Radioterapia y Tratamientos de Soporte

Protección gastrointestinal y antieméticos en radioterapia.

I. Protección gastrointestinal

G. Vázquez

1. Introducción

El tratamiento con radiaciones ionizantes de las diversas neoplasias torácicas, abdominales, pélvicas ó retroperitoneales siempre conlleva un riesgo de complicaciones agudas y crónicas en el tracto gastrointestinal. Estas complicaciones han sido descritas pero poco estudiadas en profundidad. Walsh¹ describió el primer paciente con enteropatía radioinducida 2 años después de que Roentgen descubriera los rayos X en 1895.

2. Descripción de la toxicidad rádica gastrointestinal

Repasaremos la toxicidad radioinducida a 3 niveles del tracto digestivo: esófago, estómago e intestino delgado y grueso

a) Esófago

La secuencia de efectos patológicos que ocurren en el esófago tras la irradiación han sido publicados en múltiples trabajos²⁻⁶. Phillips⁷ describe en su trabajo la secuencia de fenómenos sobre el esófago del ratón tras una fracción de radioterapia, así al tercer día aparece una vacuolización con ausencia de mitosis de la capa basal con aumento de los fenómenos de queratinización; entre el día 7 y 14 aparecen focos de proliferación de las células basales que conlleva una regeneración del epitelio junto a zonas de completo aplanamiento citológico; tras el día 21 normalmente hay una completa regeneración del revestimiento esofágico con aumento del número de células de la capa basal y engrosamiento de la capa epitelial. Seaman⁶ y Mascarenhas⁸ describen unos cambios agudo en el esófago humano semejante a los descritos en el ratón.

Los cambios crónicos se deben fundamentalmente a cam-

bios en el estrato muscular, aunque se han descrito también cambios en la mucosa. Northway³ describe los cambios en la musculatura esofágica de la zarigüeya tras la irradiación. Una fracción única de 22.5 Gy se traduce en fenómenos de necrosis coagulativa de las capas musculares. En humanos, Berthrong² describe una regeneración completa del epitelio esofágico entre 3 y 24 meses tras la irradiación, aunque el epitelio era más grueso del habitual.

En resumen, las reponsables de los efectos agudos radioinducidos en el esófago se deben al daño de las células basales del epitelio. Los efectos crónicos son debidos al daño de las células musculares y a la infiltración de fibroblastos y células inflamatorias dentro de la pared muscular.

b) Estómago

El estómago está considerado como como un órgano radiosensible⁹. Breiter¹⁰ describió un modelo de la injuria rádica en la rata. Tras una fracción señala la existencia de tres alteraciones gástricas en el tiempo. A las 2-3 sem. describe una gastritis erosiva y ulcerativa tras 23-28.5 Gy. Entre 4 sem. y 7 meses se detalla dilatación gástrica y gastroparesia asociados al reemplazamiento de la mucosa gástrica por un epitelio hiperqueratósico. Tras 7 meses, se describe obstrucción gástrica por los intensos cambios en la pared gástrica. Goldgraber¹¹ describió los cambios producidos por el uso de la irradiación sobre el ulcus gástrico. El cambio más precoz fue la necrosis coagulativa de las células principales y parietales. Mas tarde describe una pérdida de las glándulas, con adelgazamiento de la mucosa, intersticio edematoso e infiltración crónica por células inflamatorias.

Lo que si es conocido son los cambios secretorios tras la irradiación. La acidez es suprimida tras bajas dosis, y eso fue la base de la utilización de la radioterapia para la úlcera gástrica. La duración de la hipo-aclorhidria es variable guardando relación con la dosis administrada¹².

c) Intestino delgado y grueso

Los principales hallazgos de la injuria crónica de naturaleza rádica se atribuyen a la fibrosis y a la isquemia vascular^{2, 12, 13}. Macroscópicamente se describe una fibrosis con adherencias en parches. Pueden existir areas focales de estenosis y/o ulceraciones. La mucosa presenta un aspecto pálido y telangiectásico. La ulceración y/o formación de fistulas pue-

den estar presentes. La mayoría de series publicadas señalan como tramos mas frecuentemente afectados el ciego, ileon terminal, recto y sigmoides distal¹⁴⁻¹⁷.

