

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

**FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA
CISTITIS HEMORRAGICA POST-
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON
CANCER CERVICOUTERINO IIa-IIIb**

291057

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. CARLOS MANUEL ORTIZ MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. MIGUEL ANGEL JIMENEZ RIOS
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



MEXICO, D. F.

2001



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLOGICA**

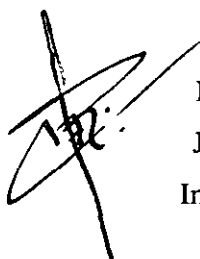
***FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA CISTITIS HEMORRAGICA POST-
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO IIa-
IIIb***

TESIS QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

Dr. Carlos Manuel Ortiz Mendoza



Director de Tesis:

Dr. Miguel Angel Jiménez Ríos.
Jefe del Servicio de Urología del
Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, profesora Elvia María del Carmen Mendoza Zavalza, por su cariño, confianza, apoyo incondicional, y por haberme inculcado el hábito de la lectura.

A mi abuelita Manuelita, profesora Manuela Zavalza del Valle (in memoriam), por enseñarme que el deber es primero que el placer.

A mi abuelito Leandro, ingeniero Leandro Eusebio Mendoza Vargas (in memoriam), por haber sido un ejemplo vivo de la capacidad para superar las adversidades.

A mi tía “China”, profesora Leonor Martínez Zavalza (in memoriam), por haberme enseñado que la vida debe disfrutarse en todo momento.

A mi papá, Carlos Miguel Ortiz Salcedo (in memoriam), por haber sido el motivo para dedicarme a la medicina y en particular a la oncología.

A mi esposa, Carmen Garibay Angel, por ser un apoyo fundamental para la realización de este trabajo, y por ser mi felicidad.

A los Cirujanos Urólogos del Instituto Nacional de Cancerología, Dr. Miguel Angel Jiménez Ríos, Dr. Pedro Martínez Cervera y Dr. Marco Antonio Aragón Castro, por su apoyo y confianza para la realización de este trabajo.

A la Dra. Laura Suchil Bernal por su invaluable apoyo en la realización de este trabajo.

A nuestros pacientes, motivo de nuestra existencia profesional y razón de este trabajo.

INDICE

INDICE	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	4
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	22
PROPUESTAS	23
REFERENCIAS	25

RESUMEN

Antecedentes. La cistitis hemorrágica es una complicación poco frecuente después del tratamiento con radioterapia para las neoplasias pélvicas.

Objetivo. Determinar la frecuencia, severidad, tiempo promedio de aparición, infecciones de vías urinarias asociadas, relación a diabetes mellitus e hipertensión arterial (DM-HA) áreas vesicales afectadas y efectividad del tratamiento administrado para la cistitis hemorrágica post-radioterapia (CHPR) en pacientes con cáncer cervicouterino (CACU).

Material y método. Estudio retrospectivo y descriptivo. Se analizaron los expedientes de pacientes con CACU en estadios clínicos IIa al IIIb tratados con radioterapia (Rt) en el Instituto Nacional de Cancerología (México) de enero de 1995 a diciembre de 1998, con un seguimiento mayor a 1 año. La severidad de la CHPR se evaluó de acuerdo a los criterios de complicaciones vesicales tardías estipulados por la RTOG.

Resultados. Cuatrocientos veinte casos se evaluaron, de los que 60 (14.28%) presentaron CHPR que ocurrió a los 21.6 meses en promedio; 52 casos (12.38%) fueron G II y 8 (1.9%) G III. El 80% (40/50) de los urocultivos fueron negativos. En el 50% de los casos (14/28) la vejiga en su totalidad tuvo lesiones características inducidas por la Rt. Cuarenta y cuatro casos (todos G II) fueron manejados en forma conservadora con buenos resultados, y 16 (8 G II y 8 G III) requirieron de irrigación vesical con dimetil-sulfóxido (DMSO) con una efectividad del 75% (12/16). El 50% de los casos G III presentaron DM-HA.

Conclusiones. La frecuencia de CHPR G III es similar a lo reportado en la literatura. La efectividad del DMSO es equivalente a otros tratamientos descritos para tratar a la CHPR. Finalmente, la DM-HAS son frecuentes en pacientes con CHPR G III.

Palabras clave. Cáncer cervicouterino. Cistitis hemorrágica. Diabetes mellitus. Dimetil-sulfóxido. Hipertensión arterial. Radioterapia.

ABSTRACT

Background. Hemorrhagic cystitis (CHPR) is an infrequent complication after pelvic radiotherapy.

Objective. To determine the frequency, severity, time average of appearance, infections of lower urinary tract associates, relation to diabetes mellitus and arterial hypertension (DM-HA), bladder areas affected and effectiveness of the treatment administered for the CHPR in patients with cancer of the cervix (CACU).

Material and method. Retrospective and descriptive study. The files of patients with CACU in clinical stages IIa to the IIIb treated with radiotherapy were analyzed in the Instituto Nacional de Cancerología (México) between January 1995 to December 1998, with a follow up greater to 1 year. The severity of the CHPR was evaluated according to the criteria of delayed bladder complications stipulated by the RTOG.

Results. Four hundred twenty cases were evaluated, of which 60 (14.28%) presented CHPR that happened to the 21.6 months in average; 52 cases (12.38%) were G II and 8 (1.9%) G III. Eighty percent (40/50) of the cultures of urine were negative. Fifty percent of the cases (14/28) bladder in its totality had characteristic injuries induced by Rt. Forty and four cases (all G II) were handled in conservative form with good results, and 16 (8 G II and 8 G III) required bladder irrigation of dimetil-sulfoxide (DMSO) with an effectiveness of 75% (12/16). Fifty percent of cases G III presented DM-HA.

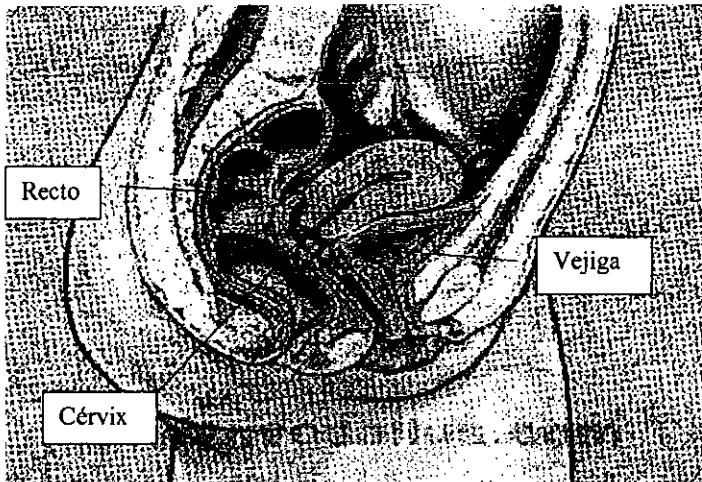
Conclusions. The frequency of CHPR G III is similar to the reported in literature. The effectiveness of the DMSO is equivalent to other treatments described for to the CHPR, the DM-HAS are frequent in patients with CHPR G III.

