras columnas. Tanto la media como la moda fueron de 57 años de edad.

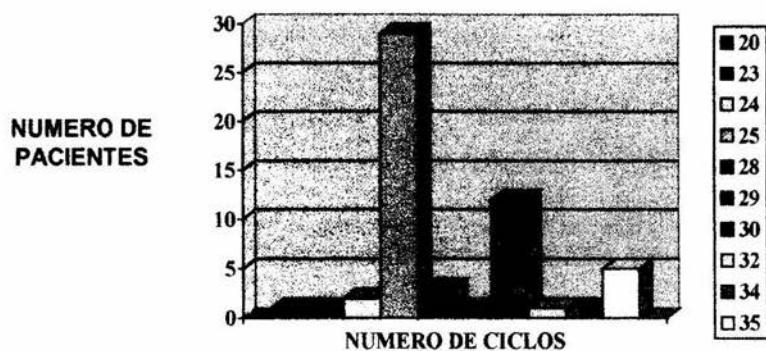
Los pacientes, de acuerdo a la severidad de su patología recibieron diversos ciclos de radioterapia los que mostramos en la tabla 4 y la figura 2.

TABLA 4

ciclos de radioterapia		
ciclos de radioterapia	# de pacientes	Porcentaje
20	1	1.8
23	1	1.8
24	2	3.6
25	29	51.8
28	3	5.4
29	1	1.8
30	12	21.4
32	1	1.8
34	1	1.8
35	5	8.9
Total	56	100.0

En la 1o. columna se representan los ciclos de radioterapia recibidos, en la segunda el # de pacientes que los recibieron y en la 3o. columna el porcentaje que representan los pacientes que recibieron dichos ciclos. La media fue de 27 y la moda de 25 ciclos de radioterapia.

FIGURA 2
CICLOS DE RADIOTERAPIA



Se muestra en barras la frecuencia de ciclos que recibieron los pacientes

Independientemente del número de ciclos, hubo variaciones también en la intensidad de las radiaciones (grays). Esto se muestra en la tabla 5 y figura 3.

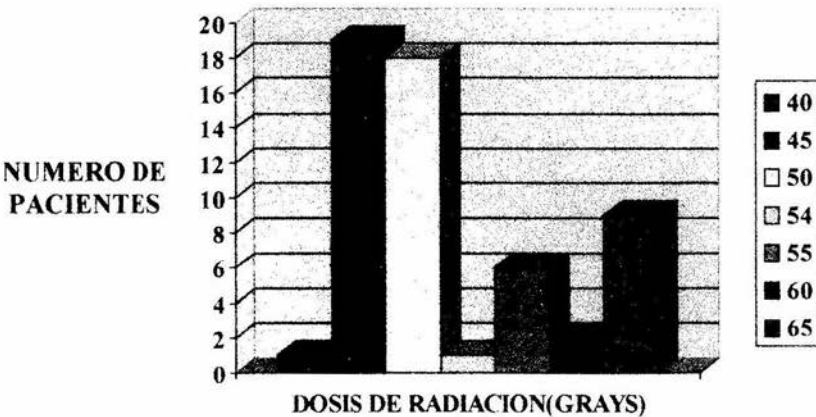
TABLA 5

dosis de radiación (en grays).

dosis de radiación	# de pacientes	Porcentaje
40	1	1.8
45	19	33.9
50	18	32.1
54	1	1.8
55	6	10.7
60	2	3.6
65	9	16.1
Total	56	100.0

En esta tabla se muestran las dosis de radiación en grays, en relación al número de pacientes que recibieron dichas dosis, así como el porcentaje que representan los pacientes. La media fue de 51 grays y la moda de 45 grays.

FIGURA 3
DOSIS DE RADIACION (GRAYS)



Las barras indican la intensidad de la radiación en los diversos grupos de pacientes tratados.

A los pacientes se les hizo una biopsia en momentos diferentes de la última radiación. Este es un parámetro importante porque los hallazgos morfológicos encontrados pudieron variar en función del tiempo. Estos datos se muestran en la tabla 6.

TABLA 6
Tiempo entre última exposición a la radiación y toma de la biopsia en meses.

Tiempo en meses	# de pacientes	Porcentaje
1	6	10.7
2	6	10.7
3	4	7.1
4	5	8.9
5	5	8.9
6	4	7.1
7	1	1.8
8	5	8.9
12	4	7.1
16	1	1.8
17	1	1.8
18	1	1.8
21	1	1.8
24	2	3.6
26	2	3.6
27	1	1.8
28	1	1.8
29	1	1.8
30	2	3.6
31	1	1.8
36	1	1.8
41	1	1.8
Total	56	100.0

Al igual que en las tablas anteriores, se analizan 3 columnas de las ordenadas observando en la primera el tiempo en meses entre la última dosis de radiación recibida y la toma de la biopsia, en la segunda columna se analizan los pacientes y en la tercera el porcentaje de los mismos en relación a la 1a. columna. La moda fue de un mes y la media de 11.04 meses.

