

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen **67**
Volume

Número **2**
Number

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Manejo farmacológico de la proctitis posradiación

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Manejo farmacológico de la proctitis postradiación

Luis Charúa Guindic,* Teresita Navarrete Cruces,*
Rosa Martha Osorio Hernández,* Luis Alberto Molina Lugo,*
Octavio Avendaño Espinosa*

RESUMEN

Se denomina proctitis postradiación a las lesiones del recto que se presentan durante o después de la aplicación de radioterapia ionizante que se administra con el objeto de mejorar el pronóstico del paciente con cáncer en los órganos pélvicos como son: el cuello uterino, la próstata, el recto y la vagina. **Objetivos:** Mostrar la experiencia en el manejo farmacológico de la proctitis postradiación en la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2002. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo que analizó a los pacientes que consultaron por primera vez por presentar proctitis postradiación. A todos los enfermos se les realizó historia clínica completa y exploración proctológica. **Resultados:** 76 pacientes eran portadores de proctitis postradiación; de ellos, 75 correspondieron al sexo femenino (98.7%) y uno al masculino (1.3%). La edad promedio fue de 53 años, con un rango de edad de 37 a 76 años. Las décadas de presentación más frecuentes fueron la de 61 a 70 años en 21 pacientes (27.63%) y la de 31 a 40 años en 19 (25%). El diagnóstico que motivó la radioterapia fue carcinoma cervicouterino en 75 pacientes (98.7%) y carcinoma de próstata en el restante. Todos los enfermos fueron manejados desde su inicio con mezalacina; la dosis empleada fue de 2 g al día dividida en tres tomas. En 18 pacientes se agregó 3 g de sucralfato por día. **Conclusiones:** La proctitis postradiación es mucho más frecuente en el sexo femenino. El diagnóstico oncológico predominante por el cual se indicó la radioterapia fue el carcinoma cervicouterino. La inmensa mayoría de los pacientes respondieron adecuadamente a tratamiento farmacológico en los primeros seis meses.

Palabras clave: Proctitis postradiación, radioterapia, mezalacina, sucralfato, dexametasona, prednisona.

ABSTRACT

*Radiation proctitis is the term used to describe rectal lesions that developed during or after pelvic ionizing radiation to improve the prognosis of patients with pelvic malignancies like cancer of the anus, cervix, prostate gland and rectum. **Objective:** The goal of this trial is to show the experience with the pharmacological management of radiation proctitis in the Rectal and Colon Unit of The General Hospital in Mexico City, from January 1998 to December 2002. **Material and method:** Retrospective, longitudinal and descriptive trial was designed including all patients diagnosed with radiation proctitis, submitted to complete clinical history and proctological evaluation. **Results:** 76 patients were included, 75 females (98.7%) and one male (1.3%), aged between 37 to 76 years with a mean age of 53 years. The most frequent presentation were from 61 to 70 years in 21 cases (27.63%) and among 31 to 40 years in 19 patients (25%). The malignancies that indicated the need for radiation therapy were cancer of the cervix in 75 patients (98.7%) and of the prostate in one (1.3%). Initially all patients were managed with oral mesalacine 2 g divided in three doses. In 18 cases sucralfato was added per rectum three times a day for a total of 3 g per day. **Conclusions:** Radiation proctitis is definitely more frequent in women. The major cause of radiation is cervix cancer. The vast majority of patients had a good response to pharmacological treatment in the first six months.*

Key words: Radiation proctitis, radiotherapy, mesalacine, prednisone, dexamethasone.

* Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

INTRODUCCIÓN

Se denomina proctitis postradiación a las lesiones del recto que se presentan durante o después de la aplicación de radioterapia ionizante, con el objeto de mejorar el pronóstico del paciente con cáncer en los órganos pélvicos como son: el cuello uterino, la próstata, el recto y la vagina. La radiación se puede emplear con el fin de reducir la carga tumoral local, la invasión a órganos adyacentes y, en algunos casos, reducir el tamaño del tumor para hacerlo resecable, que de otra manera sería muy difícil para su abordaje quirúrgico, además de que habría riesgo de dañar a órganos vecinos.

La radioterapia está dirigida a controlar la enfermedad maligna local y ha sido aplicada a dos amplios grupos, que son los enfermos que requieren tratamiento coadyuvante después de una "cirugía curativa" y los pacientes que sufren tumores locales que requieren tratamiento aislado y único.

La cirugía, como la radioterapia, son tratamientos regionales. Por esta razón, la radioterapia podría no tener un gran impacto en la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica.