Key words. Arterial hypertension. Cancer of the cervix. Diabetes mellitus. Dimetil-sulfoxide. Hemorrhagic cystitis. Radiotherapy.

INTRODUCCIÓN.

Todos los tratamientos oncológicos tienen morbilidad (Stack 2000). En el caso de la radioterapia (Rt) son los tejidos sanos circundantes a la neoplasia a tratar los que pueden sufrir daño al administrara la dosis tumoricida. Y es en la pelvis verdadera, por la interrelación estrecha y las pequeñas distancias que separan a los órganos que contiene (ver Figura 1), en donde la técnica de administración de la Rt adquiere importancia crucial debido a las potenciales complicaciones agudas y crónicas que pueden aparecer (Chao 1999, Stack 2000).

Figura 1. Corte sagital de la pelvis femenina.



La cistitis hemorrágica post-radioterapia (CHPR) se define como la hematuria, aguda o crónica, que aparece como complicación por la utilización de Rt en el tratamiento de neoplasias pélvicas (DeVries 1990). Esta complicación puede ocurrir debido al tratamiento para cánceres del sistema genitourinario tales como el de próstata, vejiga o cérvix uterino, aunque también puede suceder después de Rt para el cáncr de recto (DeVries 1990, Lanciano 1992, Liu 1997). La hematuria puede presentarse meses o años después del uso de la Rt y puede ser desde leve hasta severa (DeVries 1990, Lanciano 1992), se puede acompañar de síntomas tales como disuria, polaquiuria y aún de retención aguda de orina. En las lesiones leves puede aparecer anemia crónica compensada, en tanto que en los cuadros moderados a graves ocurre un síndrome anémico agudo

que requiere de terapia transfusional para mantener la estabilidad hemodinámica. En los casos extremos se puede presentar perforación vesical por necrosis. La mayoría de las veces es imposible predecir cuales pacientes presentarán complicaciones, las que dependerán de la gravedad de la lesión vesical (DeVries 1990, Russo 2000).

En algunos estudios del 2 al 20% de los pacientes que han recibido Rt pélvica presentan complicaciones vesicales (DeVries 1990, Lanciano 1992, Miller 1994, Gómez 1998, Russo 2000) Pérez y colaboradores (Pérez 1984) han demostrado que el índice de complicaciones por la Rt está en relación a la dosis y técnicas utilizadas para aplicarla. La frecuencia promedio reportada para la cistitis hemorrágica después de Rt en cáncer cervicouterino (CACU) es de 1.4 a 6.9% (Chao 1999, Stack 2000). Sin embargo, estos datos provienen de series en donde se analizaron exclusivamente estadios clínicos (EC) tempranos o en donde éstos predominaban (Villasanta 1972, Levenback 1994)

Los efectos agudos de la Rt son advertidos inicialmente en la mucosa. En una evaluación microscópica de biopsias vesicales se observa edema difuso, posteriormente aparecen telangiectasias vasculares, hemorragia submucosa y fibrosis intersticial que puede progresar a la fibrosis del músculo liso vesical. El efecto más dañino de la Rt sobre la vejiga es la endarteritis obliterativa (Antanakopoulos 1984), la cual causa una pared vesical con isquemia crónica que puede provocar fibrosis, disminución de la capacidad de almacenamiento y aún perforación (DeVries 1990, Russo 2000). La lesión vascular que origina la endarteritis, y sus complicaciones secundarias, ocurre por daño en el endotelio vascular (Sugihara 1999)

En general cualquier paciente con hematuria macroscópica, como los que cursan con CHPR, requiere de una evaluación que incluya historia clínica, exploración pélvica, examen general de orina, urocultivo, creatinina sérica y citología urinaria. Otros estudios complementarios son la urografía excretora y el ultrasonido vesical. Finalmente la cistoscopia es un procedimiento diagnóstico ineludible (DeVries 1990). Después de realizar todos los estudios pertinentes, y descartadas otras causas secundarias de hematuria (infección, tumor, cálculos, etcétera), con el antecedente de neoplasia pélvica que requirió de Rt (teleterapia y/o braquiterapia), junto a los hallazgos cistoscópicos de lesión de la mucosa vesical, es que puede entonces realizarse el diagnóstico de CHPR (DeVries 1990).

No existe al momento un sistema universalmente aceptado para establecer la gravedad de la CHPR, pues existen varias clasificaciones descritas tanto por urólogos como por oncólogos. Las

clasificaciones oncológicas están organizadas de acuerdo a la severidad del cuadro, complicaciones derivadas y a los tratamientos necesarios para su control (Lawton 1991, Levenback 1994), en tanto que, la clasificación urológica existente no solo describe la severidad de la entidad, sino que además tiene la intención de orientar al manejo más apropiado de acuerdo a la severidad del cuadro (DeVries 1990). De las clasificaciones oncológicas la de la Radiotherapy Oncology Group (RTOG) es la más útil y actualizada para describir la severidad, además permite realizar comparaciones entre los diferentes estudios efectuados en cualquier parte del mundo (Lawton 1991) y es por lo tanto la que se utilizará en este trabajo (Ver Tabla 1).

TABLA 1. COMPLICACIONES VESICALES TARDIAS DE LA RADIOTERAPIA (CHPR)

G I	G II	G III	G IV	G V
Hematuria microscópica. Síntomas no requieren tratamiento	Hematuria macroscópica intermitente. Estado funcional sin cambio. Manejo ambulatorio.	Hospitalización para diagnóstico o manejo. Cirugía menor.	Cirugía mayor. Hospitalización prolongada.	Muerte

Una propuesta por DeVries y colaboradores (DeVries 1990) es clasificar a la CHPR en 3 grados (leve, moderada y severa) de acuerdo a los requerimientos de paquetes globulares (PGs) necesarios para mantener un hematocrito (Hto) estable. La CHPR leve no produce un descenso agudo o brusco en el Hto y puede ser controlada con medidas conservadoras. La moderada produce un decremento en el Hto que ocurre durante varios días y requiere de 6 ó menos unidades de paquetes globulares para mantener la estabilidad hemodinámica. Finalmente, la grave es refractaria a cualquier manejo conservador y requiere de la transfusión de más de 6 PGs para mantener la estabilidad cardiovascular.