La sintomatología y signología de la colitis postradiación, varió en cada paciente y de acuerdo a experiencias previas consignamos los hallazgos clínicos en la tabla 7.

TABLA 7
Evolución clínica de los pacientes.

signos y síntomas	# de pacientes	Porcentaje
1.Sangrado leve	21	37.5
2.Sangrado moderado	11	19.6
3.Sangrado intenso	3	5.4
4.Estenosis	3	5.4
5.Dolor rectal	3	5.4
6.Fistula	2	3.6
7.Estreñimiento	2	3.6
8.Náuseas	1	1.8
9.Cólicos	5	8.9
10.Fibrosis	1	1.8
11.Diarrea	4	7.1
Total	56	100.0

En la 1.a. columna se muestra el signo o síntoma encontrado. En la segunda, el número de pacientes que lo sufrieron y la tercera es un porcentaje de los mismos.

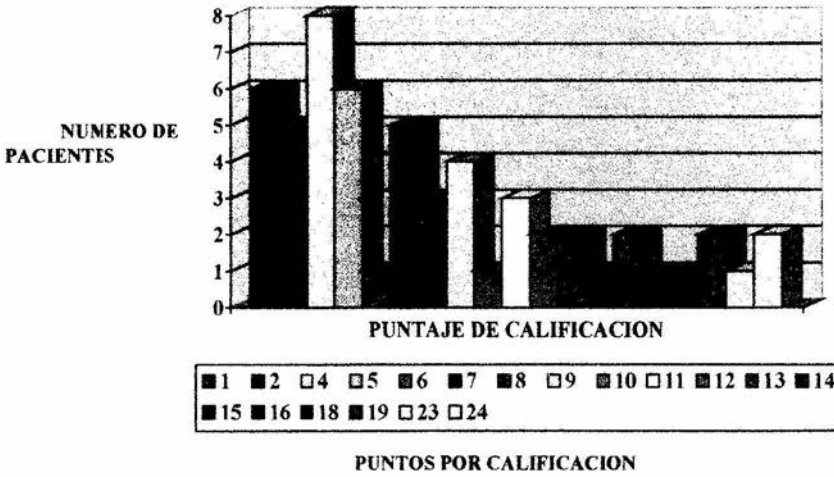
Escogimos como importantes 7 parámetros para distinguir el proceso agudo del crónico. Cuando únicamente tuvimos proceso inflamatorio hablamos del proceso agudo, pero cuando existieron otros hallazgos histológicos referidos en la tabla 1, hablamos de cronicidad del proceso y cada uno de ellos nos da una puntuación. En la tabla 8 y figura 4 mostramos esta puntuación referido a grupos de pacientes que la obtuvieron.

TABLA 8
Puntos por calificación obtenidos por los pacientes

Puntos	# de pacientes	Porcentaje
1	6	10.7
2	5	8.9
4	8	14.3
5	6	10.7
6	1	1.8
7	5	8.9
8	3	5.4
9	4	7.1
10	1	1.8
11	3	5.4
12	2	3.6
13	2	3.6
14	1	1.8
15	2	3.6
16	1	1.8
18	1	1.8
19	2	3.6
23	1	1.8
24	2	3.6
Total	56	100.0

En esta tabla se anotaron los puntos de calificación (1 a 24) dados a los pacientes de acuerdo a los 7 parámetros histológicos estudiados (ver tabla 1). Se relaciona la 2a columna (# de pacientes) con la 1a. de acuerdo al puntaje obtenido por los mismos.

FIGURA 4



En la TABLA 9 se muestra un condensado que correlaciona los parámetros anteriormente mostrados con los hallazgos clínicos. Obsérvese que en la primera columna mostramos el número de expediente de cada paciente, continuamos con el sexo, la edad, las enfermedades principales que fueron la razón de la radioterapia, el número de ciclos y la dosis utilizadas, el tiempo que transcurrió en meses entre el último ciclo y la toma de la biopsia. La penúltima columna representa una sumatoria de los puntos obtenidos de los hallazgos histológicos de los 7 parámetros morfológicos estudiados y la última nos permite hacer una clarificación del proceso agudo y de las diferentes etapas del proceso crónico:

QX	SEXO	EDAD	ENF PRINC	CICLOS RX	DOSIS RX	TIEMPO	EVOLUCION	PUNTOS	CLASIFICACION
6427-01	1	43	1	25	45	3	1	5	2
6651-01	1	44	1	25	50	1	8	7	3
7129-01	2	56	2	35	65	8	6	19	4
6832-01	1	46	1	25	50	2	1	1	1
6860-01	1	41	3	25	45	12	1	6	1
8791-01	1	52	1	35	50	16	9	2	1
6804-01	1	74	1	25	45	7	1	1	1
6831-01	1	32	1	25	50	1	9	9	4
4507-01	1	44	1	24	55	17	1	13	4
4406-01	1	50	1	25	50	18	1	4	2
5024-01	1	47	1	25	50	8	2	9	2
4326-01	1	61	1	30	65	12	7	11	2
5083-01	1	80	1	25	45	24	1	14	3
430-02	1	43	4	30	45	36	4	4	2
3080-02	1	61	7	30	60	31	2	15	4
3452-02	1	57	1	25	50	24	3	12	4
3590-02	1	46	1	25	45	2	1	7	4
3596-02	1	66	1	25	45	6	9	16	4
3607-02	1	43	1	25	50	29	1	2	2
5104-01	1	42	1	25	45	30	2	18	4
4217-01	1	47	1	25	55	3	11	8	2
4216-01	2	61	2	30	65	6	2	23	4
6235-01	1	64	5	24	45	2	1	8	3
2810-02	1	77	1	25	50	26	1	5	2
1492-02	2	68	2	30	65	8	2	15	4
1771-02	1	57	1	30	55	1	10	1	1
5718-01	2	67	2	35	65	6	2	13	3
7328-01	2	54	2	30	65	4	11	1	1
8227-01	1	79	1	25	50	41	9	24	4
6527-01	1	62	1	25	45	2	1	11	3
5441-01	1	55	1	25	55	4	11	9	4
7739-01	1	38	1	23	50	27	5	2	1
7761-01	1	70	1	35	50	6	2	2	1
6772-01	1	53	3	25	45	8	5	4	1
7435-01	1	63	3	20	50	12	2	8	4
9413-01	1	78	1	25	50	30	1	24	4
141-02	1	53	1	25	55	4	1	5	2
716-02	2	57	2	30	60	5	1	1	1
988-02	1	74	6	35	65	5	11	4	2
8225-01	1	60	3	25	45	5	1	2	1
6582-01	1	54	1	25	45	1	1	19	4
189-02	1	57	3	25	45	5	1	4	2
1774-02	1	72	1	32	45	2	4	1	1
615-02	1	55	1	25	50	8	1	5	2
6544-01	1	74	1	25	45	5	9	4	2
8435-01	2	68	2	28	65	4	1	7	3
771-02	1	39	6	30	65	3	1	4	2
90-02	1	66	1	28	45	21	2	10	4
62-02	1	57	1	34	40	1	4	4	2
713-02	1	61	1	30	54	12	2	7	2
973-02	2	49	6	28	50	4	6	12	4
33-02	1	55	6	30	50	3	7	7	3
470-02	1	59	8	30	50	1	3	9	3
4812-02	2	74	2	25	45	2	5	5	2
1609-02	1	63	3	25	45	26	2	5	2
6425-01	1	78	1	29	55	26	3	11	3

Esta tabla resume lo observado anteriormente en resultados y establece la correlación clinicomorfológica que nos permite proponer el diverso grado de severidad del proceso crónico. Para la columna 4 de enfermedad principal, el 1 significa cáncer cervicouterino, el 2:Ca de próstata, el 3:Ca de endometrio, el 4:Ca de ovario, el 5:Ca de colon, el 6:Ca de recto, el 7:Liposarcoma y el 8:Ca gástrico. Para la columna de evolución véase la puntuación en la tabla 7.

Con todos los datos anteriores nos fue posible, finalmente, proponer sobre bases racionales, diversas etapas de severidad de la lesión crónica en nuestros pacientes y poder establecer esta clasificación conjugando los parámetros morfológicos con los hallazgos clínicos. La tabla 10 y figura 5 nos muestran el número de pacientes que correspondió tanto al grado agudo como a las diferentes etapas de la cronicidad. Los cambios morfológicos se ejemplifican con fotomicrografías en el apéndice.

