



CASUÍSTICA

Tratamiento de la cistitis actínica hemorrágica mediante oxigenoterapia hiperbárica

C. Parra^a, R. Gómez^{a,b}, P. Marchetti^a, G. Rubio^b, A. Felmer^c y O.A. Castillo^{b,d,e,*}

^a Servicio de Urología Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

^b Departamento de Urología, Clínica Indisa, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

^c Unidad de Baromedicina, Hospital del Trabajador, Santiago, Chile

^d Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

^e Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

Recibido el 31 de agosto de 2010; aceptado el 18 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 18 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Radioterapia;
Cistitis actínica;
Hemorragia vesical;
Oxigenoterapia
hiperbárica

Resumen

Introducción y objetivo: la cistitis actínica (CAH) secundaria a la radioterapia pélvica ocurre en 2-8% de los pacientes. Se han descrito múltiples tratamientos con resultados variables, habitualmente frustrantes. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como tratamiento de la CAH.

Material y métodos: análisis retrospectivo de los pacientes con CAH secundaria a radioterapia pélvica que recibieron OHB entre enero de 2002 y enero de 2010. Los pacientes recibieron 40 sesiones de OHB en una cámara hiperbárica multiplaza, respirando 90 minutos de oxígeno al 100% a 2,2 atm. Se evaluó la respuesta con relación al cese total o parcial de la hemorragia.

Resultados: veinticinco pacientes fueron tratados (21 varones y 4 mujeres), con edad promedio de 66,7 años. Veinte hombres fueron irradiados por cáncer de próstata y uno por cáncer de vejiga. Tres mujeres tenían cáncer de cuello uterino y una cáncer de endometrio. En todos los pacientes habían fracasado los tratamientos conservadores previos y la OHB fue considerada sólo tras fallar otras medidas. Todos los pacientes respondieron al tratamiento con OHB y ninguno ha presentado recidiva después de terminar el tratamiento en un período de seguimiento promedio de 21,2 meses. No hubo complicaciones graves.

Conclusión: la OHB es un tratamiento no-invasivo, altamente eficaz y seguro para el tratamiento de la CAH secundaria a radioterapia pélvica, por lo que debe considerarse como alternativa de primera elección en estos complejos casos.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: octavio.castillo@indisa.cl (O.A. Castillo).

KEYWORDS

Radiation Therapy;
Actinic cystitis;
Bladder hemorrhage;
Hyperbaric oxygen
therapy

Management of Hemorrhagic Radiation Cystitis with Hyperbaric Oxygen Therapy**Abstract**

Introduction and objectives: hemorrhagic cystitis (HC) after pelvic radiotherapy occurs in 2-8% of patients. A variety of treatments have been described, most of them with uncertain results. We assessed the efficacy of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in HC cases.

Patients and methods: retrospective analysis of patients with HC after pelvic radiotherapy receiving HBOT at our center between January 2002 and January 2010. Our protocol included 40 sessions of HBOT in a multiplace hyperbaric chamber with 90 minutes of 100% oxygen breathing at 2.2 atm. Success was evaluated in terms of total or partial stop of bladder bleeding. Telephone follow-up was updated at the time of submission in all cases.

Results: twenty-five patients were treated (21 male, 4 female); the mean age was 66.7 years. Twenty men were irradiated for prostate cancer and one for bladder cancer. Three women had cervix cancer and one endometrial cancer. In all cases previous conservative treatment had failed and HBOT was considered only after other measures failed. All the patients responded to HBOT and none recurred after end of treatment at a mean follow-up of 21.2 months. There were no serious complications.