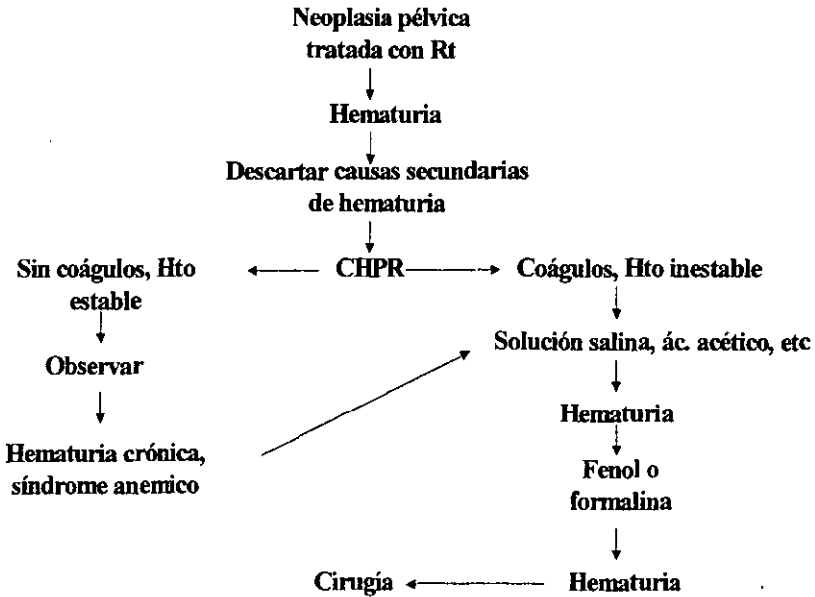
El tratamiento médico para la CHPR leve consiste fundamentalmente en medidas conservadoras como aumento en la ingesta de líquidos o irrigación vesical con solución salina. En tanto que para la CHPR moderada, además de la irrigación vesical con solución salina y de la evacuación de coágulos, se puede requerir de irrigación con agentes como ácido épsilon aminocapróico (Singh

1992), nitrato de plata, alumbre (Goswami 1993) y aún de prostaglandinas, además de hemotransfusión. Finalmente, para los cuadros graves la hemotransfusión es inevitable, para después valorar la irrigación vesical con solución de fenol, formalina (Donahue 1989) o aún de maniobras invasoras (DeVries 1990).

El tratamiento invasor en el caso de la CHPR moderada puede consistir en utilizar la fulguración endoscópica de los vasos sangrantes. Para los cuadros más graves puede requerirse de la embolización selectiva de las ramas anteriores de la arteria hipogástrica, y aún de sistemas de compresión externa o hidrostática interna (Appleton 1988, Andriole 1990). En los casos en que no han respondido a ningún manejo, y en aquellos que pueden soportar un procedimiento quirúrgico, es a veces necesario realizar ligadura de las arterias hipogástricas, desfuncionalización vesical con derivación urinaria o ureterostomías y aún de cistectomía. Sin embargo, todos estos procedimientos invasores tienen una alta probabilidad de complicaciones, ver figura 2 (DeVries 1990).

Figura 2

ALGORITO DE TRATAMIENTO PARA LA CHPR



En México el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad general (Mohar 1998). Y es el CACU el que ocupa el primer lugar en frecuencia con aproximadamente 56 mil casos entre 1993 y 1996, de los cuales más del 70% son invasores (Tapia 1997, Mohar 2000). El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) recibe anualmente 600 casos nuevos de CACU invasor de los cuales el 70% aproximadamente corresponde a los EC IIb y IIIa (Mohar 1998, Mohar 2000). En el ámbito internacional se acepta que para los casos en EC IIb a IVa se traten con Rt mediante la aplicación de teleterapia (TT) y braquiterapia (BT) (Wolfson 1999), sin embargo, en el INCan se administra Rt desde el EC Ib2 (Gómez 1998).

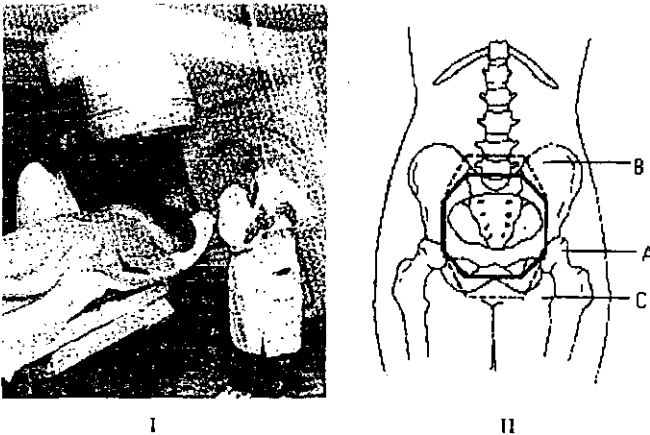
Debido a que los estudios existentes que analizan a la CHPR en casos de CACU son pocos, a que provienen de series en donde los EC analizados son tempranos y a que en el INCan los casos de CACU más frecuentes son los localmente avanzados se decidió evaluar la frecuencia, severidad de los cuadros y el tiempo promedio de aparición de la CHPR, así como la frecuencia de infecciones urinarias asociadas, su relación a padecimientos que provocan daño vascular como son la diabetes mellitus e hipertensión arterial (DM-HA), las áreas vesicales afectadas, y la efectividad del tratamiento instituido en el Servicio de Urología del INCan para esta entidad.

MATERIAL Y METODO.

Se trató de un estudio retrospectivo y descriptivo, efectuado en el INCan en donde se revisaron los expediente clínicos de los pacientes con CACU en EC IIa al IIIb que fueron tratados exclusivamente en esta institución con Rt, en las modalidades de TT y BT. Es necesario señalar que una explicación detallada de la técnica de aplicación de la Rt está fuera del alcance de este trabajo, sin embargo, se reseñará la técnica empleada en el INCan ya descrita ampliamente por Gómez y colaboradores (1998).

TT: La TT se empleó para tratar la totalidad de la pelvis, los ganglios linfáticos y parametrios. Para cubrir adecuadamente los ganglios linfáticos regionales los límites de los campos utilizados fueron: el superior en el espacio intervertebral de L4 - L5; los laterales en general quedaron a 2 cm de la pelvis ósea. El límite inferior fue a nivel del borde inferior de los agujeros obturadores. El límite posterior en los campos laterales incluyó el hueso sacro abarcando al menos el 50% del recto, cuando se irradió la pelvis en su totalidad (ver Figura 3). Los ases de energía fueron con cobalto-60 o con aceleradores lineales con energía de 8 MV. La dosis total a pelvis y a parametrios fue de 5 000 cGy.

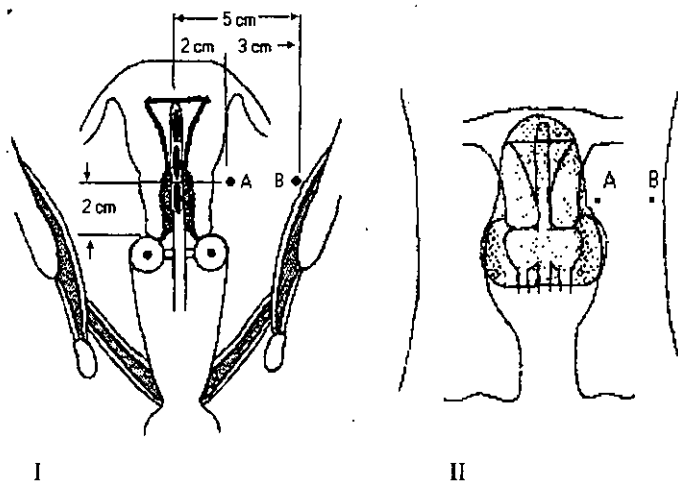
Figura 3



I. Acelerador lineal para TT. II. Campos de TT. A para tumores Ib. B Campos para incluir ganglios iliacos externos. C Para tumores con extensión vaginal.

