

112382



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET

EVALUACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA
PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR
RADIACIÓN: SUCRALFATO Y
FORMALDEHÍDO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

COLOPROCTOLOGO

PRESENTA:

DR. MARTÍN VEGA DE JESÚS

ASESOR:

DR. MARCO ANTONIO PULIDO MUÑOZ



IMSS

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**EVALUACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA
PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN:
SUCRALFATO Y FORMALDEHÍDO.**

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA.

DR. MARCO ANTONIO PULIDO MUÑOZ

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE COLOPROCTOLOGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DR. MARTÍN VEGA DE JESÚS

MÉDICO RESIDENTE DE SEXTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
COLOPROCTOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO
FRAGA MOURET DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

Numero definitivo de Tesis: 2004-3501-037

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme brindado la oportunidad de vivir, soñar y lograr las metas propuestas.

A mis padres Natalia y Saúl, a mis hermanas Georgina y Eréndira, por estar siempre en el lugar y la condición precisas para permitirme desarrollar moral y profesionalmente.

A mis amigos, que siempre han demostrado confianza en mí y en nuestro futuro profesional.

A todos aquellos que en su etapa más difícil de condición humana, la de estar enfermo, me permitieron conocer parte de la Medicina, de la Cirugía y de la Vida.

A mis maestros de Coloproctología, Dr. Marco Antonio Pulido Muñoz, Dr. Francisco Cuevas Montes de Oca y Dr. Fidel Rodríguez Rocha, por compartir sus conocimientos, su paciencia y sobre todo por su confianza en mí.

A mi compañera de ilusiones de hoy y siempre, por ser un gran motivo de superación personal, Idaric.

Martín Vega De Jesús.

RESUMEN

EVALUACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN: SUCRALFATO Y FORMALDEHÍDO.

Objetivo: Determinar la morbilidad, la respuesta clínica y endoscópica a dos tratamientos: sucralfato o formaldehído en pacientes con proctitis crónica inducida por radiación.

Material y métodos: Diseño: Prospetivo, longitudinal, descriptivo, comparativo, abierto de octubre 2003 a julio del 2004, Se incluyeron pacientes con Carcinoma cervicouterino a quienes se les practicó HTA y/o radioterapia, que desarrollaron proctitis crónica inducida por radiación refractaria a tratamiento con mesalazina. Se asignó en forma aleatoria a uno de los 2 tratamientos con sucralfato (Grupo 1) o formaldehído (Grupo 2), el tratamiento con sucralfato consistió en la aplicación de 20 ml de sucralfato al 10% vía rectal 2 veces al día durante 8 semanas, el formaldehído se aplicó por vía rectal de 10-20 ml de una solución al 4% con gasas impregnadas durante periodos de 60 segundos por gasa, a través de un rectosigmoidoscopio rígido, al menos en 1 ocasión. Se evaluó la severidad de la proctitis de acuerdo con la escala Talley al ingreso, a las 2, 4 y 8 semanas
El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva.

Resultados: Se recibieron un promedio de 4 casos nuevos mensuales de proctitis crónica inducida por radiación, haciendo un total de 40, de ellos, solo 8 (20%) no presentaron mejoría con el tratamiento con mesalazina. 4 (50%) se asignaron al tratamiento con sucralfato (Grupo 1) y 4 (50%) al tratamiento con formaldehído (Grupo 2). En la evaluación de la respuesta clínica en el grupo 1, las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 9 puntos, a las 2 semanas (T1) 6 puntos, a las 4 semanas (T2) 6 puntos y a las 8 semanas (T3) 4 puntos. Para el grupo 2, en la respuesta clínica las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 10 puntos, a las 2 semanas (T1) 7 puntos, a las 4 semanas (T2) 6 puntos y a las 8 semanas (T3) 5 puntos. En la evaluación de la respuesta endoscópica en el grupo 1 las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 6 puntos, a las 2 semanas (T1) 5 puntos, a las 4 semanas (T2) 2 puntos y a las 8 semanas (T3) 2 puntos. Para el grupo 2, las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 6 puntos, a las 2 semanas (T1) 5 puntos, a las 4 semanas (T2) 3 puntos y a las 8 semanas (T3) 3 puntos. La morbilidad fue de 0% cuando se empleó el sucralfato, Sin embargo 3 del grupo 2 presentaron dolor anal intenso durante 3 días posteriores a la aplicación de formaldehído.

Conclusiones: La mesalazina es el medicamento de primera elección en nuestro medio en el tratamiento de la proctitis crónica inducida por radiación. En pacientes con proctitis crónica inducida por radiación refractaria a mesalazina, el sucralfato produce respuestas clínicas y endoscópicas iniciales satisfactorias sin morbilidad asociada. La aplicación de formaldehído al 4%, produce respuestas clínicas y endoscópicas iniciales satisfactorias, con morbilidad alta por dolor anal intenso.

Palabras clave : Proctitis crónica inducida por radiación, mesalazina, sucralfato, formaldehído, respuesta clínica, respuesta endoscópica, morbilidad.

REVIEW

EVALUATION OF TWO TREATMENTS FOR CHRONIC RADIATION PROCTITIS: SUCRALFATE VS FORMALDEHYDE.

Objective: Determine morbidity, clinical and endoscopic response of two treatments: sucralfate vs formaldehyde in patients with chronic radiation proctitis

Material and methods: We included patients with cervicouterine carcinoma who received radiotherapy as part of the treatment and who developed chronic radiation proctitis which did not have success with mesalazine. They were assigned to any of the two groups, group 1 was treated with sucralfate and group 2 was treated with formaldehyde. The treatment with sucralfate consisted in 20 ml of sucralfate 10% in enemas twice a day for 8 weeks, while the treatment with formaldehyde consisted in application of 10-20 ml of formaldehyde 4% with gauzes for periods of 60 seconds per gauze using a rigid rectosigmoidoscope, at least once. We used Talley's Severity Score at the beginning and at weeks 2, 4 and 8. Additionally we looked for adverse effects of each treatment by clinical interviews and examinations at the same dates of surveillance.