Microscópicamente la porción con cambios mas marcados es la submucosa en la injuria crónica, mientras que es la mucosa en la injuria aguda. La injuria crónica se caracteriza por fibroblastos atípicos y proliferación colágena, pudiendo existir cambios vasculares atípicos en forma de hialinización de las pequeñas arterias y telangiectasias^{12, 13, 18, 19}.

3. Síndromes clínicos

Los efectos agudos de la esofagopatía rádica se traducen en sensación de ardor retroesternal, con dolor y disfagia. Normalmente aparecen a las 2 semanas del inicio de la irradiación con esquemas clásicos. Los efectos crónicos se manifiestan generalmente en forma de disfagia, debidos a la formación de constricciones benignas y a los cambios en la motilidad por el daño musculonervioso. Las ulceraciones son poco frecuentes en ausencia de tumor pero pueden aparecer con altas dosis de irradiación. Otras complicaciones crónicas infrecuentes son los pseudodivertículos y las fistulizaciones. Las estenosis son raras observarlas antes de 3 meses del fin de la irradiación, siendo el tiempo medio de aparición de 6 meses^{6, 20, 21}.

Sell²² describe cuatro síndromes crónicos a nivel gástrico: ulceración aguda, aparece al final de la irradiación y en raras ocasiones es perforante; dispepsia, que se inicia entre 6 y 48 meses tras la irradiación sin correlación radiológica; gastritis, se inicia de 1-12 meses, con radiología compatible con espasmos ó estenosis del antro y endoscópicamente se observa atrofia de la mucosa con adelgazamiento de los pliegues gástricos; ulceración crónica, iniciada a los 5-6 meses, es indistinguible de la úlcera no rádica, puede curar espontáneamente o bien acompañarse de fibrosis submucosa que puede producir fibrosis antral.

La injuria intestinal tardía puede aparecer años tras la irradiación, sin embargo la mayoría de series la cifran entre 8 a 12 meses^{14, 23-26}. La clínica mas frecuente es el aumento y la urgencia de las deposiciones, sin ser una diarrea. Se ha sugerido que la diarrea sin tenesmo, el sangrado y la mucosidad son manifestaciones de afectación de tramos mas proximales^{27, 28} pero no siempre se presenta esta correlación, de hecho la afectación rectal y de otros segmentos mas proximales pueden manifestarse con sangrado, urgencia fecal y espasmos abdominales^{12, 24, 27, 29}. El dolor rectal puede estar en la proctitis crónica, particularmente cuando se acompaña de ulceración del canal anal.

Se han descrito un aumento de sales biliares dentro de la luz intestinal³⁰, probablemente debidos a la alteración de la absorción y al crecimiento bacteriano, de ahí el uso de colestieramina postulado en algún trabajo^{30, 31}. En la proctitis crónica, puede haber reducción de la capacidad rectal con reducción de la presión rectal, reflujo rectoanal anómalo y disminución del funcionalismo esfinteriano^{32, 33}, en cambio otros autores no han encontrado estos cambios³⁴.

4. Opciones terapéuticas

Para la esofagitis aguda se usan medidas conservadoras tal como analgésicos, anestésicos tópicos y sucralfato junto a la pausa temporal de la irradiación. En pacientes con predis-

posición al reflujo gastroesofágico se usan anti H2, antiácidos o la metoclopramida. Beck³⁵ describe el uso de la indometacina.

El manejo de las estenosis crónicas pasa por el uso de dilatadores esofágicos^{21, 36}. Drogas proquinéticas como la metoclopramida, pueden aumentar la presión del esfínter esofágico inferior con la consiguiente reducción del reflujo gastroesofágico³⁷. El manejo del espasmo esofágico difuso incluye el uso de nitratos, antagonistas del calcio y anticolinérgicos^{38, 39}.