BT: Para este trabajo solo se consideró la BT de baja tasa de dosis utilizando los aplicadores de Fletcher-Suit y el sistema de prescripción de Manchester. En todos los casos se determinó la dosis a los puntos A y B, se utilizaron sondas intrauterinas con 3 a 4 fuentes de 10, 15 ó 20 mCi Rad eq distribuidos de acuerdo al volumen tumoral, así como colpostatos para los fondos de saco vaginal y cargas de 15 ó 20 mCi Rad eq empleadas de acuerdo al EC y a la forma de la vagina (ver Figura 4). La fuente de radiación fue el cesio-137, que generalmente se aplicó en 1 ocasión. La dosis total promedio administrada al tumor con TT y BT al punto A fue entre 8 500 a 9 500 cGy.

Figura 4



I. Aplicadores Fletcher-Suit, así como puntos A y B del sistema de prescripción de Manchester. II. Campo de BT clásico, en forma de pera, alrededor de los aplicadores.

Para este trabajo se definió la severidad de los cuadros de CHPR de acuerdo a la clasificación de complicaciones vesicales tardías establecido por la RTOG (Lawton 1991), al momento de la primera evaluación del paciente por el Servicio de Urología. El tiempo de aparición se midió desde que el paciente terminó su tratamiento con Rt. Las infecciones de vías urinarias se consideraron como la existencia de urocultivos con desarrollo bacteriano de más de 100 000

UFC. La DM e HA fueron evaluadas como entidades independientes o asociadas que se registraron desde la primera nota en el expediente clínico y presentes antes de iniciar la Rt. Las áreas vesicales afectadas fueron evaluadas mediante cistoscopia, generalmente solo por 2 observadores. Finalmente, la efectividad del tratamiento para la CHPR se definió como la ausencia del síntoma pivote (hematuria) después de la aplicación de un ciclo completo de tratamiento.

Fueron elegible los casos que recibieron Rt en el INCan con expediente clínico completo y seguimiento mayor a 1 año. A su vez, se eliminaron los casos que tuvieron histerectomía (HTA) previa a la Rt, aquellos con Rt inconclusa, con Rt administrada fuera del INCan y finalmente, aquellos con causas secundarias de hematuria distintas a la CHPR.

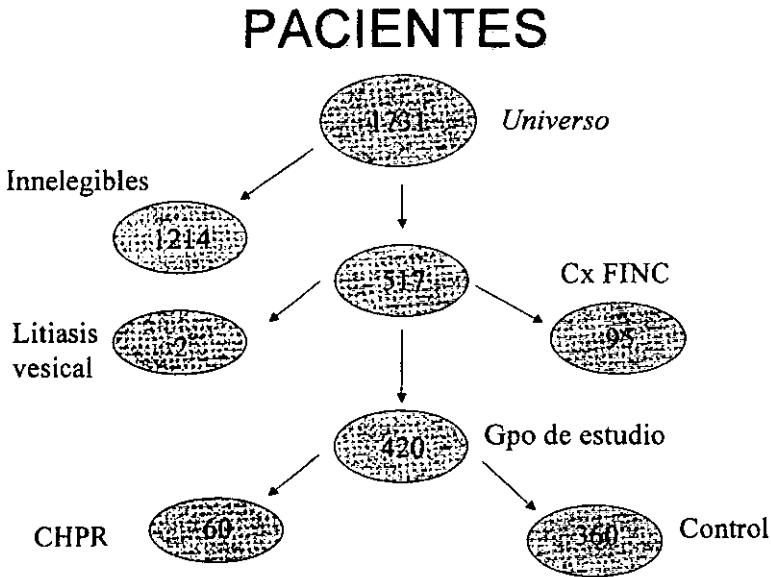
Los pacientes con CHPR que no respondieron a medidas conservadoras, como la mayor ingesta de líquidos y la administración de antibióticos en el caso de una infección urinaria asociada, fueron candidatos a la administración de dimetil-sulfóxido (DMSO) intravesical. Si el paciente se encontraba estable sin evidencia de síndrome anémico o sin obstrucción urinaria secundaria a coágulos, la administración del DMSO se realizó en la consulta externa en el Servicio de Cistoscopias, en donde mediante una sonda de foley de 2 vías se aplicó un volumen de 50 cc de DMSO al 50% con permanencia intravesical de la solución por 25 minutos; cada aplicación fue semanal hasta un límite de 6. En el caso de pacientes con síndrome anémico, o con obstrucción urinaria, se hospitalizaron y se les colocó una sonda de foley de 3 vías para iniciar irrigación vesical continua (IVC) con solución salina a un volumen aproximado de 100 cc por hora. El ingreso y egreso de la solución fue vigilada en forma cuidadosa para evitar la retención del líquido y consecuentemente la ruptura vesical. La IVC fue suspendida al momento en que la orina era clara; en caso de que la IVC fallara en detener la hematuria en el lapso de 48 horas el paciente fue sometido a la aplicación de DMSO intravesical, 50 cc al 50% por 25 minutos, para después continuar con la IVC. En caso de disminuir o remitir la hematuria el paciente era dado de alta a las 24 horas y continuaba con la aplicación de DMSO por la consulta externa semanalmente por un máximo de 6 sesiones.

Todos los datos recolectados fueron evaluados mediante estadística descriptiva y medidas de tendencia central para números absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Se evaluaron 1731 expedientes de los cuales 1214 fueron excluidos por seguimiento corto y tratamiento inconcluso, quedaron 517 de los cuales 2 casos más fueron eliminados por cursar con hematuria secundaria a litiasis vesical y 95 casos más por haber sido sometidos a HTA previa. Quedaron finalmente 420 casos evaluables de los cuales 60, es decir el 14.28%, cursaron con hematuria secundaria a CHPR y 360 casos nunca manifestaron este síntoma, Gpo. Control (ver figura 5).

Figura 5



Nota: Cx = cirugía. FINC = Fuera del INCan.

La edad, la dosis de Rt con TT, BT y total a pelvis fueron similares para ambos grupos, al igual que la distribución de casos por EC y la frecuencia de DM-HA (ver tabla 2).

Es necesario señalar que más del 85% de los casos en ambos casos se encontraban en los EC IIb y IIIb, y de éstos fue el EC IIb el más frecuente.

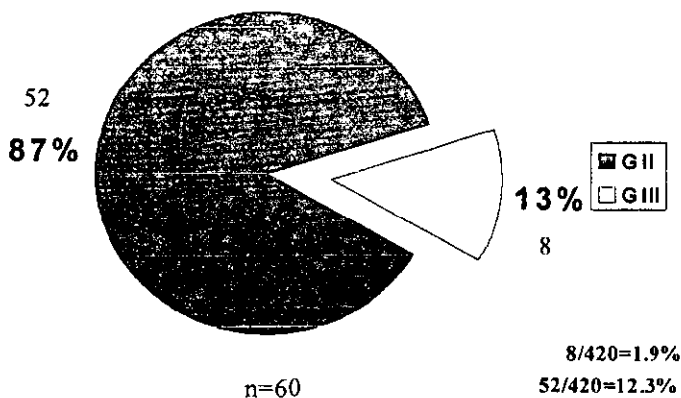
TABLA 2

Variable	Gpo. con CHPR n=60	Gpo. Control n=360
Edad (años)	46.5 +/- 12	53 +/- 13
TT (Gy)	49.9 +/- 28	50 +/- 4
BT (Gy)	37.7 +/- 6	36.8 +/- 7.2
Dosis total al pto. A (Gy)	90.9 +/- 9.7	88.8 +/- 9.4
EC IIa	8.3%	10.3%
EC IIa	56.7%	47.3%
EC IIIa	0	2.7%
EC IIIb	35%	40%
DM-HA	18.3%	18.8%
	DM 8.3% - 10% HA	DM 8.8% - 10% HA

El tiempo promedio de aparición de la hematuria en los casos con CHPR fue de 21.6 +/- 9.5 meses. Cincuenta y dos casos (87%) pertenecieron al G II y 8 (13%) al G III (ver figura 6).