Results: We received 4 new cases per month of chronic radiation proctitis, making a total of 40, from whom only 8 (20%) did not enhance benefit with mesalazine treatment. 4 (50%) were assigned to the sucralfate treatment (Group 1) y 4 (50%) to the formaldehyde one (Group 2). In the evaluation of clinical response in group 1, median punctuations were at beginning (T0) 9 points, at 2 weeks (T1) 6 points, at 4 weeks (T2) 6 points and at 8 weeks (T3) 4 points. For the group 2, the clinical response, median punctuations were at beginning (T0) 10 points, at 2 weeks (T1) 7 points, at 4 weeks (T2) 6 points and at 8 weeks (T3) 5 points. In the endoscopic response for group 1 median punctuations were at beginning (T0) 6 points, at 2 weeks (T1) 5 points, at 4 weeks (T2) 2 points and at 8 weeks (T3) 2 points. For group 2, median punctuations were at beginning (T0) 6 points, at 2 weeks (T1) 5 points, at 4 weeks (T2) 3 points and at 8 weeks (T3) 3 points. Morbidity was 0% for sucralfate treatment, however, 3 patients of group 2 had intense anal pain during 3 days after formaldehyde application.

Conclusions: Mesalazine is the first line treatment in our patients with chronic radiation proctitis. In patients with chronic radiation proctitis refractory to mesalazine, sucralfate produces good clinical and endoscopic initial responses without morbidity. The application of 4% formaldehyde solution produces clinical and endoscopic responses with high morbidity consisted in intense anal pain.

Key Words: Chronic radiation proctitis, mesalazine, sucralfate, formaldehyde, clinical response, endoscopic response and morbidity.

EVALUACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN: SUCRALFATO Y FORMALDEHÍDO.

INTRODUCCIÓN

El uso de la radiación como terapia médica es un fenómeno relativamente reciente. Los estudios experimentales de los efectos biológicos de la radiación iniciaron en 1898 cuando Pierre Curie usó un tubo de Radio para producir una úlcera en su brazo y describió su evolución y cicatrización. La Radioterapia Externa moderna se desarrolló en 1950s con la creación de aceleradores lineales de megavoltaje. La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de múltiples neoplasias de la cavidad pélvica. Las neoplasias malignas de próstata, vejiga, recto y de origen ginecológico se tratan comúnmente con radioterapia externa y en ocasiones, además con braquiterapia (1). El tratamiento de estas enfermedades con radioterapia suele dar como resultado lesión de órganos como colon, recto e intestino delgado, sin embargo por cuestiones anatómicas como su fijación pélvica, proximidad a órganos blanco de tratamiento con radiaciones como útero y próstata, el recto es más susceptible (2,3,4).

Los términos Proctitis Inducida por Radiación, Proctitis Actínica o Proctopatía posterior a Radiación se utilizan en forma indistinta al referirse a lesiones del recto que se presentan como consecuencia inmediata o tardía de la aplicación terapéutica de radiación ionizante externa o intracavitaria para el tratamiento de neoplasias pélvicas, abdominales e incluso rectales. En México, el 80% de los casos de Proctitis inducida por radiación se deben a tratamientos de carcinoma cervicouterino (2).

La incidencia de proctitis inducida por radiación varía de 1-25% (2,4,5,6), sin embargo algunos autores sugieren que solo 1 al 5% de los pacientes desarrollan síntomas severos (5).

La incidencia de lesiones severas aumenta en forma marcada cuando la dosis de radiación excede los 50 Gy. La dosis de radiación de tolerancia mínima es aquella con la cual se espera que el 1 al 5% de los pacientes manifiesten una lesión intestinal por radiación crónica en los 5 años posteriores al tratamiento (TD 5/5). La dosis de radiación de tolerancia máxima es aquella con la cual el 25 al 50% de los pacientes pueden desarrollar una lesión intestinal en 5 años (TD 50/5). La dosis de radiación comprendida entre ambos niveles de tolerancia para el recto es de 55 a 80 Gy (3).

Los efectos de la radioterapia en el tracto digestivo se pueden dividir en lesión aguda y crónica en base a diferencias clínicas y patológicas. La lesión aguda se evidencia durante el tratamiento, y usualmente en las primeras 2-4 semanas de comenzado el tratamiento. El síntoma más común es la diarrea, que afecta del 50 al 75% de los pacientes tratados. Otras manifestaciones incluyen dolor abdominal, tenesmo y menos común rectorragia. Esta lesión aguda generalmente es autolimitada. La exploración sigmoidoscópica revela mucosa rectal inflamada, edematosa y friable. Si se requiere, el tratamiento es sintomático con medicamentos como loperamida. Los cambios patológicos en la lesión aguda son usualmente limitados a la mucosa. Estos

incluyen disminución de la tasa mitótica epitelial con atrofia mucosa, además de infiltrado inflamatorio en la lámina propia con abscesos crípticos ocasionales. Estos cambios son reversibles una vez que la actividad antimitótica de la radiación ionizante ha concluido (7) Tabla 1.

Los cambios histopatológicos en la lesión crónica son anomalías vasculares que incluyen distorsión focal y destrucción de pequeñas arterias y arteriolas, además de fibrosis de la íntima. También se presentan vasos telangiectásicos que constituyen la fuente de sangrado junto con la ulceración. Esta lesión microvascular crónica lleva a cambios isquémicos secundarios que incluyen fibrosis submucosa, distorsión de criptas y ulceración mucosa focal (7) Tabla 1.

TABLA 1. DIFERENCIAS ENTRE PROCTITIS AGUDA Y CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN (7).