Conclusion: HBOT is a highly effective and safe, non-invasive therapy for HC secondary to pelvic radiation; it should be considered as first line alternative in these difficult cases.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Una de las complicaciones reconocidas de la radioterapia pelviana es la cistitis actínica (CA). Su etiología está relacionada con daño crónico de la mucosa vesical secundaria a la radioterapia, que produce atrofia de la mucosa, hipovascularidad, hipoxia e isquemia de los tejidos, ulceración de la mucosa y posteriormente hemorragia¹. La radioterapia también altera la capacidad regeneradora de los tejidos, por lo que las lesiones tienden a no cicatrizar. El daño por radioterapia puede ser de magnitud variable dependiendo del caso individual, de la dosis administrada y del área afectada por la radiación. Clínicamente la CA puede ser asintomática o puede ser muy invalidante, manifestándose por síntomas irritativos vesicales, urgencia y frecuencia miccional, dolor vesical, hematuria y sangrado de magnitud variable. Este sangrado puede presentarse en forma intermitente o en forma aguda y masiva, situación en la que se habla de cistitis actínica hemorrágica (CAH). La incidencia de CAH fluctúa entre el 2 y el 8%, puede aparecer de 2 meses a 10 años después de la irradiación^{2,3} y puede representar una emergencia urológica que requiere transfusiones y diversos procedimientos hemostáticos.

Se han intentado múltiples tratamientos para controlar el sangrado, ya sean de tipo sistémico como la administración de ácido tranexámico, o terapias locales como lavado vesical e irrigación con solución salina generalmente asociada a instilación de formalina o de soluciones de aluminio o nitrato de plata. Con frecuencia se requiere también de procedimientos invasivos, como coagulación endoscópica de los puntos sangrantes con diversos métodos de hemostasia, e incluso medidas extremas como ligadura o embolización de los vasos hipogástricos o, finalmente, la cistectomía. Todos estos procedimientos tienen su propia morbilidad y los resultados son en general frustrantes o transitorios. Un porcentaje de estos pacientes requerirá una cirugía derivativa compleja, como demostraron Kaplan y Wolf en una serie de 33 pacientes

con CAH, de los que hasta un 39% requirieron más de un procedimiento de cistoscopia con lavado vesical y 12% fueron sometidos a cistectomía y derivación urinaria con un conducto ileal⁴.

Durante la década de los 80 surgió la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como una alternativa de tratamiento propuesta por varios grupos de trabajo, basados en la corrección del mecanismo causal de la lesión vesical, ya que el oxígeno hiperbárico favorece la angiogénesis, la regeneración tisular y mejora la cicatrización. Inicialmente se ensayó esta terapia en casos en los que habían fallado otras alternativas de manejo y los resultados fueron favorables, tanto en eficacia como en seguridad^{5,6}, por lo que en la actualidad se tiende a proponer también como parte del tratamiento primario⁷. Presentamos nuestra experiencia con el uso de OHB en el manejo de la cistitis hemorrágica actínica.

Pacientes y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico de CAH que fueron sometidos a OHB en el Servicio de Baromedicina del Hospital del Trabajador de Santiago, entre enero de 2002 y enero de 2010. La cistitis actínica fue confirmada por cistoscopia y cuando fue necesario se realizó biopsia para descartar malignidad. Se consignaron los diagnósticos por los cuales se efectuó la radioterapia pelviana y el tiempo transcurrido entre esta y el inicio de la CAH, así como el tiempo transcurrido entre la CAH y el inicio del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica. Nuestro protocolo incluye 40 sesiones de OHB en una cámara hiperbárica multiplaza, respirando 90 minutos de oxígeno al 100% a 2,2 atm. Se registraron las complicaciones descritas en las fichas clínicas o informadas directamente por los pacientes. Se evaluó la respuesta en relación con el cese total o parcial de la hemorragia. El seguimiento de los pacientes se realizó en función de

los datos obtenidos de la ficha clínica y mediante control telefónico.

Resultados

A lo largo del período revisado se trataron 25 pacientes, 21 varones y 4 mujeres. El promedio de edad fue de 66,7 años (rango 42-80). Veinte varones fueron irradiados por cáncer de próstata (17 de ellos de manera adyuvante a la prostatectomía radical y 3 como tratamiento primario). Tres mujeres fueron irradiadas por cáncer de cérvix uterino y una por cáncer de endometrio. Todos los pacientes habían recibido previamente uno o más procedimientos de lavado vesical con evacuación de coágulos y/o cauterización bajo anestesia. Un paciente recibió irrigación con aluminio. La OHB fue considerada sólo tras el fracaso de estas medidas iniciales. El tiempo medio de seguimiento fue 21,2 (rango 3-66) meses. El promedio entre la radioterapia y la CAH fue 31 (rango 1-106) meses, y entre la aparición de la CAH y el comienzo de la OHB fue 4,7 (rango 1-12) meses. La mediana de OHB fue de 40 sesiones (rango 15-44).