Para los problemas de la gastropatía rádica en forma de náusea ó vómitos se usan antiemético estándar y modificación de la dieta. Para la toxicidad tardía (especialmente la úlcera) se han empleado anti H2 y sucralfato, pero no hay estudios concluyentes. Otros autores abogan por el uso de inhibidores de la bomba de protones como profiláctico de la injuria gastroesofágica⁴⁰. Para complicaciones severas (perforación, sangrado intenso, obstrucción) lo mas adecuado es la actitud quirúrgica en forma de gastrectomía parcial, aunque otros autores^{41, 42} defienden el uso de la coagulación con argón.

Los casos moderados de injuria crónica intestinal pueden ser tratados con alteraciones en el hábito alimenticio, pudiendo a veces necesitar loperamida o difenoxilato con atropina. Para la diarrea algunos estudios apuntan al beneficio del uso de la colestieramina^{30, 31}. Grigsby⁴³ preconiza el uso del pentosanpolisulfato sódico para la proctitis. El sangrado secundario a ulceración puede controlarse con laserterapia endoscópica o cauterización. En casos de suboclusión intestinal las modificaciones dietéticas pueden ser de utilidad. En caso de necesitarse actitud quirúrgica (resección) hay controversia sobre la extensión de dicha resección. Algunos⁴⁴ defienden una agresiva resección, y otros defienden una resección mas localizada¹⁴.

5. Protectores gastrointestinales

Se incluyen una amplia gama de fármacos que, de forma habitual empleamos en la práctica clínica diaria fundamentalmente para tratamiento de la enfermedad péptica gastroduodenal y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Dentro de la atención médica diaria de los pacientes oncológicos, la utilización de los mismos es especialmente frecuente, motivada por el amplio uso de medicación analgésica (especialmente AINES) que estos pacientes suelen requerir para tratamiento del dolor en relación con su proceso oncológico, o por el significativo daño sobre la mucosa esofagogastrointestinal producido por la quimioterapia y radioterapia.

El manejo de estos problemas es un importante reto para los oncólogos. Estas complicaciones de los tratamientos generalmente no son severas, pero pueden resultar en retrasos del tratamiento y reducciones de dosis, alterando el potencial curativo de los mismos.

Los tipos de protectores los clasificamos en antiácidos, sucralfato, antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones.

6. Toxicidad gastrointestinal por AINES. Recomendaciones

Siguiendo las recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología⁴⁵ vamos a intentar aclarar algunas cuestiones cotidianas en la práctica de la Oncología:

1) ¿A partir de qué edad está indicado plantearse medidas de prevención de complicaciones gastrointestinales en pacientes que precisan AINE y no presentan otros factores de riesgo? Es conveniente que a todo paciente de más de 60 años de edad que recibe AINE clásico se le administre de forma concomitante gastroprotección. La evidencia actual refuerza esta recomendación en pacientes mayores de 75 años. La evidencia actual no apoya el uso de gastroprotección en pacientes en que el único factor de riesgo es la edad y reciben un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa.

2) (COX-2) ¿Debe instaurarse gastroprotección en un paciente que recibe esteroides? Los pacientes que reciben esteroides sin AINE no requieren gastroprotección. El riesgo de complicaciones aumenta de forma considerable cuando se asocian AINE y esteroides, por lo que en estos pacientes es necesario ofrecer gastroprotección. Los pacientes que reciben esteroides con un coxib no precisan gastroprotección.

3) ¿Cuál es la mejor opción en un paciente que precisa AINE y está anticoagulado con derivados de la warfarina? En pacientes anticoagulados debe evitarse el uso concomitante de AINE y, de manera especial, en los mayores de 65 años o que presentan otros factores de riesgo de hemorragia. En caso de ser imprescindible el uso de AINE deben utilizarse los inhibidores selectivos de la COX 2 por su mayor seguridad gastrointestinal, su menor interferencia con los anticoagulantes orales y su ausencia de efecto antiagregante. Aunque no está establecido, el uso concomitante de gastroprotección—inhibidor de la bomba de protones o misoprostol—podría comportar un beneficio adicional para esta población de pacientes.

4) En un paciente que precisa AINE por un periodo corto de tiempo ¿se deben seguir las mismas medidas de protección gastrointestinal que en el tratamiento a largo plazo? La indicación de gastroprotección es independiente del tiempo en que se vaya a administrar el AINE.