	PROCTITIS AGUDA POR RADIACIÓN	PROCTITIS CRÓNICA POR RADIACIÓN
PRESENTACIÓN	Durante el tratamiento	Promedio 8-13 m después del Tx
SÍNTOMAS	Diarrea Urgencia Dolor Sangrado (ocasional)	Sangrado Descarga mucosa Urgencia Diarrea Dolor Estreñimiento (por estenosis)
HISTORIA NATURAL	Resolución espontánea en días o semanas	Incierta Casos leves : resolución lenta Casos severos : sin resolución
PATOLOGÍA	Depleción de células epiteliales superficiales	Vasculitis obliterante Vasculopatía de pequeños vasos con cambios isquémicos secundarios.
TRATAMIENTO	Sintomático (e.g. Loperamida)	Médico Formalina Tópica Coagulación Argón Plasma Laserterapia Cirugía

Cuando la radioterapia es intracavitaria la mayor lesión se encuentra en cara anterior de recto entre 4-8 cm de margen anal, mientras que cuando la radioterapia es

externa el sitio de lesión es discretamente más alto cerca de la unión rectosigmoidea (2).

Las complicaciones de la proctitis crónica tales como obstrucción por estenosis, formación de fístulas hacia vejiga, uretra o vagina y perforación son raras y oscilan de 3-4.3% del total de pacientes radiados (1).

En el estudio de los pacientes con proctopatía por radiación se debe realizar una investigación meticulosa para identificar el sitio y la extensión de la lesión, y hacer el diagnóstico diferencial entre recurrencia del tumor y lesión por radiación (2), esto se logra mediante la realización de colonoscopia completa con toma de biopsia rectal, estudios contrastados en caso de sospecha de fístula, así como estudios de extensión de la neoplasia primaria como radiografía de tórax, tomografía abdominopélvica con doble contraste etc.

Se han desarrollado múltiples intentos por estratificar el grado de lesión rectal inducido por radiación de acuerdo a 2 criterios principales, clínico y endoscópico. Las clasificaciones basadas en parámetros clínicos son 4 y son las siguientes:

En 1991 Kochhar utilizó 3 parámetros clínicos para clasificar el grado de severidad de proctitis inducida por radiación en 3 grupos (8) Tabla 2.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE KOCHHAR DE SEVERIDAD DE PROCTITIS INDUCIDA POR RADIACION.

Síntomas / Puntos	0	1	2	3
Diarrea (# evacuaciones al día)		1 a 3	4 a 6	más de 6
Rectorragia	Nula	Leve	Severo (requiere transfusión)	
Tenesmo Rectal	Ausente	Leve (no requiere medicamento)	Severo (requiere medicamento)	
Grado I	0-2 puntos			
Grado II	3-4 puntos			
Grado III	5 puntos o más			

En 1997 Nicholas A Talley (9) desarrolló un sistema de parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos que utilizó para un estudio en el que evaluó la respuesta a tratamiento con ácidos grasos Tabla 3.

TABLA 3. ESCALA DE SEVERIDAD DE PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN DE TALLEY.

	PUNTOS	0	1	2
SÍNTOMAS	Urgencia	Nula	Leve (5-20 min)	Moderada/Severa (menos 5 min)
	Rectorragia #/semana	0	1 a 4	Más de 4
	Cantidad de sangre	Nula	Trazas	Obvia
	Diarrea (días a la sem)	0	1	Más de 1
	Número de evacuaciones/día	0-1	2-3	Más de 3
	Dolor rectal	Nulo	Presente	
ENDOSCOPIA	Eritema	Nulo	Leve	Moderado
	Granularidad/Edema	Nulo	Leve	Moderado
	Telangiectasias	Nulas	Escasas	Abundantes
	Ulceras	Nulas	Presentes	
HISTOLOGÍA	Grado Histológico	Normal	Anormal	

En 1999 Kochhar (10) clasificó la severidad de la Rectorragia por proctitis inducida por radiación en 5 grupos de a cuerdo a su frecuencia, durante un estudio de evaluación de respuesta al tratamiento con sucralfato Tabla 4.

TABLA 4. SEVERIDAD DE RECTORRAGIA POR PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACION SEGÚN KOCHHAR.

GRADO	NÚMERO EPISODIOS DE RECTORRAGIA POR SEMANA
SEVERO	Más de 15
MODERADO	8 a 14
LEVE	2 a 7
INSIGNIFICANTE	1
NULO	0

El Grupo de Radioterapia Oncológica y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer crearon la escala SOMA (Subjective, Objective, Management), que son un medio de valoración simplificado y reproducible de los efectos agudos y crónicos de la toxicidad radiológica (2) Tabla 5.

TABLA 5. ESCALA DE SOMA PARA TOXICIDAD RADIOLOGICA

Cuadro 50-1. Escala SOMA* correspondiente al recto

	Grado 1†	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Según parámetros subjetivos				
Defecación imperiosa	Ocasional	Intermitente	Persistente	Rebelde
Pérdida mucosa	Ocasional	Intermitente	Persistente	Rebelde
Incontinencia	Ocasional	Intermitente	Persistente	Rebelde
Frecuencia de las evacuaciones	2 a 4/día	4 a 8/día	>8/día	Diarrea no controlada
Dolor	Ocasional/mínimo	Intermitente/tolerable	Persistente/intenso	Rebelde/muy intenso
Según parámetros objetivos				
Hemorragia	Oculta	Ocasional >2 semana	Persistente/diaria	Intensa
Ulceración	Superficial ≤1 cm	Superficial ≤1 cm	Úlcera profunda	Perforación, fístulas
Estenosis	>2/3 del diámetro normal con dilatación	1/3 a 2/3 del diámetro normal con dilatación	<1/3 del diámetro normal	Obstrucción completa
Según el tratamiento				
Frecuencia de las evacuaciones	Ocasional ≤2 antidiarreicos/semana	Regular >2 antidiarreicos/semana	Múltiple >2 antidiarreicos/día	I. Qx/colostomía permanente
Dolor	Ocasional, no opiáceos	Regular, no opiáceos	Regular, opiáceos	I. Qx
Hemorragia	Ablandadores fecales, hierro	Transfusiones ocasionales	Transfusiones frecuentes	I. Qx/colostomía permanente
Ulceraciones	Modificación de la dieta/ablandadores fecales	Esteroides ocasionalmente	Esteroides en enema, oxígeno hiperbárico	I. Qx/colostomía permanente
Estenosis	Modificación de la dieta	Dilatación ocasional	Dilatación habitual	I. Qx colostomía permanente
Incontinencia	Uso ocasional de pañales	Uso intermitente de pañales	Uso persistente de pañales	I. Qx/colostomía permanente

Las clasificaciones de acuerdo a parámetros endoscópicos incluyen 4 y son las siguientes :

Barrientos en 1978 desarrolló una clasificación en 4 grados (2) Tabla 6.