En 1928, fue discutida en una conferencia en Londres la combinación de cirugía y radiación. En esa ocasión se vio que había poco valor terapéutico con severa toxicidad y daño a tejidos superficiales, por lo que fue parcialmente olvidada por algunos grupos. Buie y Malmgren, en 1930, atrajeron el interés sobre estas lesiones secundarias a la irradiación terapéutica con *radium* en pacientes con carcinoma de cuello uterino y acuñaron el término de "proctitis facticia".^{1,2} En ese mismo año, gracias al empleo de las dosis fraccionadas, se mejoraron los resultados de la radioterapia, pudiendo administrar altas dosis por largos periodos, reduciendo la morbilidad y mejorando la efectividad.³

Se estima que el 50% de los pacientes con tumor maligno pélvico podrían en algún momento ser tratados con radioterapia curativa o paliativa; por lo anterior, el riesgo de lesión por radiación es posible. Aproximadamente el 10% de los enfermos que reciben radiación pélvica o abdominal desarrollan síntomas de proctitis o colitis; de éstos, la mitad muestra imágenes endoscópicas evidentes.

La patología en la que con mayor frecuencia se utiliza la radioterapia en nuestro medio es el cáncer cervicouterino, pero en forma similar se pueden tratar los carcinomas del endometrio y de la próstata. La técnica en la aplicación de la radioterapia es importante porque es muy probable que los implantes radiactivos que permanecen *in situ* durante un largo

periodo dañen al recto adyacente. No solamente la dosis de radiación es crítica para determinar el efecto tisular, sino que también tiene gran significado el tiempo durante el cual se administra. Otro factor es la salud general del paciente, ya que es más probable que se vean afectados aquellos enfermos con patología vascular preexistente, principalmente aterosclerosis, hipertensión arterial o diabetes.³⁻⁵

El riesgo de toxicidad también aumenta por la utilización de quimioterapia adyuvante, así como cuando se combina radiación externa e intracavitaria por sus efectos aditivos y en especial por la técnica utilizada. La fijación anatómica del recto incrementa la susceptibilidad de lesión.^{4,5}

El daño intestinal ocurre clásicamente en tres fases:

Durante o inmediatamente después del tratamiento con radiación se presenta la fase aguda. La patogénesis de la enfermedad es el daño epitelial con meganucleosis y eosinófilos con formación de microabscesos dentro de las criptas. Al inicio, los vasos sanguíneos son normales, pero en unas semanas aparecen lesiones vasculares caracterizadas por vasculopatía destructiva con trombosis arteriolas y de vénulas. Esta fase es resultado de la inflamación no específica, originada por el daño directo de la radiación. Los síntomas en la fase aguda son idénticos al de cualquier proctitis aguda. Éstos consisten en diarreas asociadas con tenesmo rectal. Puede haber enteritis por radiación asociada, con la consiguiente diarrea profusa.

La fase crónica se presenta de seis a 24 meses después de la radioterapia. La endoarteritis obliterativa tiene como resultado la evolución a la isquemia. Se ha estimado que ocurre en el 2 al 5% de los pacientes que recibieron radiación. Histológicamente hay fibrosis con telangiectasis de vénulas y estrechez de arteriolas. Algunas veces aparecen células gigantes multinucleadas y fibroblastos. Macroscópicamente hay ulceración, estrechez de la luz rectal y, en ocasiones, perforación; estas lesiones producen hemorragia, diarrea, proctitis progresiva que puede complicarse con fístulas a vejiga o a vagina.⁴⁻⁶

En la fase latente o tardía, las lesiones aparecen después de varios años o incluso décadas. Esto es debido a anomalías en el ADN, las cuales conducen, con el tiempo, a nuevas mutaciones, carcinogénesis y teratogénesis. Esto significa incremento en la incidencia de nuevos tumores primarios.⁴⁻⁶

La proctitis inducida por radiación es una patología de difícil manejo terapéutico y, hasta la fecha, no se ha podido establecer el tratamiento óptimo, que en ocasiones es empírico y frecuentemente no deja satis-

fecho al paciente ni al médico tratante. Es importante individualizar cada caso, con base en el cuadro clínico y la severidad de las lesiones. El tratamiento puede dividirse en médico, endoscópico y quirúrgico.^{5,7}

En la fase aguda, el tratamiento médico es sintomático, e incluye la atención de la diarrea, la náusea, el vómito y el malestar abdominal o rectal. Los fármacos antidiarreicos empleados son la combinación de caolín y pectina, la loperamida y la atropina. También pueden utilizarse medicamentos anticolinérgicos, antiespasmódicos o antieméticos. La alimentación debe estar exenta de lácteos e irritantes y ser baja en grasas y residuo. En algunos casos se utilizan ablandadores de la materia fecal y suplementos orales de hierro, sustentado en análisis periódicos del valor de hemoglobina. De presentarse una anemia secundaria a hemorragia, se puede recurrir a terapia transfusional. Afortunadamente, la enfermedad es autolimitada y remite en forma espontánea en la mayoría de estos casos.