5) ¿Cuál es la estrategia más adecuada ante un paciente con antecedentes de úlcera gastroduodenal que precisa AINE? El paciente con antecedente de úlcera gastroduodenal que precisa tratamiento con AINE debe recibir un coxib o un AINE clásico con gastroprotección (un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol).

6) ¿Es igual de seguro para el tracto digestivo un coxib que la combinación de un AINE y gastroprotector? La utilización de un coxib es igual de seguro para el tracto digestivo alto que la combinación de un gastropotector y un AINE clásico. La frecuencia global de complicaciones de los tractos digestivos alto y bajo es favorable a la opción de coxib frente a AINE con gastropotector.

7) ¿En qué circunstancias se debe asociar un gastropotector a un coxib? La utilización conjunta de un coxib y un gastropotector es aconsejable en pacientes con alto riesgo hemorrágico que precisen tratamiento con antiinflamatorios.

8) ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en un paciente que precisa AINE y está tomando ácido acetilsalicílico a dosis bajas? El paciente que recibe tratamiento con un AINE clásico o un coxib asociado con AAS a dosis bajas debe recibir tratamiento gastropotector con misoprostol o, preferiblemente con un inhibidor de la bomba de protones.

9) ¿Se debe proceder a gastropotección en el paciente operado al que se administra AINE? No existen evidencias suficientes para suponer que el paciente operado que recibe AINE deba seguir una estrategia de gastroprotección dife-

rente a la de otros pacientes que toman AINE. En pacientes con riesgo de sangrado es conveniente el uso de un coxib.

10) ¿Debe darse gastropotección al paciente operado que recibe analgésicos no AINE? El metamizol, no el tramadol ni lapropifenozone, induce un moderado incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta. Por ello, su administración en pacientes de riesgo hace racional contemplar la aplicación de medidas preventivas.

11) ¿Cuál es la seguridad gastrointestinal del paracetamol administrado de forma aislada o concomitante con AINE? El paracetamol, a dosis de hasta 4 gr/día, es un analgésico seguro desde el punto de vista gastrointestinal y no necesita gastropotección.

12) ¿Cómo se debe actuar ante un paciente que precisa AINE o coxibs y presenta dispepsia? Se debe asociar tratamiento antisecretores para el alivio de la dispepsia. Si la dispepsia aparece con un AINE clásico y el tratamiento antiinflamatorio es imprescindible, una opción es cambiar a un coxib. Si continúa la dispepsia a pesar del tratamiento antisecretores o presenta riesgo de úlcera gastrointestinal debe practicarse una endoscopia.

Bibliografía

1. Walsh D. Deep tissue traumatism from Roentgen ray exposure. *Br Med J* 1987; 2:272-3.
2. Berthrong M, Fajardo LF. Radiation injury in surgical pathology II. Alimentary Tract. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:153-78.
3. Northway MG, Libshitz HJ, West JJ, et al. The opossum as an animal model for studying radiation esophagitis. *Radiology* 1979; 131:731-5.
4. Novak JM, Collins LT, Donowitz M, et al. Effects of radiation on the human gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1:9-39.
5. Phillips TL, Margolis L. Radiation pathology and the clinical response of the lung and esophagus. In: Vaeth, JM, ed. *Radiation effect and tolerance of normal tissues*. Baltimore: University Park Press; 1972:221-35.
6. Seaman WB. The effect of radiation of the esophagus. *Radiology* 1957; 68:534-40.
7. Phillips TL, Ross G. Time-dosis relationships in the mouse esophagus. *Radiology* 1974; 113:435-40.
8. Mascarenhas F, Silvestre ME, da Costa M, et al. Acute secondary effects in the esophagus in patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:34-40.
9. Roswit B, Malsky S, Reid C, et al. Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. *Am J Roentgenol* 1972; 114:460-75.
10. Breiter N, Trott KR, Sassy T. Effect of x-irradiation on the stomach of a rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:779-84.
11. Goldgraber M, Rubin C, Palmer W, et al. The early gastric response to irradiation; a serial biopsy study. *Gastroenterology* 1954; 27:1-20.
12. Rubin P, Casarett G. *Alimentary tract: esophagus and stomach*. Clin Radiat Pathol. Philadelphia: WB Saunders Co 1968; 193-230.
13. Fajardo LF. Pathology of radiation injury. In: Sternberg, SS ed. *Masson Monographs in Diagnostic Pathology*. Chicago II: Year Book Medical Publishers; 1982 47-76.