TABLA 6. CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE BARRIENTOS DE PROCTITIS INDUCIDA POR RADIACION

GRADO I	Mucosa edematosa, hiperhémica y con úlceras microscópicas
GRADO II	Úlceras superficiales
GRADO III	Úlcera crateriforme producida por la confluencia de varias úlceras pequeñas; por lo general se localiza en la línea media anterior de la porción inferior del recto.
GRADOIV	Presencia de complicaciones como estenosis y fístula rectovaginal

En 1983 Gilinsky clasificó las lesiones rectales endoscópicamente en 3 grupos (8) Tabla 7.

TABLA 7. CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE GILINSKY DE PROCTITIS INDUCIDA POR RADIACION

GRADO I O LEVE	Eritema, Telangiectasia, Palidez, Edema.
GRADO II O MODERADA	Grado I más Friabilidad.
GRADO III O SEVERA	Ulceración o Necrosis.

En 1995 Ogino-Kitamura publicaron una clasificación de de 4 grados para proctitis inducida por radiación (11) Tabla 8.

TABLA 8. CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE OGINO-KITAMURA DE PROCTITIS INDUCIDA POR RADIACION

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	Normal
1	Menos de 20 lesiones discretas, sin sangrado
2	Más de 20 lesiones discretas, sangrado reciente o al contacto
3	Lesiones confluentes, sangrado activo, mucosa friable
4	Ulceras isquémicas, estenosis o fístula

Como en otras entidades, la prevención es mejor que los intentos de curar el padecimiento. Algunos agentes quimiopreventivos como la clorpromazina oral o rectal ha intentado disminuir la incidencia de proctitis aguda y crónica con resultados no concluyentes (4). Otro grupo de agentes radioprotectores bajo investigación incluyen sustancias recolectoras de radicales libres e incluyen compuestos como Glutathione y WR 271 con resultados aún pendientes (5).

El tratamiento médico es sintomático y de apoyo. Por lo general, consiste en medidas dietéticas (dieta baja en grasa, sin lactosa y con residuo), agentes que retrasan el tránsito, antidiarreicos (loperamida, difenoxilato con atropina, colestiramina, caolína-pectina y octreótide), agentes formadores de bolo, reposición de vitaminas y hierro y, en su caso transfusión sanguínea (2).

Los medicamentos derivados de ácido aminosalicílico (como la sulfasalazina y mesalazina), corticoesteroides y el ácido traxenámico administrados ya sea oral o vía rectal, han mostrado resultados desalentadores en el tratamiento de la proctitis postradiación (1,4,7,9,11,12).

Los ácidos grasos de cadena corta son la principal fuente de energía de los colonocitos y su uso tópico en enemas como tratamiento de la proctitis inducida por radiación se ha fundamentado en que el aporte de suficiente de sustrato puede prevenir hipoplasia mucosa y la progresión de los cambios inflamatorios crónicos. Sin embargo los estudios realizados hasta el momento no han demostrado diferencias cuando se comparan con placebo (1,4,7,9).

El sucralfato, un disacárido sulfatado desarrollado inicialmente para úlcera péptica, se cree que reduce la lesión microvascular y promueve la angiogénesis a través del factor de crecimiento de los fibroblastos de la mucosa. El sucralfato ha demostrado ser útil en el tratamiento de mucositis inducida por radiación, enteritis y vaginitis (1,10). Usado inicialmente por vía oral (13,14) para el manejo de la proctitis inducida por

radiación y posteriormente en enemas (8,10) , el sucralfato ha mostrado respuestas satisfactorias de 76.9 a 92.3% cuando se administra en alícuotas de 20 ml en solución al 10% dos veces al día (total de 4 gramos al día) por períodos de 4 a 16 semanas (10). En general, los efectos adversos del sucralfato son pocos y de poca relevancia clínica, sin embargo se ha reportado estreñimiento en 2%, sequedad de boca en 1%, diarrea, náuseas, prurito y mareo, entre otros.

Otra terapia promisorias es el uso de oxígeno hiperbárico. Debido a que existe un componente isquémico significativo que resulta en neovascularización inestable que causa sangrado, se piensa que las presiones elevadas de oxígeno pueden contrarrestar este efecto y permitir que las telangiectasias maduren. Múltiples series pequeñas han mostrado mejoría en un 65% de los pacientes con proctitis severa, pero pueden recurrir. A pesar de que el tratamiento no es invasivo, se requieren hasta 90 sesiones para ser efectivo. Esto requiere de varios meses y de infraestructura y por tanto mayores costos (1,4,7).

El uso de Formaldehído fue iniciado por Brown en 1969, como tratamiento de la cistitis hemorrágica inducida por radiación a una concentración de 10% . Se ha usado en el manejo de la proctitis inducida por radiación a concentraciones que oscilan entre 3.6% y 4% (15). La seguridad farmacológica de su uso está justificada con los trabajos de Myers (15,22) en los que concluye aplicaciones óptimas de solución al 4% por intervalos de 60 segundos. Los estudios reportados han variado en cuanto a la forma de administrar la solución de formaldehído al 4%, ya sea mediante instilación directa con cantidades de 80 a 500ml, por periodos totales que van de 30 segundos hasta 15 minutos, con respuestas que van de 66.6% hasta 90%, con morbilidad severa (sepsis, necrosis rectosigmoidea, fístula rectovaginal) de hasta 20% con esta técnica de aplicación (11,16,17).