La fase crónica de la proctitis postradiación no responde tan bien al tratamiento médico como en la fase aguda. Los tratamientos médicos locales y/o sistémicos comprenden los antiinflamatorios esteroideos y los no esteroideos. La intención de administrar estos fármacos es promover la angiogénesis y reducir las lesiones microvasculares del epitelio. Los aminosalicílicos, como la salazosulfapiridina y la mezalacina, inhibe la síntesis de radicales libres implicados en la patogénesis de la enfermedad.

El tratamiento endoscópico comprende la aplicación de láser de argón, el Nd:YAG o el KTP de titanio fosfato de potasio.⁸⁻¹⁰

La cirugía debe ser utilizada como última alternativa por sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Puede estar indicada en hemorragia profusa intratable, obstrucción intestinal o en pacientes portadores de una fístula rectovaginal, vesicorrectal o vesicovaginal.^{11,12}

El objetivo de este estudio fue mostrar la experiencia en el manejo de la proctitis postradiación en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2002.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo en los pacientes que consultaron por primera vez en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, por ser portadores de proctitis postradiación.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, exploración proctológica que incluyó: inspección de la región anoperineal, palpación externa, tacto rectal, rectosigmoidoscopia rígida de 25 cm con toma de biopsia de la mucosa rectal y, finalmente, con diagnóstico confirmado por el Servicio de Patología.

Se capturaron las variables en hoja de recolección de datos en donde se incluyó: edad, sexo, cuadro clínico, motivo por el que se sometió a radioterapia, método diagnóstico y seguimiento por la consulta externa, manejo médico, manejo quirúrgico y complicaciones de éstas.

Fueron incluidos todos los pacientes que consultaron por primera vez en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, con sintomatología por proctitis postradiación y con un seguimiento no menor de un año.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no siguieron el tratamiento médico instituido. También se eliminaron de este trabajo a los sujetos que no acudieron a sus revisiones de control por lo menos por un año.

RESULTADOS

En la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, se otorgaron 9,561 consultas de primera vez, en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2002. De ellas, en 86 pacientes se diagnosticó proctitis postradiación (0.89%), pero sólo 76 casos cumplieron con los criterios de inclusión. El diagnóstico se sospechó en todos los enfermos al momento de realizar la historia clínica; en ella se consignaron los síntomas y el antecedente de haber recibido radioterapia, y se pudo identificar gracias a los hallazgos macroscópicos en la rectosigmoidoscopia rígida a 25 cm de profundidad y confirmado el diagnóstico por el Servicio de Patología.

De los 76 pacientes, 75 correspondieron al sexo femenino (98.7%) y uno al masculino (1.3%), con un rango de edad de 37 a 76 años y una media de 53 años. Las décadas de presentación más frecuentes fueron de 61 a 70 años con 21 pacientes (27.63%) y la de 31 a 40 años con 19 casos (25%).

El diagnóstico que motivó la radioterapia fue: carcinoma cervicouterino en 75 enfermos (98.7%) y carcinoma de próstata en el caso restante (1.3%).

Los síntomas más frecuentes fueron: hemorragia en 76 pacientes (100%), evacuaciones con moco en 23 (32.89%), tenesmo rectal en 23 (30.26%) y diarrea en 18 (23.68%).

El tiempo en que acudieron a nuestra consulta después de haber recibido la radioterapia fue: de uno a tres meses en siete pacientes (9.2%); de cuatro a seis meses en 33 casos (43.4%); de siete a 12 meses en 30 sujetos (39.5%) y de 12 meses o más en seis enfermos (7.9%).