Las calificaciones obtenidas de los puntos sumados dieron como resultado los siguientes 4 grupos:

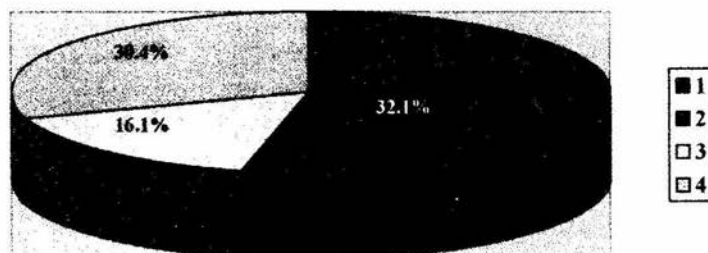
TABLA 10
clasificación propuesta

Clasificación propuesta	# de pacientes	%
1 Aguda	12	21.4
2 Crónica con leve actividad	18	32.1
3 Crónica con moderada actividad	9	16.1
4 Crónica con intensa actividad	17	30.4
Total	56	100.0

En esta tabla se muestra el número de pacientes que hubo en cada uno de los grupos de la clasificación propuesta, así como el porcentaje de los mismos.

FIGURA 5

PORCENTAJES DE LA CLASIFICACION MORFOLOGICA PROPUESTA.



Se realizaron tablas correlacionando de manera cruzada la clasificación propuesta contra ciclos, dosis de radiación, puntos histológicos, evolución y tiempo con el fin de obtener la significancia estadística ($p: 0.05$) utilizando la prueba estadística de X^2 (tablas 11, 12, 13, 14 y 15).

TABLA 11

Clasificación propuesta vs. Ciclos de radiación.

	clasificación				# de pacientes
	1	2	3	4	
20				1	1
23	1				1
24			1	1	2
25	5	12	3	9	29
28			1	2	3
29			1		1
30	3	4	2	3	12
32	1				1
34		1			1
35	2	1	1	1	5
Total	12	18	9	17	56

En donde los puntos del 1 al 4 de la clasificación son como sigue: 1-Aguda. 2-Crónica con intensidad leve. 3- Crónica con intensidad moderada. 4-Crónica con intensidad severa.

$X^2: 26.240$ grados de libertad (gl) =27 $p:> 0.05$

No existió evidencia estadísticamente significativa al nivel de significación del 5% entre los 2 criterios de clasificación, es decir, entre la clasificación propuesta y los ciclos de radioterapia, lo que nos lleva a pensar que no hay asociación entre ambas.

TABLA 12
Clasificación propuesta vs. puntos de calificación.

puntos	clasificación				# de pacientes
	1	2	3	4	
1	6				6
2	4	1			5
4	1	7			8
5		6			6
6	1				1
7		1	3	1	5
8		1	1	1	3
9		1	1	2	4
10				1	1
11		1	2		3
12				2	2
13			1	1	2
14			1		1
15				2	2
16				1	1
18				1	1
19				2	2
23				1	1
24				2	2
Total	12	18	9	17	56

$X^2: 112.68$ $gl=54$ $p < 0.05$

Existió evidencia estadísticamente significativa al nivel de significación del 5% entre los 2 criterios de clasificación, es decir, entre la clasificación propuesta y los puntos de calificación, con lo que concluimos que existe asociación entre ambas.

TABLA 13

Dosis de radiación vs. clasificación propuesta

	clasificación				# de pacientes
	1	2	3	4	
40		1			1
45	5	6	3	5	19
50	4	5	3	6	18
dosis de radiación (grays) 54		1			1
55	1	2	1	2	6
60	1			1	2
65	1	3	2	3	9
Total	12	18	9	17	56

 $\chi^2: 7.462$

gl=18

p: 0.986 (>0.05)

No existió evidencia estadísticamente significativa al nivel de significación del 5% entre los 2 criterios de clasificación, es decir, entre la clasificación propuesta y la dosis de radiación, lo que nos lleva a pensar que no hay asociación entre ellos.

TABLA 14

Clasificación propuesta vs. tiempo en meses transcurrido entre la última radiación y la toma de la biopsia.

- 1-Aguda.
 2-Crónica con leve actividad.
 3-Crónica con moderada actividad.
 4-Crónica con intensa actividad.

meses	Tiempo en meses entre última radiación y toma de biopsia																			total				
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	17	18	21	24	26	27	28	29	30		31	36	41	
1	1	1	2		1	2	1	1	1	1	1						1							12
2	1	1	1	3	1	3			2	2			1			1		1	1			1		18
3	2	2	1	1		1									1	1								9
4	2	1		2		2		2	1		1		1	1						2	1		1	17
# de pacientes	6	6	4	5	5	4	1	5	4	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	56

 $\chi^2=56.10$
 $gl=63$
 $p<0.05$

Existió evidencia estadísticamente significativa al nivel de significación del 5% entre los 2 criterios de clasificación, es decir, entre la clasificación propuesta y el tiempo en meses entre la última radiación y la toma de biopsia. Esto nos indica la asociación que existe entre los 2 criterios.

TABLA 15

Clasificación propuesta vs. evolución clínica.

1-Sangrado leve.

2-Sangrado moderado.

3-Sangrado intenso.

4-Estenosis.

5-Dolor rectal.