Sin embargo su uso mediante la aplicación con gasas impregnadas mejoran el control del área por tratar y por tanto han demostrado mayor seguridad por menor morbilidad asociada, con tasas de respuesta de 74% al 100%, con morbilidad moderada (dolor, tenesmo, estenosis) de 0 a 14.2% (18,19,20,21).

El electrocauterio usado endoscópicamente ofrece múltiples formas de diatermia para control de sangrado por proctitis inducida por radiación. La diatermia bipolar pasa entre dos electrodos colocados a través del punto de sangrado y usando el tejido como conductor, mostrando respuestas de 67 a 75% en un promedio de 4 sesiones (1,4).

La coagulación con plasma de argón es una forma de electrocauterio donde no hay contacto físico entre electrodo y paciente. El paciente hace tierra con una placa de diatermia tradicional y un arco de corriente se conduce del electrodo situado en la punta del catéter al tejido a través de un pequeño espacio usando gas de argón para completar el circuito. Los estudios reportados son series pequeñas que han mostrado un excelente control del sangrado en más del 75% de los pacientes, sin embargo se requiere 2-3 sesiones de tratamiento y la morbilidad incluye urgencia, descarga mucosa y diarrea (1,4,7).

Muchas de las promesas del tratamiento con Láser han sido superadas por la coagulación con plasma de argón, debido a que el equipo es mucho más accesible y tiene menos complicaciones. El equipo de Láser cuesta cerca de 10 veces más y requiere medidas de seguridad especiales, en especial la protección de los ojos del

personal. El tratamiento se basa generalmente en el uso de Láser Nd:YAG endoscópicamente para coagular las angiectasias. Las series publicadas reportan beneficios consistentes en disminución del sangrado en 87% de los pacientes, requiriendo generalmente 2-3 sesiones. La profundidad de la quemadura no se controla tan adecuadamente como con la coagulación con plasma de argón. La ulceración es la secuela más común observada con este tratamiento y se considera de 8% (1,4,7).

La Cirugía cada vez se considera menos debido a los mejores resultados obtenidos con la serie de tratamientos descritos, sin embargo existen ciertas indicaciones para procedimiento quirúrgico (4):

1. Falla de tratamiento con las opciones descritas
2. Complicaciones sépticas como perforación, absceso o fístula.
3. Obstrucción causada por estenosis.

Estas indicaciones deben ser valoradas con el estado general del paciente, considerando enfermedad metastásica del tumor primario, comorbilidad médica, presencia de lesión intestinal por radiación.

OBJETIVO

Determinar la morbilidad, la respuesta clínica y endoscópica a dos tratamientos: sucralfato o formaldehído en pacientes con proctitis crónica inducida por radiación.

MATERIAL Y MÉTODOS

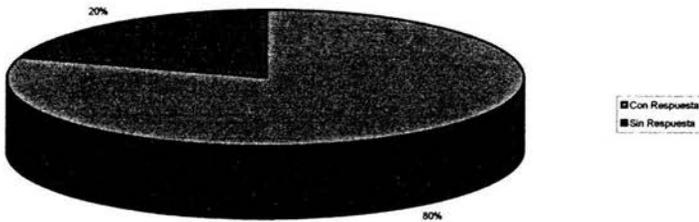
Diseño: Prospectivo, Experimental, Longitudinal, Comparativo, Abierto.

El estudio se realizó de octubre de 2003 a Julio de 2004 en el Departamento de Coloproctología del Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, en pacientes con diagnóstico de proctitis crónica inducida por radiación refractaria a tratamiento con mesalazina. Una vez de haberse obtenido consentimiento de ingreso al estudio, se le realizó interrogatorio directo, exploración física completa incluyendo rectosigmoidoscopia rígida, se practicaron exámenes paraclínicos que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de coagulación, se realizó rectosigmoidoscopia flexible con toma de biopsia rectal que confirmó histológicamente la patología en estudio y que permitió excluir actividad tumoral. Se aplicó la escala de severidad de parámetros clínicos y endoscópicos de proctitis crónica inducida por radiación descrita por Talley y se estableció la puntuación inicial. Se asignó en forma aleatoria a uno de los 2 grupos: con sucralfato (Grupo 1) o formaldehído (Grupo 2), el tratamiento con sucralfato consistió en la aplicación de 20 ml de sucralfato al 10% vía rectal 2 veces al día durante 8 semanas, El formaldehído se aplicó vía rectal de 10-20 ml de solución al 4% mediante gasas impregnadas, durante periodos de 60 segundos, a través de un rectosigmoidoscopio rígido, al menos en 1 ocasión. Se evaluó la severidad de la proctitis postradiación a las 2, 4 y 8 semanas de haber iniciado alguno de los tratamientos. Se realizó interrogatorio y exploración física que permitieron identificar datos de morbilidad asociada a alguno de los tratamientos en los mismos días de seguimiento. Se consideró como respuesta clínica al tratamiento si existió disminución de al menos 3 puntos de la escala clínica de severidad de proctitis crónica inducida por radiación descrita por Talley durante los días establecidos como seguimiento comparados con la puntuación inicial. Se consideró como buena respuesta endoscópica cuando se disminuyó al menos 3 puntos de la escala endoscópica de severidad de proctitis crónica inducida por radiación descrita por Talley durante los días establecidos como seguimiento comparados con la puntuación inicial. Del expediente clínico además se registró edad, diagnóstico oncológico, etapa de la neoplasia en base a FIGO, periodo de tiempo transcurrido entre el término de la radioterapia y la inclusión al estudio. Se aplicó estadística descriptiva para el manejo de los resultados.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre octubre de 2003 y julio de 2004 se recibieron en el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza un promedio de 4 casos nuevos mensuales de proctitis crónica inducida por radiación, haciendo un total de 40, de los cuales solo 8 (20%) no presentaron mejoría con el tratamiento con mesalazina dosis máxima de 500 mg rectal cada 8 horas, por un mínimo de 4 semanas. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Respuesta a Tratamiento con mesalazina en pacientes con proctitis crónica inducida por radiación