Todos los pacientes fueron manejados desde su inicio con mezalacina, a dosis de 2 g/día por vía oral, dividido en tres tomas por cuatro meses. En 18 pacientes (23.6%), por observarse en la rectosigmoidoscopia rígida una mucosa francamente hiperémica, edematosa, friable y evidencia de hemorragia, se agregó 3 g de sucralfato por día, en forma de enemas de retención, por tres meses. La presentación del sucralfato es en forma de tabletas; la presentación en enemas no existe en nuestro país, por lo que es necesario que el paciente pulverice tres tabletas de 1 g, le agregue 20 o 30 mL de agua y la aplique con una perilla rectal. Por la severidad del cuadro clínico y por el aspecto endoscópico, en seis pacientes (7.9%) se agregó, además de la mezalacina, 50 mg de prednisona por vía oral, disminuyendo su dosis hasta suspenderla en los siguientes cuatro meses. En dos enfermos (2.63%), por presentar tenesmo rectal intenso, se les indicó 8 mg/día de dexametasona por siete días. La presentación de la dexametasona es en solución inyectable que contiene 4 mg. Se le pide al paciente que utilice dos ampollas de 4 mg, diluidas en 20 o 30 mL de agua en forma de enemas de retención y las aplique con una perilla rectal. Con ello se obtuvo una disminución franca del tenesmo rectal.

Por último, en dos pacientes (2.63%), por continuar con rectorragia importante, se aplicó formol (formalina) al 4%, en una sola ocasión, lo cual mejoró inmediatamente la hemorragia.

Sesenta y seis pacientes (86.8%) respondieron al tratamiento farmacológico en los primeros seis meses; en todos ellos los síntomas habían desaparecido. Siete enfermos (9.2%) respondieron parcialmente, pues continuaron con hemorragia, tenesmo, diarrea y evacuaciones con moco, pero de menor intensidad y frecuencia; de ellos, tres presentaron estenosis rectal, pero no requirieron manejo quirúrgico. En dos casos (2.6%) no hubo una respuesta adecuada a 12 meses o más de tratamiento por continuar con hemorragia que ameritaron internamiento hospitalario y múltiples transfusiones sanguíneas, por lo que hubo necesidad de practicarles una colostomía derivativa. En los dos pacientes en que se aplicó el formol (formalina) al 4%, persisten, hasta el día de hoy, tenesmo rectal leve a modera-

do, estenosis rectal y rectorragia leve. Por último, una mujer (1.3%) desarrolló una fístula rectovaginal que fue manejada con colostomía derivativa.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de esta entidad nosológica se puede hacer fácilmente por medio de la historia clínica, la rectosigmoidoscopia rígida y se confirma mediante estudio histológico. Es importante saber si el recto ha sido normal en el pasado; de aquí que la rectosigmoidoscopia deba ser parte de la evaluación previa en todos los pacientes que se van a someter a tratamiento con radiación en la pelvis. La enfermedad activa se presenta rápidamente como proctitis de grado variable. Los cambios clásicos son máximos en la pared anterior del recto; la mucosa rectal puede estar edematosa, eritematosa y friable; la necrosis de la mucosa con ulceración es frecuente. Cambios más serios podrían provocar fístulas rectovaginales y estrechez de la luz rectal. En tales casos es difícil diferenciarlos de una enfermedad maligna y, por tanto, es indispensable la biopsia y el examen histopatológico.^{5,13,14}

La frecuencia de las complicaciones de la radioterapia está determinada por diversos factores, entre los que destacan la dosis de radiación, el tiempo de aplicación, la presencia o no de enfermedad vascular preexistente y la sensibilidad propia de cada paciente a este procedimiento.

La radiación es capaz de dañar varios componentes de la célula, pero el principal blanco es el ADN nuclear. Este efecto es causado por mecanismos indirectos y directos. El primero consiste en la interacción con la cromatina nuclear, mientras que el segundo produce radicales libres resultantes de la ionización del agua celular. Los radicales libres son metabolitos del oxígeno que causan daño por oxidación y reducción de las estructuras en el ambiente local. En ambos mecanismos contribuye el daño al ADN aneuploide.

Si el daño es limitado, los mecanismos de defensa rápidamente se activan y completan la reparación. Si el daño es más severo, las células entran en apoptosis y conducen a procesos mitóticos anormales. El daño producido depende de la fase celular, siendo la más susceptible la G2 y menos la G1 y S. Las células de división rápida son más susceptibles. Aquéllas de división más lenta presentan signos de daño meses o años después de la exposición.^{4-6,15}

Se produce un defecto directo en la membrana plasmática, incrementando la viscosidad, rigidez de

la capa de lípidos y alteraciones en la constante dieléctrica. Secundariamente al daño, los radicales libres reaccionan con la membrana plasmática y acrean peroxidación de los lípidos y destrucción de la superficie epitelial. Los radicales también alteran los niveles de las enzimas topoisomerasa I y II que juegan un papel en la transcripción y replicación del ADN que conduce a carcinogénesis; estos pacientes deben de ser considerados de alto riesgo para desarrollar cáncer rectal.^{4,5,7,15}