Figura 6

FRECUENCIA POR GRADOS
RTOG

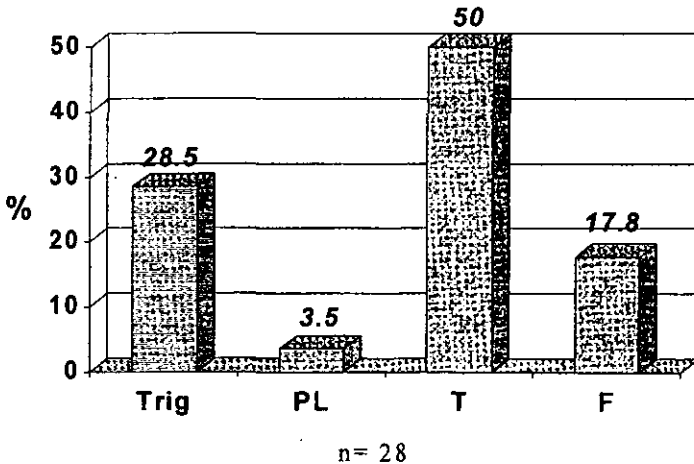


Fueron evaluados 50 casos de CHPR con urocultivos registrados, y se encontró que en 40 (80%) éstos fueron negativos a desarrollo bacteriano, en tanto que 10 casos (20%) fueron positivos, en donde la *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente (4 casos) y el resto presentó bacterias diversas.

Veintiocho pacientes fueron sometidos a cistoscopia y se detectó que la presencia de una mucosa pálida con telangiectasias se presentó en la totalidad de la vejiga en 14 casos (50%), en 8 casos (28.6%) el trigono fue el área en que la lesión predominó, en 5 casos (17.9%) la lesión se ubicó en el fondo, y en un caso (3.5%) la pared lateral izquierda fue la principal área afectada (ver Figura 7). Cuatro pacientes fueron sometidos a biopsias de lesiones sospechosas de tumor en el área con características de lesión post-Rt, y en ninguno de ellos se corroboró tumor sino solo cambios inflamatorios. Dos de estos paciente desarrollaron fístulas vésico-vaginales (FVV), en tanto que en el resto de los pacientes que no fueron biopsiados ninguno desarrolló una FVV.

Figura 7

RESULTADOS DE CISTOSCOPIA



Nota: Trig = trigono. PL = Pared lateral. T = Total. F = fondo.

De los 60 pacientes con CHPR 44 fueron manejados exitosamente en forma conservadora. Dieciséis casos fueron sometidos a la administración vesical de DMSO, 8 casos G II en forma

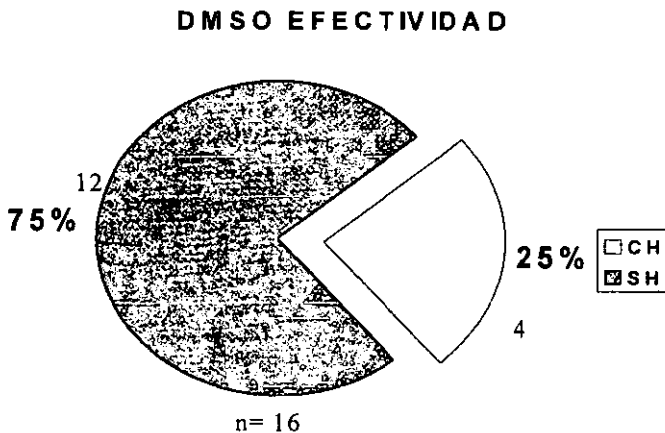
ambulatoria y 8 casos (G III) hospitalizados. En los pacientes hospitalizados el tiempo promedio de estancia fue de 18 días, el número promedio de PGs transfundidos fue de 5, además de que el 50% de los pacientes hospitalizados (4/8) tenían DM-HA (ver tabla 3).

TABLA 3

VARIABLE	G III (n = 8)	G II (n = 8)
Hospitalización (días)	18 +/- 14	-
PGs	5.3 +/- 3	-
Localización de la lesión	Total 87.5% (7/8)	Total 50% (3/6)
Urocultivos (+)	28.5% (2/7)	28.5% (2/7)
DM-HA	50% (4/8)	12.5% (1/8)
DMSO efectividad	50% (4/8)	100% (8/8)

Finalmente, la efectividad general del DMSO en los 16 pacientes tratados fue del 75% (12/16) con un curso completo de 6 aplicaciones (ver Figura 8).

Figura 8



Nota: CH = Con hematuria. SH = Sin hematuria

Para los pacientes con CHPR G III que fallaron a un ciclo completo de aplicación de DMSO, que fueron 4, dos fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos: uno a cistectomía más conducto ileal y el otro a uretero-sigmoidostomía. A un tercer paciente se le propuso cistectomía y conducto ileal pero no aceptó el procedimiento y se perdió de seguimiento. El último paciente tuvo respuesta parcial al tratamiento inicial, por lo que requirió de un nuevo ciclo de DMSO, en esta ocasión de 8 aplicaciones, con buena respuesta. De esta forma el número final de casos G II fue de 52 (12.3%), G III 4 (11.9%) y G IV 4 (0.71%).

DISCUSION

El número de casos de CACU EC IIa al IIIb inicial fue de 1731, pero solo fueron evaluables 420 casos. La razón para la deserción durante la Rt de tantos pacientes es desconocida, sin embargo, suponemos que debido a que la mayoría de nuestros pacientes pertenecen a un nivel socioeconómico bajo y a que más del 40% de ellos viven en estados alejados al INCan (Mohar 1997) tienen problemas para continuar su tratamiento, como ya ha sido descrito (Gómez 1998, Mohar 1998).

Como se había comentado previamente en nuestra institución los casos de CACU localmente avanzados son los más frecuentes (Gómez 1998, Mohar 1998, Mohar 2000), y en nuestro estudio más del 85% de los casos pertenecieron a los EC IIa y IIIb. Los pocos estudios que existen a cerca de la CHPR en CACU provienen de los EUA en donde los casos tempranos predominan sobre los estadios localmente avanzados (Villasanta 1972, Lanciano 1992, Levenback 1994).