Los 8 (n) pacientes se incluyeron en el estudio, 4 (50%) se asignaron al tratamiento con sucralfato (Grupo 1) y 4 (50%) al tratamiento con formadehído (Grupo 2). Las características clínicas en ambos grupos fueron equivalentes (edad, diagnóstico oncológico, etapificación de la neoplasia que motivó la radioterapia y el tiempo promedio entre el término de la radioterapia y la inclusión al estudio). Tabla 8.

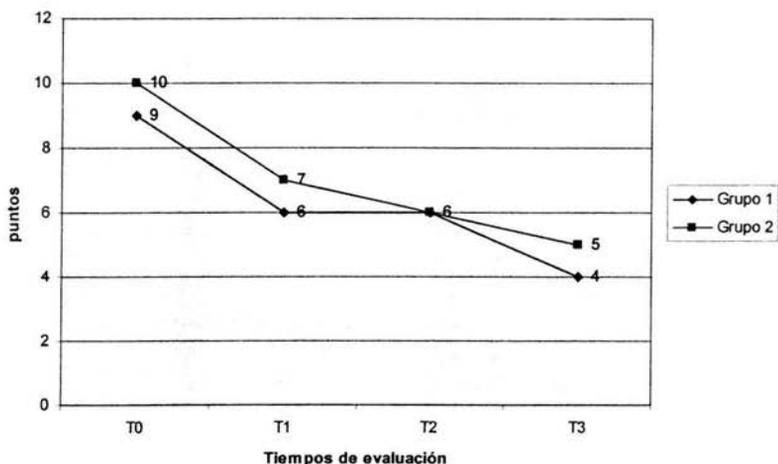
Tabla 8. Características clínicas de ambos grupos

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	GRUPO 1	GRUPO 2
Edad (años)	63.75	57
Diagnóstico oncológico	Carcinoma cervicouterino	Carcinoma cervicouterino
Etapificación según FIGO	IIB 1 IIIA 2 IIIB 1	IIIA 3 IIIB 1
Periodo de Tiempo entre término de radioterapia e inclusión al estudio (meses)	33	27.4

En la evaluación de la respuesta clínica en el grupo 1 (sucralfato) las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 9 puntos, a las 2 semanas (T1) 6 puntos, a las 4 semanas (T2) 6 puntos y a las 8 semanas (T3) 4 puntos (Gráfica 2).

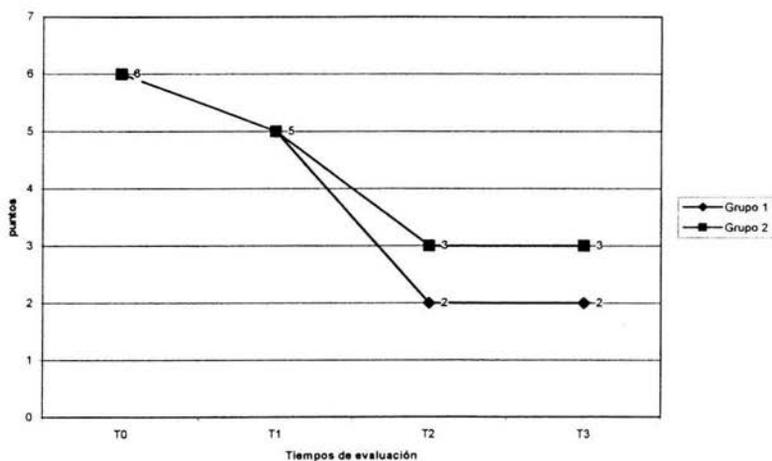
En la evaluación de la respuesta clínica en el grupo 2 (formaldehído) las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 10 puntos, a las 2 semanas (T1) 7 puntos, a las 4 semanas (T2) 6 puntos y a las 8 semanas (T3) 5 puntos (Gráfica 2).

Gráfica 2. Respuesta clínica de ambos tratamientos evaluada con la escala de Talley



En la evaluación de la respuesta endoscópica en el grupo 1 (sucralfato) las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 6 puntos, a las 2 semanas (T1) 5 puntos, a las 4 semanas (T2) 2 puntos y a las 8 semanas (T3) 2 puntos (Gráfica 3). En la evaluación de la respuesta endoscópica en el grupo 2 (formaldehído) las puntuaciones promedio fueron al inicio (T0) 6 puntos, a las 2 semanas (T1) 5 puntos, a las 4 semanas (T2) 3 puntos y a las 8 semanas (T3) 3 puntos (Gráfica 3).

Gráfica 3. Respuesta endoscópica de ambos tratamientos evaluada con la escala de Talley



En el grupo 2, se realizaron 2 aplicaciones de formaldehído al 4% en el 50% (2) de los pacientes y 3 aplicaciones en el restante 50% (2).

En relación a la morbilidad, no se reportaron efectos adversos asociados al tratamiento con sucralfato (Grupo 1). Sin embargo 3 del grupo 2 presentaron dolor anal intenso durante 3 días posteriores a la aplicación de formaldehído (Gráfica 4).

Gráfica 4. Morbilidad General.



DISCUSIÓN

En México, la mesalazina sigue constituyendo la primera línea de tratamiento para la proctitis crónica inducida por radiación, a pesar de las bajas tasas de respuesta reportadas en la bibliografía internacional. En el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza se encontró respuesta satisfactoria en un 80% de los pacientes con mesalazina rectal a dosis máxima de 500 mg cada 8 hrs. El restante 20% se incluyó en esta serie para evaluar 2 tratamientos alternativos disponibles en nuestro medio. Se obtuvo respuesta clínica (disminución de al menos 3 puntos) en ambos grupos con una disminución máxima promedio de 5 puntos de la escala de Talley, obtenida a la semana 8.