Todos los pacientes respondieron a la OHB con desaparición progresiva y completa del sangrado macroscópico. Solo un paciente presentó una hemorragia intra-tratamiento en la sesión 29, que requirió coagulación con láser KTP antes de completar las 40 sesiones, y posteriormente evolucionó de manera favorable. Hasta la fecha ningún paciente ha requerido tratamiento invasivo u hospitalización debido a sangrado una vez completado el tratamiento. En nuestra serie el éxito no se relacionó con el tiempo transcurrido entre la aparición de la CAH y el inicio de la OHB.

Respecto a las complicaciones se observaron dos casos de baro otitis traumática. En uno de los pacientes fue resuelta mediante miringotomía, logrando posteriormente completar el tratamiento con oxigenoterapia. En el otro paciente la sintomatología se presentó en la sesión número 30 y fue manejado con analgésicos, antiinflamatorios y descongestionantes, con buena respuesta. No se observaron otras complicaciones.

Discusión

El daño actínico a los tejidos se ha relacionado con hipoxia y con obliteración de vasos sanguíneos, hipoxia y daño isquémico crónico. Esta situación puede presentarse desde semanas hasta varios años después de la radiación. Estos fenómenos provocan isquemia, ulceración y ruptura tisular, que tienden a perpetuarse debido a la escasa respuesta inflamatoria reparadora, mediada por la deficiente capacidad para reemplazar el colágeno y las células perdidas en los tejidos irradiados⁷. La persistencia de estas alteraciones son las responsables de los efectos de la radioterapia a largo plazo. Existe evidencia de que el daño endotelial microvascular es uno de los principales efectores del daño tisular actínico⁸.

La forma de presentación de la CAH es variada, yendo desde hematuria leve, intermitente y transitoria, hasta hemorragia copiosa que precisa reposición de volumen y transfusiones. El manejo habitual de la CAH incluye lavados vesicales, irrigación salina e instilaciones vesicales de soluciones de aluminio o nitrato de plata. Además, suele ser

necesario realizar coagulación endoscópica de las lesiones sangrantes, llegando a veces a precisar embolización arterial e incluso cistectomía y derivación urinaria en los casos más extremos. Ninguno de estos tratamientos conservadores consigue detener o revertir el daño tisular secundario a la radioterapia, por lo que sus resultados suelen ser transitorios y la recidiva es la regla. Por su parte, la oxigenoterapia hiperbárica se ha demostrado consistentemente exitosa en el tratamiento de las lesiones actínicas en diversos tejidos⁹, y también en la cicatrización de heridas crónicas en diversos territorios¹⁰. La hiperoxigenación favorece la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos, el aumento del metabolismo aeróbico y produce una vasoconstricción secundaria que lleva a reducción del edema crónico. A través de estos mecanismos se favorece la reparación tisular. Se ha demostrado que la OHB aumenta 8 a 9 veces la densidad vascular de tejidos irradiados en comparación con tejidos-control en condiciones de oxígeno normobárico¹¹. Esta angiogénesis ocurre como consecuencia de la oxigenoterapia hiperbárica y se mantiene en el tiempo. Esto se ha evidenciado con mediciones transcutánicas de oxígeno tisular a un seguimiento de hasta 4 años¹².

Debido a la limitada disponibilidad de cámaras hiperbáricas y a la escasa difusión de esta modalidad terapéutica, hasta ahora este tratamiento ha estado dirigido sólo a los casos más graves, en los que previamente han fallado una o más alternativas de manejo. En 1995 Bevers et al presentaron la primera serie prospectiva con 40 pacientes portadores de cistitis hemorrágica significativa, con un seguimiento medio de 23 meses, en quienes había sido infructuoso al menos un tratamiento anterior. Estos autores obtuvieron un 75% de remisión completa del sangrado, un 12,5% de respuesta parcial y un 12,5% de fracaso del tratamiento⁶.