La frecuencia global de CHPR en nuestro estudio fue de 14.28%. Levenback y colaboradores (Levenback 1994) han reportado que la CHPR ocurre en el 6.9% de los casos de CACU tratados exclusivamente con Rt. Sin embargo, dicho estudio solo evaluó pacientes en EC Ib y detectó 116 pacientes con CHPR (G II a V) de un total de 1760 vistos durante un periodo de 20 años. Por otro lado, Villasanta y colaboradores (Villasanta 1972) reportaron que la CHPR ocurrió en el 7.8%, de sus pacientes en donde los EC tempranos predominaron (EC I 37.4%, II 32.8%, III 29.6%). Lanciano y colaboradores (Lanciano 1992) reportaron que la CHPR (G III a V) ocurrió con una frecuencia de 0.83% en 1558 casos de CACU tratados con RT. Sin embargo, en este estudio no se especificó el número de casos de CHPR por grado o severidad. Por otro lado los casos con EC I constituyeron el 40%, y los EC II solo el 18% (Lanciano 1992). Otros autores como Pérez ni siquiera consideraron a la hematuria dentro de las complicaciones originadas por la Rt en los casos de CACU tratados con Rt (Pérez 1984, Pérez 1995). Es necesario señalar que la dosis de Rt empleada para los EC Ia al Ib es de 6 000 a 8 000 cGy (Pérez 1984, Gómez 1998, Wolfson 1999, Chen 2000), en tanto que para los EC IIa al IIIb es de 8 500 a 9 500 cGy, motivo por el cual el aumento en la dosis de Rt puede explicar el aumento en la frecuencia de casos de CHPR vistos en nuestro estudio.

La CHPR ocurrió en nuestro medio en promedio a los 21.9 meses de haber terminado la Rt. A diferencia de nuestro resultado, en el trabajo de Levenback (Levenback 1994) la hematuria por

CHPR ocurrió a los 37.5 meses, sin embargo, este trabajo evaluó a los pacientes en un periodo mayor (20 años) comparado con nuestros casos en donde los evaluamos en un lapso de solo 4 años. En el estudio de Villasanta y colaboradores (Villasanta 1972) los casos ocurrieron en promedio a los 23.1 meses, algo similar a lo reportado por Lanciano y colaboradores (Lanciano 1992) que en un periodo de estudio de 6 años analizó en casos de CACU la frecuencia de complicaciones asociadas a la RT, entre éstas las vesicales, que aparecieron a los 23.2 meses en promedio. Estos 2 últimos estudios coinciden en el tiempo de aparición de la hematuria que ocurrió en nuestros pacientes.

Los casos de CHPR G II constituyeron el 12.3% del total, los G III el 1.19% y los G IV el 0.71%. En el estudio de Levenback, efectuado en el MD Anderson, los casos con G II constituyeron el 5.3% del total, los G III el 0.17% y los G IV el 0.05%. Nuestros casos GIII ocurrieron en una proporción similar a lo reportado por Levenback, en tanto que, el número de nuestros casos G IV aunque en mayor cuantía que en el estudio del MD Anderson aparecieron con una frecuencia menor al 1% reportada por otros (Chao 1999). Por su parte Lanciano y colaboradores (Lanciano 1992) en su trabajo no desglosaron los casos de hematuria por la severidad del cuadro.

El número de urocultivos positivos en nuestro estudio (20 a 28.5%) fue similar a lo reportado por Levenback (Levenback 1994). Esta frecuencia de casi un tercio de los pacientes fundamenta la solicitud de urocultivos en todos los casos con CHPR, pues la terapéutica con antimicrobianos en casos con infección es fundamental para la desaparición del cuadro de hematuria.

En nuestro estudio el 50% de los casos con CHPR sometidos a cistoscopia mostró las lesiones características de lesión por Rt en la totalidad de la vejiga, seguidas por el trígono (28.6%) y el fondo (17.9%). En el estudio de Levenback (Levenback 1994) a pesar de haber buscado intencionadamente este dato en los expedientes clínicos no se pudo determinar los sitios afectados con mayor frecuencia. Villasanta (Villasanta 1972) describió que en sus pacientes el área por encima del "espacio inter-uretérico" (trígono) fue en el que predominaron las lesiones por CHPR. El que todas las paredes vesicales mostraran las lesiones características de la CHPR es debido a que la vejiga se encuentra colapsada durante la aplicación de la BT por el uso de sonda vesical. De igual manera la lesión del trígono se explica por que es un área fija y la más cercana a las fuentes de radiación durante la BT.

Dos de cuatro pacientes sometidos a biopsia en las áreas de lesión característica de la Rt desarrollaron una FVV. Villasanta (Villasanta 1972) reportó que en 2 de 13 pacientes sometidos a biopsia ocurrió una FVV. Levenback (Levenback 1994) no reportó casos de FVV o de biopsias vesicales tomadas en sus pacientes, sin embargo, recomendó no realizar biopsias en las áreas en que existe lesión característica de CHPR por el riesgo elevado de desarrollar FVV, salvo en los casos en que exista evidencia de una lesión sospechosa de neoplasia

La frecuencia de DM-HA como entidades asociadas o independientes fue similar para los pacientes con CHPR y para aquellos sin esta complicación: 18.3% (DM 8.3%/ HA 10%) y 18.8% (DM 8.8% / HA 10%) respectivamente. En México la frecuencia de DM e HA es de las más altas de Latinoamérica. La prevalencia de DM en México se reporta entre 6.24 a 12.8% (Fanhänel-Salmon 1997, Escobedo 1998) y de la HA de 21.1 a 22.2% (Yamamoto 1996, Fanhänel-Salmon 1997). La frecuencia de DM observada en este trabajo se encuentra dentro de los valores reportados para poblaciones de nuestro país, sin embargo, la HA ocurrió con una frecuencia mucho menor a lo reportado en otras series, para lo cual no tenemos una explicación.

La DM-HA fueron cuatro veces más frecuentes en los casos de CHPR G III que en los G II. No existen estudios previos que analizaran la asociación de estas entidades con la CHPR. Sabemos que otra complicación de la Rt pélvica como es la proctitis tiene como factor de riesgo para su aparición que el paciente padezca de DM o HA, pues ambas entidades provocan daño vascular que es exacerbado por la radiación (Mann 1991, Devine 1992, Babb 1996, Mauget 2000, Skwarchuk 2000), aún cuando existen algunos pocos estudios que no han corroborado este hallazgo (Chen 2000). Por lo anterior suponemos que en el caso de pacientes con DM-HAS el daño vascular previo es exacerbado por la Rt en la vejiga, causando endarteritis obliterativa que es el sustrato para desarrollar CHPR con la consiguiente hematuria, como ocurrió en nuestros pacientes.

Existen múltiples tratamientos para la CHPR (DeVries 1990, Levenback 1994), sin que alguno sea el tratamiento de elección en todos los casos, pues todos los agentes tienen ventajas probadas y complicaciones conocidas, además de que todos requieren ser administrados con los pacientes hospitalizados (ver Tabla 4). La razón para que ningún agente sea el de elección en todas las circunstancias estriba en que la CHPR no se clasifica en forma uniforme, y los diversos cuadros, con su gravedad inherente, son manejados en forma global. Por esta última razón la clasificación

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

creada por DeVries y colaboradores (DeVries 1990) parece útil y orientadora hacia el tratamiento apropiado.