Igualmente se obtuvo respuesta endoscópica (disminución de al menos 3 puntos) en ambos grupos. Para el grupo 1 se obtuvo a partir de la 4 semana de evaluación y la disminución máxima fue de 4 puntos. Para el Grupo 2 se obtuvo a partir de la semana 4 y la disminución máxima fue de 3 puntos.

El tratamiento con sucralfato al 10% en esta serie no mostró morbilidad alguna, siendo una medida terapéutica segura, lo que se confirma con lo descrito en la bibliografía internacional. En contraparte, el tratamiento con formaldehído al 4% tuvo una morbilidad específica de 75% caracterizada por dolor anal intenso de al menos 3 días de duración. No se reportaron complicaciones mayores como necrosis o fístula rectovaginales que son frecuentemente referidas en la bibliografía internacional, probablemente por la aplicación del formaldehído durante menor tiempo y de una forma más controlada.

Los principales inconvenientes de esta serie son el pequeño número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento, que limitan realizar generalizaciones pronósticas para ambos tratamientos, sin embargo, vale la pena resaltar la respuesta inicial obtenida en el 100% de los casos con una morbilidad relativamente baja.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

La mesalazina constituye en nuestro medio la primera línea de tratamiento para la proctitis crónica inducida por radiación.

El tratamiento con sucralfato en enemas al 10% en pacientes con proctitis crónica inducida por radiación refractaria a mesalazina, produce respuestas clínicas y endoscópicas iniciales satisfactorias sin morbilidad asociada.

El tratamiento con formaldehído al 4% en aplicaciones controladas en pacientes con proctitis crónica inducida por radiación refractaria a mesalazina, produce respuestas clínicas y endoscópicas iniciales satisfactorias, con una morbilidad asociada alta, constituida fundamentalmente por dolor anal intenso.

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO "EVALUACION DE DOS TRATAMIENTOS DE PROCTITIS CRONICA INDUCIDA POR RADIACION : SUCRALFATO Y FORMALDEHIDO"

Lo invitamos a que participe en un proyecto de investigación en el que se pretende identificar ventajas y desventajas de 2 tratamientos para la Proctitis crónica inducida por radiación. Usted reúne las características necesarias para ingresar a dicho estudio.

Si usted decide participar, se le practicará Historia clínica, exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea de 3 elementos, pruebas de coagulación como TP y TPT, colonoscopia con biopsia rectal, y finalmente se le asignará a uno de los dos tratamientos con sucralfato o con formaldehído. Ambos tratamientos son de aplicación vía rectal. Para evaluar los resultados del tratamiento se le hará un interrogatorio y exploración física completa incluyendo rectosigmoidoscopia rígida al inicio y a las semanas 2,8 y 16 del tratamiento.

Los efectos adversos o complicaciones de los tratamientos utilizados son estreñimiento, prurito, náuseas, dolor anorrectal, fístula rectovaginal y necrosis de recto. Existen otros tratamientos de reciente uso como la coagulación con plasma de argón y el oxígeno hiperbárico que pueden ofrecer algún beneficio en su enfermedad, sin embargo, éstos no están disponibles en nuestra Institución. Si usted sufre algún daño como consecuencia de los procedimientos de investigación, el daño será tratado.

Cualquier información que obtengamos sobre usted será confidencial. Si publicamos los resultados de la investigación en una revista científica o libro, no lo identificaremos en manera alguna. La coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social también podrá ver sus datos si lo considera necesario. Su decisión de participar en la investigación debe ser voluntaria. Tiene la libertad de decidir no participar en la investigación o dejar de participar en cualquier momento en que usted lo decida. Si usted elige no participar o dejar de participar en cualquier momento, su decisión no determinará la atención que le ofrezca el Instituto Mexicano del Seguro Social. Si usted tiene alguna pregunta en este momento, por favor siéntase con la libertad de preguntar. Si usted tiene, más tarde, otras preguntas o desea reportar algún problema que esté relacionado con este proyecto, puede llamar al Dr Martín Vega de Jesús marcando el número 53-41-01-93 (domicilio) o al 044-55-54-56-07-60 (celular). El comité que aprueba y supervisa la investigación con seres humanos está dispuesto a contestar cualquier pregunta que usted tenga con relación a su participación y a sus derechos como participante.

SU FIRMA INDICA QUE USTED HA ELEGIDO PARTICIPAR EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACION Y QUE USTED ENTIENDE LA INFORMACION QUE SE LE HA DADO Y SE LE HA EXPLICADO.

_____	_____	_____
Fecha y hora	Nombre y firma del paciente	Nombre y firma testigo.
_____	_____	_____
Dr Marco Antonio Pulido Muñoz		Dr Martín Vega De Jesús
Investigador Principal		Investigador Ayudante

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE	
CÉDULA	
EDAD	
DX ONCOLOGICO	
ETAPIFICACION TNM	
FECHA DE ULTIMA SESIO DE RT	
FECHA DE INGRESO PROTOCOLO	
FECHAS DE EVALUACIÓN SUBSECUENTE SEMANAS 2,4 Y 8	

TRATAMIENTO ASIGNADO SUCRALFATO

ESCALA DE SEVERIDAD DE PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN DE TALLEY.