6-Fístula.

7-Estreñimiento.

8-Náuseas.

9-Cólicos.

10-Fibrosis.

11-Diarrea.

	Evolución o sintomatología											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	5	1		1	2				1	1	1	12
2	8	3		2	1		1	1			2	18
3	4	1	2				1	1				9
4	4	6	1			2		3		1		17
Total	21	11	3	3	3	2	2	1	5	1	4	56

$\chi^2=37.69$

gl=30

$p>0.05$

No existió evidencia estadísticamente significativa al nivel de significancia del 5% entre los 2 criterios de clasificación, es decir, entre la clasificación propuesta y la evolución clínica, lo que niega que haya asociación entre ambos.

DISCUSION

La tendencia actual de la medicina es salirnos del campo subjetivo e intentar tener calificaciones cuantitativas o semicuantitativas. Por eso, siempre ha sido loable el correlacionar los hallazgos histológicos llevados a un guarismo con los datos clínicos también llevados a un guarismo.

La radioterapia representa un avance tecnológico en la cura del cáncer, pero son indudables sus efectos colaterales indeseables en cuanto a colitis postradiación. Lo anterior, es un hecho desafortunado pero corregible a nivel farmacológico y no farmacológico. Por esta razón, es necesario tener criterios objetivos del daño histológico que la radiación ha producido. Que los ha producido desde el punto de vista de los ciclos de radiación administrados, de la intensidad de la misma y del lapso transcurrido entre la última radiación y el momento de la biopsia.

La historia de los Rayos X por Roentgen se inicia en 1897 cuando se da a conocer el primer reporte de daño intestinal inducido por radiación. Posteriormente la tecnología ha hecho que la radiación sea muy eficaz en la terapia del cáncer (1,2). Sin embargo, los efectos colaterales indeseables han sido múltiples y dependen del tamaño y la localización del campo a radiar, pero también son de importancia el número de sesiones, la dosis total, la técnica empleada, el tejido radiado y el volumen del mismo. Hay también factores dependientes del paciente como es la edad, ya que se ha visto que hay más lesión cuando los pacientes son mayores de 65 años y también influyen factores técnicos como cuando la dosis de radiación total es mayor de 54 grays (3,23).

La unidad de radiación es el gray (gy), equivalente a 100 rads. Pueden ocurrir lesiones a dosis de 40gy aunque el daño significativo puede observarse desde 50 gy (12). La tolerancia en grays es de 45 a 65gy para el intestino delgado, de 45 a 60 gy para el colon y de 55 a 80gy para el recto (14,15).

Hasta ahora el daño inducido por la radiación se ha subdividido en 2 tipos: el agudo y el crónico. El agudo es aquel que afecta la actividad mitótica de las células crípticas mientras que el crónico es aquel que produce daño endotelial y del tejido conectivo (9,16).

Decíamos anteriormente que es importante la correlación entre los datos morfológicos expresados con un guarismo vs. la evolución clínica, expresada también en un guarismo. Como ya mencionamos antes, clasificaciones anteriores manejaban para la evolución clínica únicamente 2 categorías: aguda y crónica, con la desventaja de que con frecuencia había una superposición de la evolución clínica y los cambios morfológicos y esto hacía confuso el diagnóstico.

La radiación usada para tumores pélvicos y abdominales varía entre 50 a 75 gy. Esta radiación daña la repoblación celular del epitelio de superficie, impidiendo el crecimiento de nuevas células desde las criptas. Se considera que la repoblación celular normalmente sucede entre el 5o. y 6o. día y en el caso de haber recibido radiación dicha repoblación se prolongaría lo que impide el crecimiento desde el fondo criptico y esto se traduce en descamación epitelial (17). Posteriormente aparecen microúlceras e interrupción de las uniones celulares lo que permite el paso de endotoxinas al plasma (18,19).

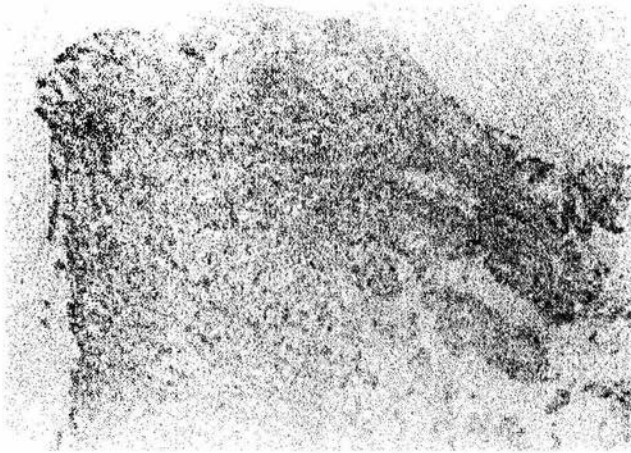
En un intento constructivo de mejorar la clasificación clínica e histológica nosotros proponemos, en esta tesis, dividir a la evolución crónica con grados de actividad ausente, leve, moderada e intensa. Nuestros resultados concentrados en la tabla 12 demuestran claramente una correlación entre la puntuación de los hallazgos histológicos y la distinta intensidad del proceso crónico, y al igual que en la tabla 14 se observa la asociación entre la clasificación propuesta y la toma de la biopsia posterior a la última dosis de radiación recibida.

El universo por nosotros estudiado de 56 biopsias, sería muy conveniente enriquecerlo en el futuro con estudios prospectivos y parámetros controlados para así ratificar nuestra proposición, la que pensamos que es valedera porque nos ayuda y clarifica la correlación que pudiera existir entre los hallazgos histológicos y la evolución clínica.

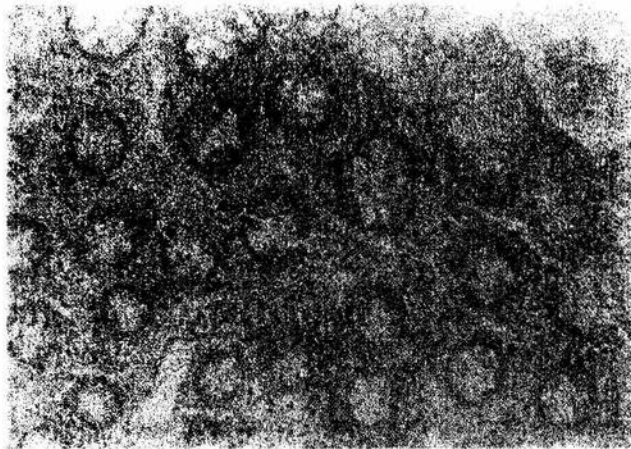
CONCLUSION

Es difícil hacer modificaciones relevantes en diversos campos de la medicina, cuando por mucho tiempo se han seguido criterios y estos han funcionado con alguna utilidad. Sin embargo, hay determinadas situaciones que obligan, conjugando creatividad con iniciativa, a proponer alguna nueva modalidad a lo ya establecido. Que lo anterior nos sirva de justificación para proponer, como conclusión de esta tesis, que la etapa crónica se puede subdividir en tres fases lo que redundaría en un mayor entendimiento por la no superposición de los eventos clínicos y morfológicos y la clarificación de los mismos.

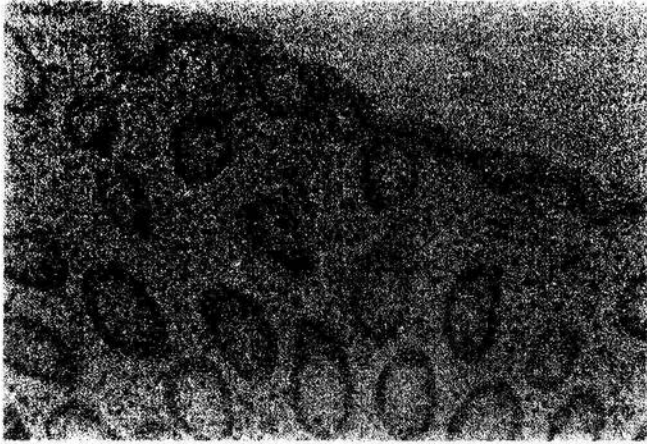
APENDICE



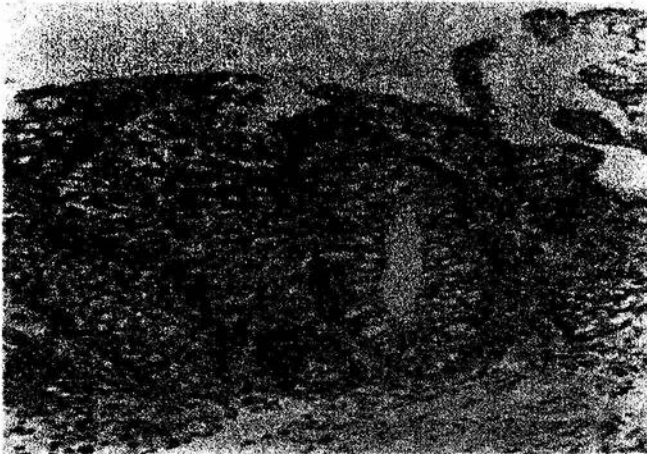
1. Microfotografía que demuestra necrosis en un caso clasificado como coliti crónica con intensa actividad.



2. Caso clasificado como colitis crónica con leve actividad(11pts) que demuestra degeneración hialina, distorsión de criptas y telangiectasias.



3. Ejemplo de un caso catalogado como colitis aguda, el cual tuvo calificación de 1 pt. (obsérvese el edema)



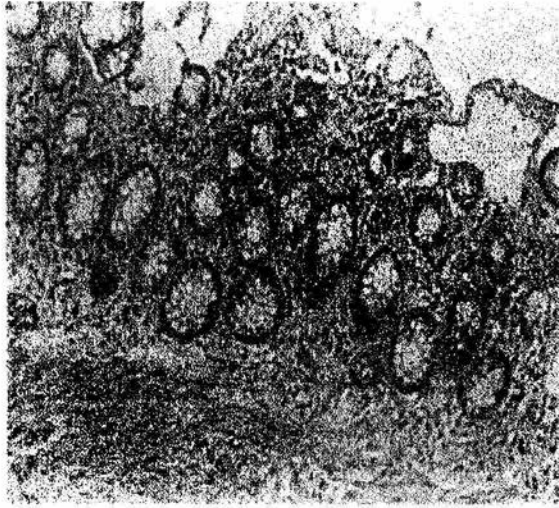
4. Ejemplo de Criptitis. (Nótense los neutrófilos en grupos dentro del epitelio de las criptas)



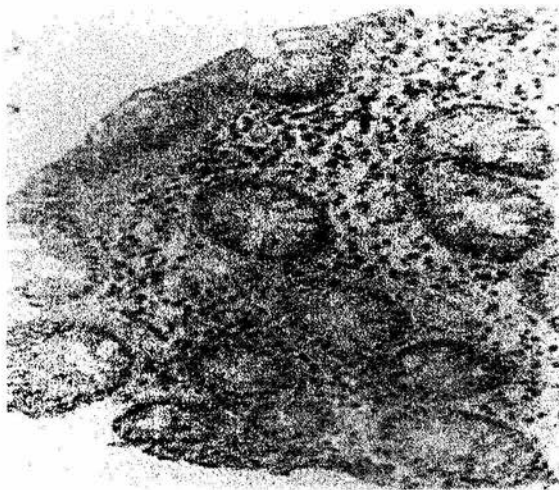
5. Ejemplo de telangiectasias en un caso de colitis crónica con moderada actividad.



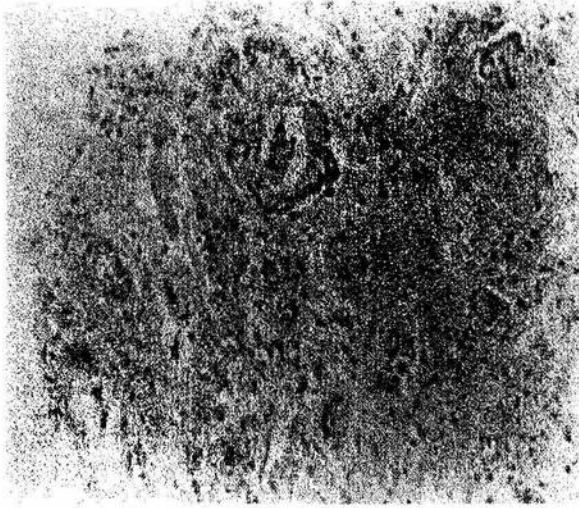
6 Microfotografía que demuestra un caso clasificado como colitis crónica con intensa actividad(24pts) caracterizada por degeneración hialina, telangiectasias, fibrosis, trombos hialinos y distorsión de criptas.



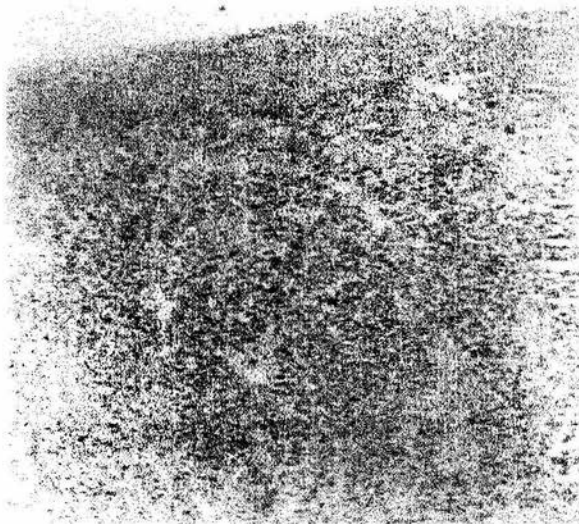
7. Ejemplo de un caso catalogado como colitis crónica con moderada actividad(14 pts) caracterizada por úlceras, fibrosis, telangiectasias, degeneración hialina, distorsión de criptas.



8 Caso clasificado como colitis crónica con leve actividad (9 pts), caracterizado por inflamación 25%-50%, degeneración hialina, fibrosis y distorsión de criptas



9. Trombosis hialina en un caso clasificado como colitis crónica con intensa actividad.



10. Úlcera en un caso clasificado como colitis crónica con intensa actividad

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Ajlouni M. Radiation-induced proctitis. *Curr Treat options. Gastroenterol* 1999;2: 20-26.
- 2-Babb R. Radiation proctitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1309-1319.
- 3-Gallagher MJ, Breton H.D, Rostock RA, et al. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small and large bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Rad Onc, Biol, Phys* 1986;12: 1565-1573.
- 4-Yeoh EK, Horowitz M. Radiation Enteritis. *Surgery Gin and obst.*1987;165: 373-379.
- 5-Nussbaum M, Campana T, Weese J. Radiation induced intestinal injury. *Clin Plast Surg.* 1993;20:573-580.
- 6-Gelfand M, tepper M, Katz L, Binder J, Yesner R, Flock M. Acute radiation proctitis in man. *Gastroenterol.* 1969;54:401-411.
- 7-Weisbrot I, Liber A, Gordon B. The effects of therapeutic radiation on colonic mucosa. *Cancer.* 1972;36:931-940.
- 8-Perkins D, Spiujt H. Intestinal stenosis following radiation therapy. *Am J Roengel Rad Ther Nuc Med.*1975; 88:953-966.
- 9-Feldman M, Kavanah M, Devereux D, Choe S. New surgical method to prevent pelvic radiation enteropathy. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:25-33.
- 10-Black W, Gomez L, Yuhás J, Kligerman M. Quantitation of the late effects of X radiation on the large intestine. *Cancer.*1980;45:444-451.
- 11-Morgestern L, Potin C, Kohn H, Hiatt N. Prolongation of survival in whall irradiated dogs by pancreatic duct ligation. *Arch Surg.* 1981;101:586-590.
- 12-Saclarides J. Radiation injuries of the gastrointestinal tract. *North Am Surg Clin.*1997; 77:261-268.
- 13-Horwhat J, Dubois A. Radiation enteritis. *Curr Treat Options. Gastroenterol.*1992;2:371-381.
- 14-Weisbrot I, Liber A, Gordon B. The effects of the therapeutic radiation on colonic mucosa. *Cancer.*1975;36:931-940.
- 15-Rajeer V, Khaled E. Intestinal Radiation Injury. Department of Internal Medicine, División of digestive diseases and nutrition, University of South Caroline school of Medicine. *Art.*2002;01-45,
- 16-Galland R, Spencer J. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet.*1985; 1257-1258.
- 17-Cotran. Kumar. Robbins. Patología estructural y funcional. Sexta edición .2000; 846-847.
- 18-Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Eight edition .New York.1993;751-753.
- 19-Pérez C, Brady L . Enteritis por radiación. National Cancer Institute. *Cancer.*2002;22-28.

- 20-Laurence M, Stephen J, Maxine A. Diagnostico clinico y tratamiento. Ed. Manual moderno.Mexico DF . 35^a.ed.2000;550-561.
- 21-Cross M,Frazer R. Radiation enteritis. Am Surg Pathol. 1992; 58: 132-135.
- 22-Gardiner G, McAuliffe N, Murray D. Colitis occurring in a radiation induced colonis stricture.Hum pathol.1984; 15:295-298.
- 23-Haddad G, Grodsinsky C, Allen H. The spectrum of radiation enteritis.Surgical considerations. Diseases of the Colon and Rectum. 1983;26:590-594.
- 24-Gilinsky N,Burns D, Barbezat G. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis:an analysis of 88 patients .Q J Med . 1983; 52: 40-53..
- 25-Hasleton P, Carr N, Schoffield P. Vascular changes in radiation bowel disease. Histopathology. 1995;9:517-534.
- 26-Dubois A, Earnes D. Radiation enteritis and colitis;gastrointestinal and liver disease.Pathopisiology and manegement.Ed Philadelphia. 6th. Ed. 1998; 1696-1709.
- 27-Rubin P, Casarett G. A direction for clinical radiation pathologyÑ the tolerance dose in frontiers of radiation therapy and oncology.Oncology. 1972;14:1-16.
- 28-Castro R, Quan N. Effects of radiation in gastrontestinal tract. Curr Treat Options. Gastroenterol.1997;15:220-229.
- 29-Mangham G. Hiperplasic changes postradiation. Acta Radiol. 1992; 35:75-84.
- 30-Shamsuddin.Akm.Elias EG.Rectal mucosa.Malignant and premalignant changes after radiation therapy.Arch Pathol Lab Med.2000;14: 105-118.