Los medicamentos empleados para el manejo de la proctitis postradiación actúan de diferentes maneras. Por ejemplo, el sucralfato es una sal básica de aluminio del octasulfato de sucrosa. Actúa localmente en el sitio ulcerado de la mucosa intestinal sin ejercer efectos sistémicos, no se metaboliza y es excretado en 95 a 97% a través de las heces. Una de sus acciones, se debe a su naturaleza polianiónica con carga negativa, que hace que el sucralfato forme un complejo con las proteínas cargadas positivamente que están presentes en altas concentraciones en las lesiones mucosas. Estas propiedades forman una barrera protectora sobre la lesión ulcerada. La mezalacina por vía oral contiene una capa entérica que permite la liberación tardía del principio activo, el cual tiene elevada dispersión en el colon y actúa de manera local, desinflamando de manera precisa el sitio afectado. El 75 al 90% del medicamento se excreta por las heces y sólo el 10% se absorbe. Los corticoides como la prednisona o la dexametasona actúan a nivel celular, ligándose a los receptores esteroides citoplasmáticos intracelulares y ejercen su efecto antiinflamatorio a nivel de todos los tejidos, previniendo la respuesta tisular y la reacción en cascada del proceso inflamatorio por bloque en la producción de prostaglandinas y leucotrienos.

Lamentablemente, no existen medidas profilácticas para evitar el daño por la radiación, pero se ha sugerido modificar los factores de riesgo inherentes al tratamiento, en tanto se busquen protecciones específicas. El recto debe de estar vacío durante la sesión de radioterapia. Recientemente se ha informado el empleo de la lisina y de la vasopresina, sustancias que disminuyen la sensibilidad de las células a la radiación.¹⁰

CONCLUSIONES

Prácticamente todos los enfermos pertenecen al sexo femenino. El diagnóstico oncológico predominante que indicó la radioterapia fue el carcinoma cervicouterino. El síntoma más constante fue la hemo-

rragia transanal presente en todos nuestros enfermos. La mezalacina es una buena alternativa terapéutica en el tratamiento inicial de la proctitis postradiación. El sucralfato y los corticoides son buenos complementos terapéuticos. El formol (formalina) al 4% puede emplearse como una medida heroica, sobre todo en casos de hemorragia profusa e incontrolable, como sucedió en dos de nuestros pacientes. La cirugía debe de indicarse como última opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shu-Wen J, Beart RW, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151: 272-276.
2. Buie, LA, Malmgren GE. Factitial proctitis. *Int Clin* 1930; 3: 68.
3. Nicholls RJ, Larspahlman BA. *The colon and rectum. "Radio-Therapy"*. New York: Churchill Livingstone, 1997; 482-484.
4. Goldberg SM. *Fundamentos de cirugía anorrectal. "Proctitis postradiación"*. México: Limusa, 1992; 191-192.
5. Reis ED, Vine AJ, Heimann T. Radiation damage to the rectum and anus: Pathophysiology, clinical features and surgical implications. *Colorectal Dis* 2002; 4, Issue 1.
6. Habbi NY, Xamar ST, O'Dwyer. Radiation bowel disease: Pathogenesis and management. *Colorectal Dis* 2000; 2: 322-329.
7. Ooi BS, Tijandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: An over review. *Dis Colon Rectum* 1991; 42: 403-418.
8. Buchi KN, Dixon JA. Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 27-30.
9. Swaroop VS, Gostout CJ. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 36-40.
10. Barrientos CFJ. Proctitis postradiación. En: Peláez CM. *Colon, recto y ano*. México: Editorial JGH, 2000; 265-268.
11. Russell JC, Welch JP. Operative management of radiation injuries of the intestinal tract. *Am J Surg* 1979; 137: 433-442.
12. Parks AG, Allen CL, Frank JD, Mc Partlin JF. A method of treating post-irradiation rectovaginal fistulae. *Br J Surg* 1978; 65: 417.
13. Contran RS, Kumer V, Robbins SL. *The pathological basis of disease. "Radiation injury"*. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 425.
14. Briely JD, Cummings BJ, Wong CS et al. Variation of small bowel volume within the pelvis before and during adjuvant radiation for rectal cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31, 110-116.
15. Sabbgh R, Sinicrope, FA. Sellin JH. Shen Y. Evaluation of short-chain fatty acid enemas: Treatment of Radiation Proctitis". *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 1814-1816.

Dirección para correspondencia:

Dr. Luis Charúa Guindic
Hospital General de México, O. D.
Unidad de Coloproctología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores.
06726 México, D.F.
Tel: 5999-6133, ext. 1045.
E-mail: luischarua@hotmail.com