	PUNTOS	0	1	2
SÍNTOMAS	Urgencia	Nula	Leve (5-20 min)	Moderada/Severa (menos 5 min)
	Rectorragia #/semana	0	1 a 4	Más de 4
	Cantidad de sangre	Nula	Trazas	Obvia
	Diarrea (días a la sem)	0	1	Más de 1
	Número de evacuaciones/día	0-1	2-3	Más de 3
	Dolor rectal	Nulo	Presente	
ENDOSCOPIA	Eritema	Nulo	Leve	Moderado
	Granularidad/Edema	Nulo	Leve	Moderado
	Telangiectasias	Nulas	Escasas	Abundantes
	Ulceras	Nulas	Presentes	

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

FECHA SECUENCIAL	FECHA	PUNTAJE ESCALA CLINICA	PUNTAJE ESCALA ENDOSCÓPICA
A SU INGRESO			
SEMANA 2			
SEMANA 4			
SEMANA 8			

MORBILIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON SUCRALFATO

	Si	No
Estreñimiento	1	2
Náuseas	3	4
Prurito	5	6
Otras, especificar...		

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE	
CÉDULA	
EDAD	
DX ONCOLOGICO	
ETAPIFICACION TNM	
FECHA DE ULTIMA SESIO DE RT	
FECHA DE INGRESO PROTOCOLO	
FECHAS DE EVALUACIÓN SUBSECUENTE SEMANAS 2,4 Y 8	

TRATAMIENTO ASIGNADO FORMALDEHÍDO

ESCALA DE SEVERIDAD DE PROCTITIS CRÓNICA INDUCIDA POR RADIACIÓN DE TALLEY.

	PUNTOS	0	1	2
SÍNTOMAS	Urgencia	Nula	Leve (5-20 min)	Moderada/Severa (menos 5 min)
	Rectorragia #/semana	0	1 a 4	Más de 4
	Cantidad de sangre	Nula	Trazas	Obvia
	Diarrea (días a la sem)	0	1	Más de 1
	Número de evacuaciones/día	0-1	2-3	Más de 3
	Dolor rectal	Nulo	Presente	
ENDOSCOPIA	Eritema	Nulo	Leve	Moderado
	Granularidad/Edema	Nulo	Leve	Moderado
	Telangiectasias	Nulas	Escasas	Abundantes
	Ulceras	Nulas	Presentes	

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

FECHA SECUENCIAL A SU INGRESO	FECHA	PUNTAJE ESCALA CLINICA	PUNTAJE ESCALA ENDOSCÓPICA
SEMANA 2			
SEMANA 4			
SEMANA 8			

MORBILIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON FORMALDEHÍDO

	Si	No
Dolor anorrectal intenso	1	2
Necrosis recto o sigmoides	3	4
Fístula Rectovaginal	5	6
Otros, especificar		

BIBLIOGRAFÍA

1. Hayne D, Vaizey C, Boulos P. Anorectal injury following pelvic radiotherapy. *Br J Surg* 2001; 88(8) 1037-48.
2. Takahashi T. Colon, Recto y Ano Enfermedades médico-quirúrgicas. 1ª edición. México. Editores de Textos Mexicanos. 2003. 357-62.
3. Feldman M, Sleisenger M, Scharschmidt B, Klein S. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas Tomo 2. 6a edición. Estados Unidos América. Editorial Médica Panamericana. 2000. 1821-33.
4. Johnston M, Robertson G, Frizelle F. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: A Review. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(2): 247-59.
5. Mazier P, Luchtefeld M, Levien D, Senagore A. Surgery of the colon, rectum and anus. 1a edición. Estados Unidos de América. Saunders Company. 1995: 670-77.
6. Corman M. Colon and Rectal Surgery. 4a edición. Estados Unidos de América. J.B. Lippincott Company.
7. Tagkalidis P, Tjandra J. Chronic radiation Proctitis. *ANZ J Surg* 2001; 71(4) 230-37.
8. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma S, 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* 1991; 36(1): 103-107.
9. 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* 1997; 40(9): 1046-50.
10. Kochhar R, Sriram P, Sharma S, Goel R, Patel F. Natural History of Late Radiation Proctosigmoiditis Treated with Topical Sucralfate Suspension. *Dig Dis Sci* 1999; 44(5): 973-78.
11. Luna P, Rodríguez S. Formalin Instillation for Refractory Radiation-Induced Hemorrhagic Proctitis. *J Surg Oncol* 2002; 80: 41-44.
12. Babb R. Radiation Proctitis: A Review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(7): 1309-11.
13. 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* 1998; 93(9): 1593-95.
14. Stockdale A, Biswas A. Long-term control of radiation Proctitis following treatment with sucralfate enemas. *Br J Surg* 1997; 84: 377-79.
15. Myers J, Mall J, Doolas A, Jakate S, Saclarides T. Absorption Kinetics of Rectal formalin Instillation. *World J Surg* 1997; 21(8): 886-89.

16. Counter S, Froese D, Hart M. Prospective Evaluation of Formalin Therapy for Radiation Proctitis. *Am J Surg* 1999; 177(5): 396-98.
17. Saclarides T, Donald K, James L, Doolas A. Formalin Instillation for Refractory Radiation-Induced Hemorrhagic Proctitis : Report of 16 Patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(2): 196-199.
18. Coyoli O, Alvarado R, Corona A, Pacheco M. Tratamiento de la rectorragia secundaria a proctitis postradiación con formalina al 4%. *Ginec Obst Mex* 1999; 67: 341-45.
19. Roche B, Chautems R, Marti M. Application of Formaldehyde for Treatment of Hemorrhagic Radiation-Induced Proctitis. *World J Surg* 1996; 20(8): 1092-95.
20. Seow-Choen F, Goh H, Eu K, Ho Y, Tay S. A Simple and Effective Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis Using Formalin. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(2): 135-38.
21. Chapius P, Dent O, Bokey E, Galt E, Zelas P, Nicholls M, et al. The Development of a Treatment Protocol For Patients With Chronic Radiation-Induced Rectal Bleeding. *ANZ J Surg* 1996; 66(10): 680-85.
22. Myers J, Hollinger E, Mall J, Jakate S, Doolas A, Saclarides T. Mechanical, Histologic, and Biochemical Effects of Canine Rectal Formalin Instillation. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(2): 153-58.