Tabla 4. Tratamientos para la CHPR

<i>Agente</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Aplicación</i>	<i>Complicaciones</i>
Sol. Salina	Lavado mecánico	Irrigación vesical	Ruptura vesical
Alumbre	Cauterización	Irrigación vesical	Ruptura vesical
Acido acético	Cauterización	Irrigación vesical	Ruptura vesical
Nitrato de plata	Cauterización	Irrigación vesical	Falla renal
Acido épsilon aminocapróico	Inhibe fibrinolisis	Intravesical, oral o parenteral	Trombosis sistémica
Prostaglandinas	Estabiliza membranas	Intravascular	Espasmo vesical
Formalina	Cauterización	Irrigación vesical	Fibrosis vesical
O ₂ hiperbárico	Neoangiogénesis	Cámara hiperbárica	Barotrauma, convulsiones
Cirugía	Remoción	Abdominal	Infección, sangrado, etc
Embolización	Obstrucción vascular	Vascular	Infección, sangrado, etc

La efectividad del DMSO para el tratamiento de la CHPR en este estudio fue de 75%. Levenback (Levenback 1994) reportó una efectividad del 91.3% (19/21) con la IVC de una solución de ácido acético al 1%, sin embargo, solo en 14 casos (66.67%) de los 21 tratados respondieron a un ciclo de manejo y 7 (33.3%) requirieron además de la aplicación de un segundo agente esclerosante intravesical como permanganato de potasio o nitrato de plata, y en 1 caso se requirió además de cistodiatermia. Otro tratamiento para la CHPR ampliamente utilizado es la formalina debido a que tiene una efectividad general de aproximadamente 75% (DeVries 1990, Russo 2000). Sin embargo, aún cuando la eficacia es alta sus complicaciones son frecuentes (Donahue 1989, DeVries 1990). La formalina se puede aplicar en 3 concentraciones distintas; al 1, 5 y 10%. Las dos primeras no han demostrado efectividad en los casos de CHPR, en tanto que la concentración al 10% es útil en el 83% de estos casos. Las complicaciones derivadas de esta concentración pueden dividirse en leves (solo requieren manejo médico) y ocurren en el 70% de los pacientes. Las complicaciones moderadas (requieren cirugía para su control) ocurren en el 10%, y las graves (mortales) suceden en el 5% de los casos. Por otro lado la irrigación vesical con formalina requiere de bloqueo peridural o de anestesia general debido a que su administración desencadena dolor intenso (Donahue 1989, Russo 2000).

Otra medida para el tratamiento de la CHPR que ha dado buenos resultados es el uso de terapia con oxígeno hiperbárico. Los efectos benéficos de la terapia hiperbárica radican en su capacidad para estimular la angiogénesis en los tejidos sometidos a Rt, que poseen una pobre capacidad de revascularización y cicatrización, de forma tal que corrige la isquemia tisular existente (Capelli 1999, Mathews 1999). Este procedimiento ha sido útil y ha logrado remisiones duraderas en al menos el 50 a 88% de los individuos tratados (Norkol 1993, Weiss 1994, Mathews 1999). Las desventajas de esta modalidad son que requiere de hospitalización, la duración del tratamiento es prolongada (5 semanas en promedio), es costosa (10 a 15 mil dólares en promedio en EUA) y necesita de instalaciones especiales para su aplicación (Norkol 1993, Weiss 1994, Capelli 1999, Mathews 1999).

El DMSO fue introducido a la práctica urológica en la década de los 60's por el Dr. Stanley Jacob para el manejo de la cistitis intersticial, no tiene al momento registro de complicaciones derivadas de su aplicación intravesical, a pesar de que su mecanismo de acción es desconocido, aún cuando se cree que actúa como un eliminador de radicales libres o al inhibir directamente la función oxidativa de los neutrófilos (Childs 1994). En nuestra experiencia el DMSO solo ha mostrado como complicaciones el desarrollo de dolor leve durante su aplicación, el cual hasta el momento no ha sido motivo para suspender el tratamiento, y que no ha sido efectivo para la hematuria masiva provocada por la CHPR. Su costo total por 6 aplicaciones (un ciclo completo de tratamiento) es de aproximadamente 40 dólares, además puede ser administrado sin necesidad de algún tipo de anestesia, y en los casos en que no existe síndrome anémico o retención aguda de orina puede aplicarse en la consulta externa, de forma tal que evita hospitalizaciones innecesarias. Por lo antes expuesto el DMSO tiene múltiples ventajas con respecto a otros tratamientos para la CHPR, sin embargo, los hallazgos de este estudio retrospectivo deben corroborarse necesariamente mediante un estudio prospectivo.

CONCLUSIONES

En los pacientes con cáncer cervicouterino tratados con radioterapia en los estadios clínicos IIa al IIIb:

1. La frecuencia de cistitis hemorrágica post-radioterapia G II es mayor que lo reportado para los EC Ib.
2. La frecuencia de cistitis hemorrágica post-radioterapia G III y IV es similar a lo reportado en la literatura.
3. La frecuencia de infecciones urinarias asociadas a los casos de cistitis hemorrágica post-radioterapia es similar a lo reportado.
4. La efectividad del dimetil-sulfóxido como tratamiento para la cistitis hemorrágica post-radioterapia es equivalente a otros tratamientos utilizados para esta entidad.
5. La diabetes mellitus y la hipertensión arterial ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con cistitis hemorrágica post-radioterapia G III y IV.

PROPUESTAS

1. Realizar estudios prospectivos que evalúen la efectividad del dimetilsulfóxido como tratamiento para la cistitis hemorrágica post-radioterapia.
2. Establecer la frecuencia de cistitis hemorrágica post-radioterapia en CACU en estadio clínico IB en los casos atendidos en el INCan.
3. Evaluar nuevos métodos de tratamiento para la cistitis hemorrágica post-radioterapia que no responde a medidas convencionales o al dimetilsulfóxido, como es la administración de estrógenos conjugados en altas dosis.
4. Se sugiere un algoritmo alternativo, al propuesto por DeVries, para el tratamiento de la cistitis hemorrágica post-radioterapia en CACU (ver Figura 8).