Neheman et al presentaron una experiencia con 7 pacientes, en los que obtuvieron remisión completa a corto plazo en todos los casos y recurrencia alejada en dos pacientes (27%)⁷. La serie presentada por Del Pizzo et al muestra resultados menos alentadores, puesto que logra remisión definitiva del sangrado en 3 de 11 pacientes (27%)¹³. Cinco casos de esta serie presentaron sangrado recurrente al quinto mes de seguimiento y en 3 no hubo respuesta alguna. Todos los pacientes incluidos habían sido sometidos a tratamientos previos infructuosos.

De un total de 57 pacientes evaluables, Corman et al refieren un 86% de respuesta completa con un promedio de 33 sesiones¹⁴. Chong et al lograron respuesta total o parcial en el 80% de 60 casos. Además demostraron eficacia estadísticamente significativa independiente de la terapia previa y mejores resultados cuando la oxigenoterapia se aplica dentro de los primeros seis meses de aparición del sangrado¹⁵.

Mathews et al obtuvieron respuesta completa en 11 de 17 pacientes sometidos a terapias anteriores sin éxito (64%)¹⁶. Además lograron demostrar un beneficio estadísticamente significativo en quienes recibieron la oxigenoterapia más precozmente, es decir, dentro de las dos primeras semanas de aparición del sangrado. En nuestra serie no se observó diferencia significativa en la respuesta según el tiempo de evolución de la CAH previo al inicio de la OHB.

En la **tabla 1** presentamos un análisis comparativo de las distintas series publicadas en la literatura^{5-7,13-19}. Si combinamos nuestra experiencia con las series reflejadas

Tabla 1 Principales series de pacientes con cistitis actínica hemorrágica tratados con oxigenoterapia hiperbárica.

Autor, año	Cita	n	Seguimiento medio (meses)	Sesiones	Nº de pacientes con respuesta total y parcial (%)
Weiss et al, 1994	5	13	30	51	12 (92%)
Bevers et al, 1995	6	40	23,1	20	37 (92%)
Norkool et al, 1993	17	14	23,2	28	10 (71%)
Del Pizzo et al, 1998	13	11	30	40	8 (73%)
Mathews et al, 1999	16	17	21	14	11 (64%)
Corman et al, 2003	14	57	10-120	33	49 (86%)
Neheman et al, 2005	7	7	24	30	7 (100%)
Chong et al, 2005	15	60	12	33	48 (80%)
Yoshida et al, 2008	18	8	15,5	19	6 (75%)
Mohamad Al-Ali et al, 2010	19	14 (10)*	18	30	2 (20%)
Serie actual		25	21,2	37,7	25 (100%)
Total		237	25,2	30,5	215 (90,7%)

* De los 14 pacientes, sólo 10 recibieron tratamiento.

en esta compilación, se puede observar una tasa de respuesta combinada, considerando repuesta total y parcial acumulada del 90,7% en una casuística de 237 pacientes tratados. En ninguna de las series hubo morbilidad asociada al procedimiento, mencionándose sólo casos anecdóticos de claustrofobia y de problemas óticos reversibles¹⁴.

Es interesante el trabajo de Mohamad Al-Ali et al, que es un estudio retrospectivo que compara dos grupos de CAH, en el que 10 pacientes recibieron OHB y 4 no¹⁹. En el grupo tratado sólo dos pacientes se recuperaron, lo cual fue inferior a la resolución espontánea observada en el grupo control sin OHB. Llama la atención esta baja respuesta, que contrasta con lo publicado por todos los demás autores. Diversos factores pudieran haber influido en estos resultados, como la edad de los pacientes, el tabaquismo, la dosis de radiación recibida y la presencia de comorbilidad diferente. También resulta sorprendente nuestra tasa de éxito del 100% a casi dos años de seguimiento, que debemos tomar con cautela. Es posible que en el futuro algunos de nuestros pacientes presenten una recurrencia y que esta tasa disminuya. Sin embargo, una recidiva de la hemorragia tampoco impide un retratamiento, considerando que se trata de una terapia no-invasiva y prácticamente carente de complicaciones. No obstante, tampoco existe seria experiencia en el campo de la terapia de la recurrencia.