14. Anselme PF, Lavery IC, Fazio V, et al. Radiation injury of the rectum. *Ann Surg* 1981; 716-24.
15. Döbelbower R, Borgelt B, Strubler K, et al. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: techniques and results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1980; 6:1127-33.
16. Green N, Iba G, Smith WR. Measures to minimize small intestine injury in the irradiated pelvis. *Cancer* 1975; 35:1633-40.
17. Valencia J, Polo S, Alonso V, et al. Adjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: analysis of acute and late-onset toxicity. *Oncología* 2004; 16(3):150-8.
18. Berthrong M. Pathological changes secondary to radiation. *World J Surg* 1986; 10:155-170.
19. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for respectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(3):403-18.
20. Earham R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67:451-61.
21. O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, et al. Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1988; 61:2022-6.
22. Sell A, Jensen T. Acute gastric ulcers induced by radiation. *Acta Radiol* 1966; 4:289-97.
23. Coia LR, Hanks GE. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. *Int J rad Oncol Biol Phys* 1988; 15:29-35.
24. Cox JD, Byhardt RW, Wilson JF, et al. Complications of radiation therapy and factors in their prevention. *World J Surg* 1986; 10:171-88.
25. Pérez CA, Fox S, Lockett MA, et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21:885-98.
26. Potish RA, Jones TK, Levitt SH. Factors predisposing to radiation-related small-bowel damage. *Radiology* 1979; 132:479-82.
27. Pilepich MV, Asbell SO, Krall JM, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity - Analysis of RTOG study 77-06. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987; 13:1007-12.
28. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity - Analysis of RTOG study 75-06. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987; 3:351-7.
29. Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:373-9.
30. Newman A, Katsaris J, West JJ, et al. Small-intestinal injury in women who have had pelvic radiotherapy. *Lancet* 1973; 1471-3.
31. Chary S, Thomson DH. A clinical trial evaluating cholestyramine to prevent diarrhea in patients maintained on low-fat diets during pelvic radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1972; 21:521-34.
32. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Function of the anal sphincters after chronic radiation injury. *Gut* 1986; 27:528-33.
33. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. *Br J Surg* 1985; 72:875-8.
34. Birnbaum EH, Dreznik A, Myerson RJ, et al. Early effect of external beam radiation therapy on the anal sphincter: a study using anal manometry and transrectal ultrasounds. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:757-61.
35. Beck B, Brown F, Fletcher R, et al. Indomethacin promotes healing of experimental esophagitis. *Gastroenterology* 1978; 74:1006.
36. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1977; 39:882-90.
37. Ramírez M, Ibáñez G, Alarcón D. Stimulatory effect of metoclopramide on the esophagus and lower esophageal sphincter of patients with PSS. *Arth Rheum* 1977; 20:30-4.
38. Blakwell JN, Holt S, Heading HC. Effect of nifedipine on esophageal motility and gastric emptying. *Digestion* 1981; 21:50-6.
39. Orlando RC, Bozyaski EM. Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm. *N Engl J Med* 1973; 289:23-5.
40. Steer CB, Harper PG. Gastro-oesophageal complications in patients receiving cancer therapy: the role of proton pump inhibitors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(s1):17-21.
41. Wada S, Tamada K, Yamamoto H, et al. Endoscopic hemostasis for radiation-induced gastritis using argon plasma coagulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(10):1215-8.
42. Roman S, Lombard-Bohas C, Pereira A, et al. Efficacy of argon plasma electrocoagulation to control bleeding from radiation-induced duodenitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(12): 1171-2.
43. Grigsby PW, Pilepich MV, Parson CL, et al. Preliminary results of a phase I/II study of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of chronic radiation-induced proctitis. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:28-31.
44. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DCC. Surgical management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:865-9.
45. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, et al. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(8):487-504.