Figura 8

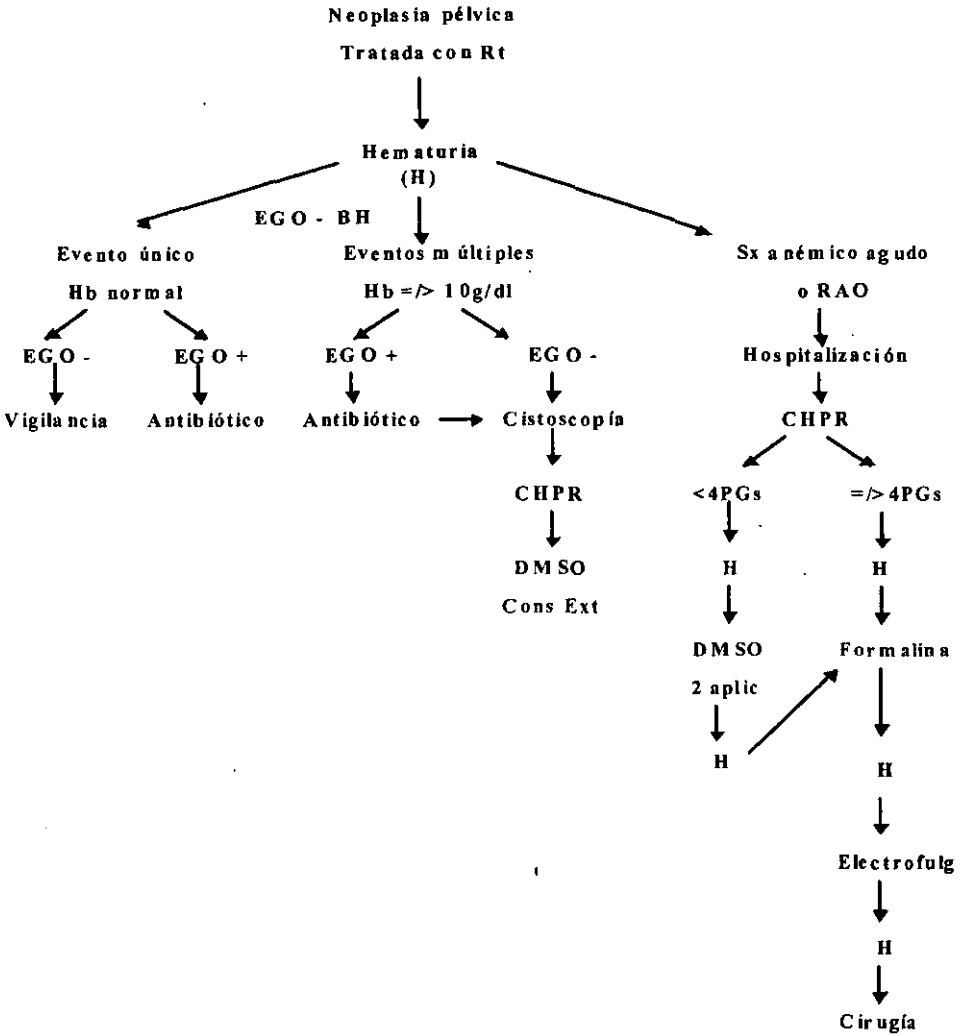


Figura 8. Tx = Tratamiento. EGO = Examen general de orina. BH = Biometría hemática. Hb = Hemoglobina. RAO = Retención aguda de orina. Hospitalización: Implica irrigación vesical continua, solicitar BH, EGO, transfundir de acuerdo a resultados y realizar cistoscopia. PGs = Paquetes globulares. Aplic = Aplicaciones. Electrofulg = Electrofulguración. Cons Ext = Consulta externa

REFERENCIAS

1. Andriole GL, Yuan JJJ, Catalona WJ. Cystotomy, temporary urinary diversion and bladder packing in the management of severe cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1990;143:1006-7.
2. Antonakopoulos GN, Hicks RM, Berry RJ. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol* 1984;143 103-16.
3. Appleton DS, Sibley GNA, Doyle PT. Internal iliac artery embolisation for the control of severe bladder and prostate haemorrhage. *Br J Urol* 1988;61:45-7.
4. Babb RR. Radiation proctitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1309-11..
5. Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999;162:647-54.
6. Chao KS, Pérez CA, Brady LW. Uterine cervix. En: *Radiation oncology. Management decision*. Lippincott-Raven, Philadelphia USA, 1999:487-505.
7. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ. The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;47:955-61.
8. Devine RM. Treatment of radiation colitis. *Prob General Surg* 1992;9:717-22.
9. DeVries C, Freiha FS. Hemorrhagic cistitis: a review. *J urol* 1990;143:1-9.
10. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. *J Urol* 1989;141:809-12.
11. Escobedo-de-la-Peña J, Islas J, Lifshitz-Guinzberg A, Méndez JD, Revilla C, Vázquez-Estupiñán F. Higher prevalence of diabetes in hypertensive subjects with upper body fat distribution. *Rev Invest Clin* 1998;50:5-12.
12. Fanghanel-Salmon G, Sánchez-Reyes L, Arellano-Montaña S, Valdés-Liaz E, Chavira-López J, Rascón-Pacheco RA. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en trabajadores del Hospital General de México. *Salud Publica Mex* 1997;39:427-32.
13. Gómez-González E, Mota A, Guadarrama A, Contreras LA, Rivera L, Bayardo LH y cols. Radioterapia en carcinoma cervicouterino. Experiencia y resultados en el Instituto Nacional de Cancerología, México. *Ann Oncol (Ed Esp)* 1998;7(Suppl 4):s261-s266.

14. Goswami AK, Mahajan RK, Nath R, Sharma SK. How safe is 1% alum irrigation in controlling intractable vesical hemorrhage? *J Urol* 1993;149:264-7.
15. Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of uterine cervix. *Cancer* 1992;69:2124-30.
16. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WV, Hanks GE y cols. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1991;21:935-9.
17. Levenback C, Eifel PJ, Burke T, Morris M, Gershenson DM. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:206-10.
18. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, Kuten A. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38:65-71.
19. Mann WJ. Surgical management of radiation enteropathy. *Surg Clin North Am* 1991;71:977-90.
20. Mathews R, Rajan N, Josefson L, Camporesi E, Makhuli Z. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1999;161:435-7.
21. Mauget-Fâysse M, Coquard R, Francais-Maury C, Milea D, Chiquet C, Martin P y cols. Radiotherapy for age-related macular degeneration: risk factors for complications, prevention and treatment of side-effects. *J Fr Ophtalmol* 2000;23:127-36.
22. Mohar A, Frías-Mcndivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, De la Garza JG. Epidemiología descriptiva del cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Publica Mex* 1997;39:253-8.
23. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil L, Macías-Martínez C, Tapia-Conyer R. Epidemiología del cáncer cervicouterino en México. *Ann Oncol (Ed Esp)* 1998;7(Suppl 4): s222-s227.
24. Mohar A, Frías-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000;18:584-90.
25. Norkool DM, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1993;150:332-4.

26. Pérez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Nadoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA y cols. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1984;54:235-46.
27. Pérez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in satge Ib, IIa and IIIb carcinoma of uterine cervix: update of a nonradomized comparison. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995;31:703-16.
28. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:284-98.
29. Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology* 1992;40:227-9.
30. Skwarchwk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S y cols. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;47:103-13.
31. Stack RS. Radiation injuries of the urinary tract: etiology, incidence and management. *AUA update series* 2000;19(7):50-5.
32. Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, Qi F, Ichikawa R, Sato A y cols. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. *Circulation* 1999;100:635-41.
33. Villasanta U. Complications of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:717-26.
34. Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151:1514-7.
35. Wolfson AH. Conventional radiation therapy of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:242-6.
36. Yamamoto-Kimura L, Zamora-González J, Huerta-Alvarado S, Fajardo-Gutiérrez A, Cardoso-Saldaña G, Posadas-Romero C. High blood pressure and cardiovascular risk factors in an adult population of Mexico city. Characteristics of the studied population. *Arch Med Res* 1996;27:213-22.