En resumen, la oxigenoterapia hiperbárica es un tratamiento no invasivo que consiste en la administración de oxígeno al 100% a presión más elevada que la atmosférica. Parece tratarse de un tratamiento altamente eficaz y seguro para la CAH secundaria a radioterapia pelviana, por lo que en nuestra opinión debiera considerarse como una alternativa de primera elección en estos casos complejos. A pesar de que la evidencia generada se basa en series retrospectivas y procedentes de una misma institución, la experiencia reflejada en la literatura con este tratamiento parece satisfactoria. En este sentido, se está llevando a cabo un estudio importante, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado para poder evaluar de manera definitiva la eficacia de la OHB en el tratamiento de las cistitis por radiación²⁰. Sus resultados serán sin duda bienvenidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Caeiro Muñoz M, Calderón González A, Mojón Ojea A. Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer. *Bases físicas, técnicas y clínicas. Oncología.* 2005;28:20–9.
2. Galalae RM, Kovács G, Schultza J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R. Long term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:81–90.
3. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:935–9.
4. Kaplan JR, Wolf Jr JS. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 2009;181:641–6.
5. Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth K. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *The Lancet.* 1995;346:803–5.
6. Weiss J, Mattei D, Neville E, Hanno P. Primary treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10- year experience. *J Urol.* 1994;151:1514–7.
7. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for Radiation- induced haemorrhagic cystitis. *Br J Urol Int.* 2005;96:107–9.
8. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283–8.
9. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med.* 2002;29:4–30.
10. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg.* 2005;92:24–32.

11. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science*. 1983;221:1283–7.
12. Marx RE, Johnson RP. In: Davis JC, Hunt TK, editors. *Problems wounds in oral and maxillofacial surgery: the role of hyperbaric oxygen*. New York: Elsevier Science Publishing Co.; 1998.
13. Del Pizzo J, Chew B, Jacobs S, Sklar G. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term followup. *J Urol*. 1998;160:731–3.
14. Corman J, Mc Clure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol*. 2003;169:2200–2.
15. Chong K, Hampson N, Corman J. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 2005;65:649–53.
16. Mathews R, Rajan N, Josefson L, Camporesi E, Makhuli Z. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1999;161:435–7.
17. Norkool DM, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):332–4.
18. Yoshida T, Kawashima A, Ujike T. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol*. 2008;15:639–41.
19. Mohamad Al-Ali B, Trummer H, Shamloul R, Zigeuner R, Pummer K. Is treatment of hemorrhagic radiation cystitis with hyperbaric oxygen effective? *Urol Int*. 2010;84:467–70.
20. Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol*. 2010;7:206–14.



**PROGRAMA FORMATIVO
ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS 2011
EXAMEN DE MARZO 2011 / VOLUMEN 35
NÚMERO 3**



Los artículos seleccionados como lecturas recomendadas en este número de Actas Urológicas Españolas son:

- Detección y estadificación molecular del cáncer vesical mediante RT-PCR a tiempo real para gelatinasas (MMP-2, MMP-9) y TIMP-2 en sangre periférica. Angulo JC, Ferruelo A, Rodríguez-Barbero JM, Núñez C, Ramón de Fata F, González J

- Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. Millán F, Gracia S, Sánchez-Martín F, Angerri O, Rousaud F, Villavicencio H.

- Manejo racional y selectivo de los pacientes con estenosis de uretra anterior. Gómez R, Marchetti P, Castillo O.

-Reconstrucción del glande con injerto cutáneo libre según técnica de Bracka. Gómez-Ferrer A, Rubio J, Collado A, Trassierra M, Casanova J, Monrós JL, Ricos JV, Bonillo MA, Iborra I, Solsona E.

**El cuestionario se completa y envía on-line mediante la WEB del programa
<http://www.aeu.es/pfaue2011/>**

**Con el 100% de respuestas acertadas se consiguen 0.4 créditos por número,
que equivalen a 2 horas lectivas.**

CGCOM



SEAFORMEC
Sistema Español de Acreditación
de la Formación Médica Continuada

Actividad acreditada en base a la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Sanidad y Política Social y Ministerio de Educación al Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (Resolución de 22 de marzo de 2002, BOE Num. 81 de 4 de abril de 2002) con **0,4 CRÉDITOS**, equivalentes a **2 horas lectivas**



Consejo de Formación Continuada
SISTEMA ESPAÑOL DE ACREDITACIÓN
DE LA FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA