

Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/14
I.S.B.N.: 978-84-15910-72-5

YESICA GONZÁLEZ LUGO

**Tratamiento de la fibrosis inducida por radioterapia
en tumores de vías aerodigestivas superiores
mediante la combinación de pentoxifilina-tocoferol
y oxigenoterapia hiperbárica**

Directores

**CLAUDIO A. OTÓN SÁNCHEZ
LUIS FERNANDO OTÓN SÁNCHEZ
LUCIO DÍAZ-FLORES VARELA**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Cáncer de cabeza y cuello.

El cáncer de cabeza y cuello comprende unas regiones anatómicas que por su localización y diseminación linfática tienen muy diferentes características. Representa el 5-6% del total de los tumores malignos y produce un 8% de mortalidad en los varones y un 1% en la mujer. Es más frecuente en hombres que en mujeres (4:1) y tiene su máxima incidencia en la 5ª-6ª década de la vida (1).

Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres.

En lo que se refiere a mortalidad por este tipo de tumores y según los datos recogidos por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud de Carlos III), el cáncer de cavidad oral y faringe ocupa el décimo lugar en el ranking de los quince tumores malignos más frecuentes en hombres en España en el año 2006. A continuación aparecen el cáncer de esófago y el de laringe en undécimo y duodécimo lugar respectivamente (2).

Los datos recogidos por el Centro Nacional de Epidemiología sobre la situación del cáncer de cabeza y cuello en España (Instituto de Salud de Carlos III) entre los años 2002 y 2006, ponen de manifiesto el número de defunciones por localización tumoral en hombres y mujeres que podemos observar en la tabla 1.1. Un total de 24.741 hombres y 3.784 mujeres murieron en España por esta causa en el quinquenio analizado.

Tabla 1.1 N° de defunciones según localización tumoral en España.

TUMOR	N° defunciones en España (Hombres)	N° defunciones en España (Mujeres)
Cavidad bucal y faringe	8893	2086
Esófago	7681	1207
Fosas nasales	320	132
Laringe	7847	359
Total	24741	3784

Además disponemos de los datos referentes a la comunidad autónoma de Canarias, donde se observa para el quinquenio 2002-2006 el número de defunciones por localización tumoral en hombres y en mujeres (tabla1.2). Así pues solo en la Comunidad de Canarias 1.197 hombres y 172 mujeres fallecieron por esa causa en el mismo quinquenio.

La causa de muerte se ha codificado utilizando tres revisiones diferentes de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8, CIE-9 y CIE-10) (tabla1.3).

En cuanto a datos de incidencia recordamos que se mide mediante la implantación de un sistema de registro de todos los casos nuevos. Los registros poblacionales de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes.

Tabla 1.2 N° de defunciones según localización tumoral en Canarias.

TUMOR	N° defunciones en Canarias (Hombres)	N° defunciones en Canarias (Mujeres)
Cavidad bucal y faringe	530	86
Esófago	355	55
Fosas nasales	8	8
Laringe	304	23
Total	1197	172

Tabla 1.3 Clasificación Internacional de Enfermedades.

TUMOR	CIE -8 1975-1975	CIE-9 1980-1998	CIE-10 1999-2006
Cavidad bucal y faringe	140-149	140-149	C00-C14
Esófago	150	150	C15
Fosas nasales	160	160	C30-C31
Laringe	161	161	C32

La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres. En cuanto a las tendencias temporales, en general, en todos los registros y para ambos sexos se observó un aumento progresivo de los casos de cáncer desde el primer periodo de estudio al último. El patrón que se observa en la mayoría de los registros muestra una incidencia muy elevada de tumores relacionados con el consumo de alcohol y tabaco.

En la tabla 1.4 exponemos el número de casos de cáncer en hombres y mujeres en Canarias (2):

Tabla 1.4 Incidencia de cáncer de cabeza y cuello en Canarias.

TUMOR	Incidencia en Canarias entre 1997-2002 (casos/100.000 hombres)	Incidencia en Canarias entre 1997-2002 (casos/ 100.000 mujeres)
Cavidad bucal y faringe	1095	166
Esófago	355	55
Fosas nasales	378	281
Laringe	35	15

El tabaco es el principal factor predisponente, aisladamente o en asociación con el alcohol. Existen pacientes con cáncer de cabeza y cuello de tipo carcinoma epidermoide que no presentan el antecedente de tabaco ni alcohol. Su aparición es a menor edad y su comportamiento biológico es más agresivo. También se ha relacionado con déficits en la dieta, como el déficit de vitamina A, y con exposición profesional a determinados productos como el polvo de madera relacionado con el cáncer de senos paranasales y el asbesto con el cáncer de laringe. La radiación UV solar está relacionada con el cáncer de labio. De origen infeccioso es la relación del virus de Epstein-Barr con el cáncer de nasofaringe. El síndrome de Plummer-Vinson está relacionado con tumores de hipofaringe.

El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico predominante (más del 90%). La determinación del grado de diferenciación es muy importante ya que los tumores bien diferenciados o Grado I (queratinización mayor del 75%) son menos agresivos que los tumores pobremente diferenciados o grado III, que son tumores muy agresivos y que, aunque responden muy bien a los tratamientos, recidivan con gran facilidad. Si el grado histológico es muy importante, también lo es el tamaño del tumor, el estado de los bordes quirúrgicos, el grado de diferenciación y la afectación ganglionar, especificando el estado de la cápsula ganglionar. En la nasofaringe predomina el carcinoma indiferenciado (linfoepitelioma). Otras variedades de aparición rara son los linfomas, los sarcomas y los adenocarcinomas. Los tumores de las glándulas salivares son en su mayoría benignos (adenocarcinoma pleomorfo y tumor de Warthin). Las variedades malignas más frecuentes son el adenocarcinoma y el tumor mucoepidermoide (3).

Existen lesiones premalignas en el tracto aerodigestivo superior que pueden degenerar en una neoplasia. Son la leucoplasia, la eritroplasia, la hiperplasia y la displasia. La displasia progresa a carcinoma en el 15-30% de los casos. Por tanto, es necesario realizar una correcta exploración ORL tanto en la primera visita del paciente como en las revisiones posteriores. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan un riesgo muy alto de desarrollar segundos tumores (3).

Los territorios que vamos a analizar incluyen las siguientes localizaciones: fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe y glándulas salivares y su incidencia relativa podemos observarla en la tabla 1.5. Los

síntomas y signos se originan tanto del tumor primario como del compromiso ganglionar cervical.

Tabla 1.5 Incidencia del cáncer de cabeza y cuello en función de la localización anatómica.

Cáncer de Cavidad Nasal y Senos Paranasales	5 %
Cáncer de Nasofaringe	8 %
Cáncer de Cavidad Oral	40 %
Cáncer de Orofaringe	10 %
Cáncer de Laringe	25 %
Cáncer de Hipofaringe	8 %
Cáncer de Glándulas Salivares	4-8 %

El cáncer de fosa nasal y paranasal se caracteriza por presentar un crecimiento dentro de los límites óseos de los senos y a menudo son asintomáticos hasta que erosionan e invaden las estructuras adyacentes. Los cánceres del seno maxilar son los más comunes de los cánceres del seno paranasal. Los tumores de los senos etmoidales, el vestíbulo nasal y la cavidad nasal son menos comunes, y los tumores de los senos esfenoidales y frontales son poco comunes (3).

Los cánceres pequeños de la nasofaringe son curables con radioterapia y los pacientes con estos cánceres pequeños han presentado tasas de supervivencia de 80 a 90%. Las lesiones moderadamente avanzadas sin prueba clínica de diseminación hasta los ganglios linfáticos cervicales son a menudo curables y los pacientes con estas lesiones han mostrado tasas de supervivencia de 50 a 70% (4).

Cuando hablamos de cavidad oral hacemos referencia a los labios, dos tercios anteriores de la lengua, mucosa bucal, suelo de la boca, encía, trígono retromolar y paladar. La tasa de posibilidad de curación de cánceres del labio y de la cavidad oral varía según el estadio y el sitio específico. La mayoría de los pacientes presentan cánceres de labio en estadios iniciales que se tratan con cirugía o radioterapia y presentan tasas de curación de 90 a 100%. Los cánceres pequeños del trígono retromolar, el paladar duro y la encía superior son curables con radioterapia o cirugía, con tasas de supervivencia de hasta 100%. Se pueden lograr tasas de control local de hasta 90% con radioterapia o cirugía para cánceres pequeños de la parte anterior de la lengua, el suelo de la boca y la mucosa oral. En ausencia de pruebas clínicas de diseminación hasta los ganglios linfáticos cervicales, las lesiones moderadamente avanzadas del suelo de la boca y la lengua anterior son generalmente curables, con tasas de supervivencia de hasta 70 y 65%, respectivamente (5) (6).

La orofaringe se encuentra situada entre el paladar blando por encima y el hueso hioides por debajo; continúa anteriormente la cavidad oral y se comunica con la nasofaringe en la parte superior y, en la parte inferior, con la laringe supraglótica y la hipofaringe. La orofaringe se divide en los sitios siguientes: base de la lengua, la cual comprende los pliegues faringoepiglóticos y los glosopiglóticos; región tonsilar, la cual comprende la fosa y los pilares anterior y posterior; paladar blando, el cual comprende la úvula y paredes faríngeas, que son posterior y lateral. La tasa de curación de los cánceres de la orofaringe varía mucho de acuerdo con el estadio de la enfermedad y el sitio específico de ésta (3).

Tradicionalmente, la cirugía o la radioterapia o ambas combinadas han sido los tratamientos más utilizados de los cánceres orofaríngeos con indicaciones específicas para cada tipo de tumor, estadio y localización concreta (7).

Actualmente el uso concurrente de la radioquimioterapia se ha convertido en el tratamiento estándar en estadios localmente avanzados, y la cirugía suele reservarse para rescatar a los pacientes cuyo tratamiento fracasa (7) (8).

La laringe se divide en las tres regiones anatómicas siguientes: la laringe supraglótica, que incluye la epiglotis, las cuerdas vocales falsas, los ventrículos, los pliegues aritenoepiglóticos y las aritenoides; la glotis, que incluye las cuerdas vocales verdaderas y las comisuras anterior y posterior y la región subglótica, que empieza 1 cm debajo de las cuerdas vocales verdaderas y se extiende hasta el borde inferior del cartílago cricoides o el primer anillo traqueal. Los factores pronósticos adversos de mayor importancia en el caso de los cánceres de la laringe son el estadio T y N. Otros factores pronósticos pueden ser el sexo, edad, estado general y una variedad de características patológicas del tumor, incluyendo grado y profundidad de la invasión. El pronóstico para cánceres pequeños de la laringe que no se han propagado a los ganglios linfáticos es muy bueno, con tasas de curación del 75 a 95% dependiendo del sitio, masa tumoral, y del grado de infiltración. Aunque la mayoría de las lesiones precoces pueden ser curadas por cirugía o radioterapia, la radioterapia con o sin quimioterapia puede ser la estrategia más razonable al preservar la voz, con lo que dejaríamos la cirugía para el rescate (9) (10).

La hipofaringe se compone de las siguientes zonas: seno piriforme, área poscricoidea y pared faríngea posterior. Clínicamente, el cáncer de hipofaringe tiende a presentar una evolución que se caracteriza por una infiltración local difusa, metástasis precoces y tasa de infiltración a distancia relativamente alta. Además del riesgo de metástasis regional diferida, el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario en aquellos pacientes con tumores de las vías aerodigestivas superiores ha sido estimado en 4 a 7% anual (11) (12).

Los tumores de glándulas salivales comprenden aquellos de las glándulas mayores (parótida, submandibular y sublingual) y de las glándulas menores (mucosa oral, paladar, úvula, suelo de la boca, área retromolar y periamigdalares) (13).

Los tumores malignos de la glándula salival en etapa temprana y de grado bajo generalmente son curables mediante tratamiento quirúrgico exclusivo. El pronóstico es más favorable cuando el tumor se encuentra en una glándula salival mayor (la glándula parótida es la más favorable, luego la glándula submandibular). Las localizaciones menos favorables son las sublinguales y las glándulas salivales menores. Los tumores voluminosos o de alto grado tienen peor pronóstico, y su tratamiento suele consistir en resección quirúrgica combinada con radiación postoperatoria (14).

Algunos tumores se manifiestan precozmente (cáncer del labio, cáncer de cuerda vocal), otros característicamente lo hacen en etapas locales avanzadas (seno piriforme, senos maxilares, supraglótico).

El cáncer de cabeza y cuello puede permanecer de forma subclínica durante mucho tiempo y no manifestarse hasta que la enfermedad esté muy avanzada. Son pacientes que habitualmente se demoran en acudir a la consulta y presentan síntomas parecidos a las enfermedades benignas habituales. Esto hace que en bastantes ocasiones se retrase el diagnóstico y se detecten en estadios muy avanzados, lo que dificulta la erradicación total del tumor.

Cuando las células tumorales comienzan a crecer, tienden a extenderse con facilidad a las zonas vecinas por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz. La característica principal de los tumores de cabeza y cuello es la fácil diseminación a los ganglios linfáticos regionales. El conocimiento de la diseminación linfática es la base de los tratamientos con radioterapia ya que el control tumoral depende no sólo del tratamiento del tumor primario, sino también de los ganglios regionales dado el alto riesgo de presentar recidiva locorregional. Los ganglios cervicales se han dividido en niveles para poder definir la diseminación tumoral (figura 1.1):

- Nivel I:
 - IA: Grupo submentoniano: constituido por los ganglios que se encuentran en el triángulo formado por los vientres anteriores de ambos digástricos y el hueso hioides.
 - IB: Grupo submandibular: lo constituyen los ganglios que se encuentran limitados por ambos vientres del músculo digástrico y del cuerpo de la mandíbula.

- Nivel II: Grupo yugular superior: ganglios yugulodigástricos, suboccipitales y mastoideos. Se encuentran a nivel del tercio superior de la vena yugular interna y del nervio espinal

(desde la bifurcación carotídea hasta la base del cráneo). El límite posterior es el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM), mientras que el anterior lo constituye el borde lateral del músculo estilohioideo.

- Nivel III: Grupo yugular medio: ganglios yugulo-omohioideos. Se encuentran a nivel del tercio medio de la yugular interna, desde la bifurcación carotídea al omohioideo. Los límites anteriores y posteriores son idénticos al grupo anterior.

- Nivel IV: Grupo yugular inferior: ganglios yugulares inferiores y supraclaviculares. Se encuentran a nivel del tercio inferior de la yugular interna, desde el omohioideo hasta la clavícula. Los límites anteriores y posteriores son idénticos a los anteriores.

- Nivel V: Grupo del triángulo posterior: ganglios linfáticos alrededor de la porción inferior del nervio espinal y a lo largo de los vasos cervicales transversos. El límite posterior es el borde anterior del trapecio, mientras que el anterior es el borde posterior del ECM y el inferior, la clavícula.

El diagnóstico se realiza con una anamnesis completa seguida de una exploración ORL completa mediante laringoscopia indirecta y directa, fibroscopia; además de TAC cervical, analítica y radiografía de tórax. La laringoscopia directa con toma de biopsia, completa el estudio y nos proporciona la información del tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral. En los tumores avanzados con adenopatías cervicales de gran tamaño, se puede realizar una

punción aspiración con aguja fina (PAAF), obteniendo el diagnóstico histológico con gran rapidez.



Figura 1.1 Niveles ganglionares a nivel cervical.

La determinación de la extensión tumoral en la actualidad se realiza según la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC), que se corresponde con la clasificación TNM de la Union for International Cancer Control (UICC) (15) (tabla 1.6). La extensión del tumor primario depende de la localización inicial, sin embargo la diseminación regional o a distancia es uniforme para todas las localizaciones (tabla 1.7). Generalmente cuando hablamos de T4 indica infiltración de hueso, cartílago, músculos o piel. La clasificación por estadios es útil en la práctica clínica a la hora de pautar el tratamiento (tabla 1.8). El estadio clínico hace referencia al que está determinado por las pruebas diagnósticas, mientras que el

estadio patológico está basado en el estudio histológico de la pieza quirúrgica.

Los tumores en estadios precoces (pequeños, poco invasivos, sin compromiso ganglionar ni metástasis a distancia) son tratados con cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia, con resultados similares, dependiendo de su ubicación, estado general del paciente, potenciales secuelas postquirúrgicas, decisión informada del paciente, preferencias del centro que realizará el tratamiento. En los tumores locorregionalmente avanzados (estadios clínicos III y IV), en que las tasas de supervivencia son bajas, los tratamientos estándares son la combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria. Alternativas actuales de progresiva utilización son las técnicas de preservación de órganos, como la radioquimioterapia concomitante. En los últimos años se han realizado importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, pero aún muchos pacientes siguen siendo diagnosticados en estadios avanzados (16).

El registro de tumores del Hospital Universitario de Canarias (17), ha contabilizado un total de 728 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello entre los años 1998 y 2006, de los cuales recibieron tratamiento con radioterapia 471 pacientes (tabla 1.9). La mayor parte de pacientes incluidos en esta tesis pertenecen a este grupo.

Tabla 1.6 Clasificación TNM para tumores de cabeza y cuello según UICC.

TUMOR PRIMARIO					
	Labio, cavidad oral, faringe	Laringe	Nasofaringe	Cavidad nasal y Senos paranasales	Glándulas salivales
T1	Hasta 2 cm.	Supraglotis: una localización. Glotis: limitado a cuerda vocal. a: una cuerda. b: ambas cuerdas. Subglotis: limitado subglotis.	Confinado a nasofaringe.	Seno maxilar: limitado al seno sin erosión ósea CN y seno etmoidal: una localización.	Hasta 2 cm.
T2	Diámetro mayor entre 2-4 cm.	Supraglotis: más de una localización, movilidad cuerda normal. Glotis: extensión a supra o subglotis, movilidad de la cuerda disminuida. Subglotis: extensión acuerda, movilidad cuerda normal o disminuida.	Afecta a orofaringe o fosa nasal. a: sin extensión parafaringea. b: con extensión parafaringea.	Cavidad nasal y seno etmoidal: dos sublocalizaciones o localizaciones nasoetmoidales adyacentes. Seno maxilar: erosión ósea, paladar duro, meato nasal medio.	Diámetro mayor entre 2-4 cm.
T3	> 4 cm.	Supraglotis: cuerda vocal fija, invasión área postcricoida, espacio paraglótico o preepiglótico, erosión cartílago tiroideo. Glotis: cuerda vocal fija, pero limitado a la laringe, erosión cartílago tiroideo. Subglotis: fijación de la cuerda vocal.	Invade huesos o senos paranasales	Seno maxilar: invade pared posterior de seno maxilar, tejido subcutáneo, pared medial/suelo de órbita, fosa pterigoidea, seno etmoidal. Cavidad nasal y seno etmoidal: pared medial/suelo de la órbita, seno maxilar, paladar, lámina cribiforme	Extensión extraparenquimatosas, sin afectación del nervio facial o bien tamaño 4-6 cm.
T4	Invade estructuras adyacentes.	Invasión cartílago tiroideo o estructuras adyacentes.	Extensión intracraneal o infiltra pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe u órbita.	Extensión al resto de los tejidos adyacentes.	Invade base cráneo, paladar, pterigoide, Arteria carótida, nervio facial o bien mayor de 6 cm.

Tabla 1.7 Clasificación de la diseminación ganglionar y a distancia de los tumores de cabeza y cuello.

AFECTACIÓN GANGLIONAR	METASTASIS A DISTANCIA		
NO	No hay metástasis en los ganglios regionales.	M0	No
N1	Metástasis en un ganglio homolateral de hasta 3 cm.	M1	Sí
N2	A: Metástasis en ganglio homolateral entre 3 y 6 cm. B: Metástasis en múltiples ganglios homolaterales, ninguno > 6 cm. C: Ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm.		
N3	Metástasis en uno o más ganglios > 6 cm.		

Tabla 1.8 Clasificación por estadios del cáncer de cabeza y cuello.

	CLASIFICACION POR ESTADIOS
Estadio I	T1 N0M0
Estadio II	T2 N0M0
Estadio III	T3 N0M0 o T1-2-3 N1M0
Estadio IV	IVa: T4 N0-1 M0, cualquier N2M0 IVb: cualquier N3M0 IVc: cualquier M1

Tabla 1.9. Número de pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y tratados con radioterapia en el Hospital Universitario de Canarias.

Año de diagnóstico	Nº casos	Nº Pacientes que recibieron radioterapia
1998	61	46
1999	68	53
2000	78	57
2001	78	44
2002	88	54
2003	76	36
2004	102	66
2005	93	57
2006	84	58
Total	728	471

1.2. Tratamiento con radiaciones ionizantes.

La interacción de las radiaciones ionizantes con la materia, comporta una serie de fenómenos físicos que dependerán de la energía de la radiación y que tendrán lugar básicamente en las estructuras atómicas de la materia. Estas interacciones conllevan el depósito en la materia de suficiente energía como para arrancar un electrón de la corteza atómica, convirtiendo el átomo en un ión. De ahí el nombre de este tipo de radiaciones.

Los átomos ionizados tienen una enorme capacidad de reacción por lo que se van a producir interacciones químicas entre los elementos vecinos. La fase física de la interacción pasa entonces a una fase química. Cuando estas interacciones suceden en el medio biológico y concretamente, como es en el caso de la oncología radioterápica, en el hombre, las interacciones químicas se convierten entonces en bioquímicas. Toda esta cascada de fenómenos se sucede en un período de tiempo muy breve, inferior a un milisegundo.

En el organismo humano, además del agua, que constituye no menos del 70% del componente celular, existen tres grandes grupos de moléculas en los que podrá incidir el efecto de las radiaciones ionizantes. Se trata de los glúcidos, los lípidos y las proteínas. Desde el punto de vista oncológico de la acción de las radiaciones, sólo el agua y las proteínas, y más específicamente los ácidos nucleicos son los blancos de interés.

Cuando la radiación ionizante actúa sobre una molécula de ADN, dada su reactividad, provocará una serie de reacciones químicas cuyo resultado final será la desorganización de la estructura del ADN, que tendrá como consecuencia que esta molécula pierda la capacidad para cumplir sus funciones. Las moléculas de ADN son el constituyente, no sólo fundamental sino único, de los genes y éstos a su vez los constituyentes del material cromosómico, encargado de controlar todas las funciones de la célula.

La lesión del ADN conducirá finalmente a fenómenos de muerte celular, bien directa e inmediata o bien diferida mediante mecanismos de pérdida de sus funciones, imposibilidad de reproducirse o activación del mecanismo de muerte programada. Estos acontecimientos de muerte celular no son inmediatos y se presentan en períodos que varían entre segundos, horas o días. Las radiaciones ionizantes actúan indistintamente sobre células

normales o enfermas (tumoraes), existiendo diferente sensibilidad de cada extirpe celular lo que explica que al ser las células tumorales más sensibles que las normales, se empleen las radiaciones en el tratamiento de los tumores.

La mayor parte del efecto ionizante de las radiaciones se producirá sobre el agua, ésta interacción dará lugar a la producción de radicales libres oxígeno y oxidrilo que son muy tóxicos y cuyo efecto es el mismo que el de cualquier átomo ionizado, es decir son muy reactivos y por ello se unirán a moléculas de ADN produciendo el mismo daño que hemos visto anteriormente.

La interacción de las radiaciones sobre los blancos atómicos (ADN) que encontremos en la célula, constituye el efecto directo de las radiaciones ionizantes, mientras que la interacción a través de los radicales libres las moléculas de agua es el llamado efecto indirecto de las radiaciones. Ambos se traducirán siempre en daño sobre el ADN y posible muerte celular.

Por tanto, en cualquier caso, la lesión producida por las radiaciones siempre es inespecífica y se caracteriza primariamente por la muerte celular. La muerte celular contemplada sobre tejidos sanos tendrá dos tipos de efectos, uno derivado de la propia muerte, con disminución de la carga celular del tejido, fenómeno que conocemos como atrofia o hipotrofia y otro derivado de las consecuencias de esta muerte celular. La consecuencia práctica de esta situación será la producción de efectos agudos y de efectos tardíos producidos en los tejidos por acción de las radiaciones.

En los tratamientos con radioterapia hemos de tener en cuenta varios aspectos que son básicos a la hora de especificar la dosis de radiación, nos referimos a la localización del tumor primario, la afectación ganglionar, el grado de diferenciación histológico y el estado de los bordes quirúrgicos si se ha hecho cirugía.

La dosis de radiación necesaria para tratar con intención radical los tumores T1 y T2 es de 65-70 Gy, con un fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/día. Los tumores avanzados y que no son subsidiarios de cirugía necesitan dosis mayores, entre 70 y 75 Gy. En el tratamiento de estos tumores, generalmente de gran tamaño, se puede aumentar la dosis alterando el fraccionamiento convencional, es decir, mediante el hiperfraccionamiento. De esta forma se puede alcanzar dosis mayores fraccionando la radiación dos veces al día, con dosis por fracción menor que la convencional (habitualmente entre 1,15-1,2 Gy por fracción) (18). El control tumoral será mayor debido al aumento de la dosis administrada y los efectos secundarios a largo plazo producidos por la radiación se mantendrían similares a los que produce el fraccionamiento convencional. Los efectos agudos durante el tratamiento, sin embargo, serán mucho mayores por el aumento diario de la dosis (figuras 1.2 y 1.3). Con dosis de radiación tan altas podemos esperar efectos secundarios tardíos sobre las distintas zonas incluidas dentro del campo de radiación (19).

La asociación de cirugía y radioterapia ha sido el tratamiento habitual los pacientes con afectación tumoral extensa. La radioterapia postoperatoria suele comenzar cuatro o seis semanas después de la cirugía. La dosis administrada varía en función de la cirugía realizada. Si los bordes están próximos se administraría una dosis de 65-66 Gy. Si los bordes están afectados se alcanzarían los 70 Gy. Las indicaciones de irradiación postoperatoria son: márgenes de resección inadecuados, imposibilidad de realizar un vaciamiento cervical, invasión local significativa (cartílago, hueso), invasión perineural, tumores extensos (estadios III y IV) y/o de alto grado, afectación extracapsular y riesgo de afectación ganglionar contralateral,

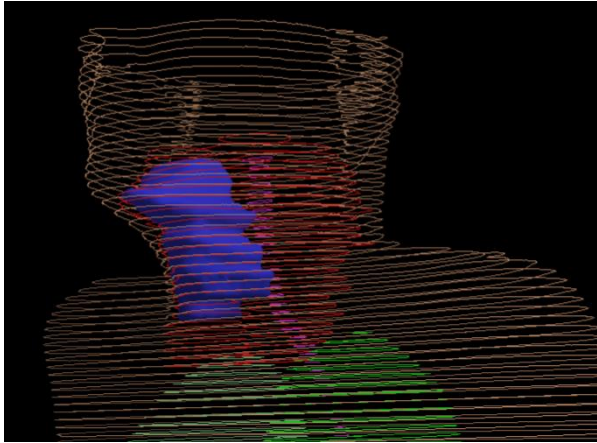


Figura 1.2 Planificación en 3D de un carcinoma de región cervical.

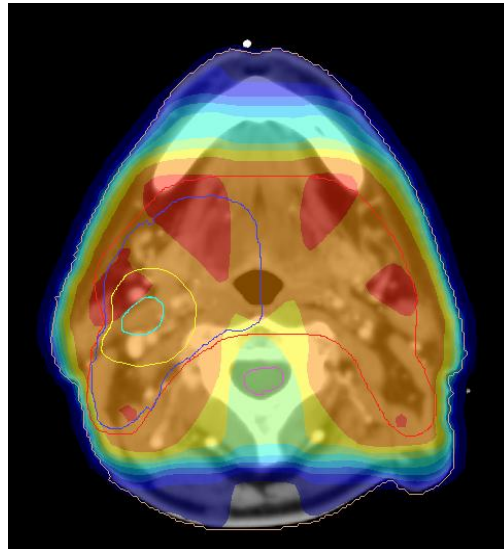


Figura 1.3 Curvas de isodosis en el tratamiento de un carcinoma de región cervical.

La quimioterapia utilizada en los tumores avanzados, con el fin de potenciar la acción de la radioterapia se basa en el tratamiento con cisplatino, el 5-Fluorouracilo y el Taxol. La combinación que ha sido más utilizada es la de cisplatino-5-FU, un esquema clásico llamado Al-Sarraf (nombre del investigador que lo empleó por primera vez).

La quimioterapia y la radioterapia paliativas también tienen un papel importante en las recidivas locoregionales y en el tratamiento de segundos tumores que sean inoperables y que aparezcan en la zona de irradiación previa (3). La reirradiación en estos pacientes es una terapéutica a valorar con prudencia. Conceptualmente un tumor recidivado tratado previamente con radioterapia proviene de células radiorresistentes, por lo tanto, no sería la radioterapia exclusiva el tratamiento óptimo. Clásicamente se hablaba del problema de los clones de células radiorresistentes procedentes del “campo previamente irradiado” además de las micrometástasis de la zona limítrofe al área irradiada. Así mismo, aproximadamente un 30% de pacientes desarrollan segundos tumores primarios del área de cabeza y cuello (20).

Por tanto, para poder alcanzar una dosis radical en una zona previamente irradiada se superaban las dosis acumuladas de tolerancia en los tejidos sanos. Sin embargo, esta potencial alta incidencia de daño severo no se ha visto reflejada en los estudios publicados de reirradiación, por lo tanto se insiste en la existencia de una importante reparación del daño inducido (21).

1.3. Efectos secundarios del tratamiento con radioterapia.

El empleo de radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer está condicionado por la necesidad de evitar la aparición de complicaciones sobre los tejidos sanos irradiados (22) (23). Si bien no existe un consenso uniforme (17), los efectos secundarios de la radioterapia sobre los tejidos normales se han subdividido, tradicionalmente en agudos y tardíos, en función de su aparición durante el tratamiento y/o en los 90 días tras su finalización (efectos

agudos) o tras un periodo de latencia superior a 90 días (efectos tardíos) (24). Las complicaciones agudas se consideran reversibles, y por tanto de menor importancia, mientras que las complicaciones tardías se clasifican como irreversibles y en muchos casos fatalmente progresivas.

La toxicidad aguda depende de la dosis total y del tiempo en que se administre. En la toxicidad tardía adquiere mucha mayor importancia la dosis administrada por cada fracción de radiación (25).

1.3.1. Mecanismo de producción de los efectos tardíos generados por las radiaciones.

La aparición de complicaciones tardías tras la radioterapia continúa siendo la principal limitación de la misma. En la génesis de las complicaciones tardías tras la radioterapia se han implicado tanto factores relacionados con el propio tratamiento (dosis total, fraccionamiento, volumen de irradiación), como factores dependientes del paciente (trastornos preexistentes en la microcirculación, enfermedades crónicas del tejido conectivo, diabetes mellitus) (26), así como la utilización de cirugía o quimioterapia (27) (23).

1.3.2. Aspectos moleculares de la toxicidad en tejidos sanos.

El modelo radiobiológico clásico considera diversos factores de respuesta a la irradiación, que se desencadenan tras el daño al DNA y que se han conocido como las 4 erres de la radiobiología. En este modelo, la irradiación, bien sea por acción directa o indirecta por radicales libres, produciría roturas dobles en el DNA. La producción

de 2 roturas dobles puede dar lugar a una aberración cromosómica que produzca finalmente la muerte celular. La célula posee la capacidad de reparar las lesiones producidas en el DNA y permitir la supervivencia celular. Esta capacidad de reparación tiene capital importancia en los tratamientos con radioterapia puesto que es mucho más marcada en los tejidos sanos que en los tumores (28).

Además de la reparación, la irradiación produce otras respuestas que son: la proliferación celular, que afecta tanto a tejido tumoral, denominándose en este caso repoblación tumoral acelerada, como a tejidos sanos. Induce también una redistribución en el ciclo celular con acúmulo en la fase G2 y la cuarta erre que correspondería a la reoxigenación tisular (29).

Reparación del daño al DNA.

La capacidad de reparación del tejido sano constituye una de las bases del fraccionamiento, ya que el tumor no tiene, o es escasa, capacidad de reparación. De forma que fraccionando la dosis permitimos que el tejido sano repare, mientras que no se compromete la respuesta del tumor.

En una curva de supervivencia celular a la irradiación la curvatura u hombro representa la capacidad de reparación. El modelo lineal-cuadrático ajusta la curva de supervivencia según dos componentes: uno lineal, que representa el daño no reparable, dependiente de la dosis; y otro cuadrático, en relación con la reparación, dependiente de la dosis al cuadrado.

El cociente alfa/beta se define como la dosis a la cual los efectos debidos al componente alfa y beta son iguales. Los tejidos de respuesta aguda y los tumores se caracterizan por curvas mas rectas y mayores cocientes alfa/beta; mientras que los tejidos de respuesta

tardía se caracterizan por una mayor curvatura y menores cocientes alfa/beta. En un tratamiento fraccionado la supervivencia final es la suma de las curvas de supervivencia individuales. Los tejidos de respuesta aguda y los tumores dependen poco de la dosis por fracción, mientras que en los tejidos de respuesta tardía los efectos se incrementan mucho al aumentar la dosis por fracción.

Actualmente, se conocen en parte los mecanismos moleculares de respuesta a la irradiación. Aunque se sigue considerando el daño al DNA como el principal desencadenante de la respuesta celular a la irradiación, existen otros sensores de la irradiación como los receptores de membrana, peroxidación lipídica, ATM o NFkB. Posteriormente se produce la activación de una serie de vías de traducción de señales citoplásmicas que, a nivel nuclear, activan una serie de genes precoces como c-jun/c-fos, AP1, EGR1, NFkB o p53. Los productos de estos genes actúan de factores de transcripción para una serie de genes tardíos que codifican para diferentes citoquinas y factores de crecimiento que son los finalmente responsables de los efectos de la irradiación. El “tumor necrosis factor” (TNF), “basic fibroblast growth factor” (bFGF) y el “platelet derived growth factor” (PDGF) se han relacionado con la inflamación aguda y los efectos vasculares de la irradiación. La fibrosis postradioterapia está en relación con la producción de “transforming growth factor beta” (TGFb).

La asociación de quimioterapia a la radioterapia puede incrementar la producción de citoquinas y los fenómenos inflamatorios.

1.3.3. Toxicidad de la asociación radioquimioterapia.

En todos los protocolos de tratamientos combinados, que además son de uso bastante frecuente en tumores de cara y cuello existe un incremento de la toxicidad de los tejidos sanos que depende del tipo de fármaco y protocolo empleados, pero que puede estimarse en un aumento del 20% respecto a los tratamientos con radioterapia exclusiva (30).

El mecanismo más frecuente de aumento de la toxicidad en las combinaciones se produce por un incremento de la toxicidad de la irradiación. Los mecanismos potenciales del aumento de la radiosensibilidad de los tejidos sanos serían la modificación de la curva de radiosensibilidad (curva dosis-respuesta) por inhibición de la reparación, el incremento de la apoptosis postirradiación y la interferencia con la repoblación (31).

Existe una doble base racional para combinar radiaciones y quimioterapia en el mismo tratamiento. En primer lugar, la acción radiosensibilizante de la quimioterapia puede incrementar el control local y, en algunos casos, la supervivencia (32). Por otro lado, la quimioterapia administrada junto a radioterapia puede también actuar sobre las micrometástasis para disminuir la enfermedad metastásica a distancia. Por todo esto, en aquellas situaciones donde el control locoregional es parte fundamental para la curación del paciente, la radioquimioterapia es una estrategia fundamental en el tratamiento del cáncer (33).

1.3.4. Manifestaciones clínicas de la toxicidad tardía en cara y cuello.

Los fenómenos inflamatorios y de fibrosis inducidos por los tratamientos oncológicos ocasionan inicialmente una pérdida en la elasticidad de los tejidos seguida de una progresiva induración asociada a retracción de los mismos. Los efectos tardíos más frecuentes se pueden ver en:

Piel y tejido celular subcutáneo: La fibrosis es una consecuencia local de una alta dosis de radiación. La aparición y desarrollo de fibrosis del tejido celular subcutáneo es una complicación tardía frecuente en los pacientes que reciben radioterapia. La repercusión clínica dependerá en gran medida de la localización anatómica de las estructuras afectadas. Dado que la radioterapia externa se administra a través de la piel, es inevitable si queremos alcanzar dosis de radiación suficientes en el tumor, una afectación mayor o menor de la piel y tejido celular subcutáneo (34).

Desde el punto de vista histopatológico, es un proceso fibroatrófico dinámico que va empeorando progresivamente a lo largo de varios años y en el que intervienen procesos alterados de cicatrización con proliferación de fibroblastos y deposición de matriz extracelular.

Se puede dividir (1) en 3 fases:

1. Prefibrótica, a menudo asintomática, con signos de inflamación crónica
2. Fibrosis organizada caracterizada por áreas de fibrosis activa con alta densidad de miofibroblastos alternándose con otras atróficas, pobremente celularizadas, consistente en fibrocitos senescentes en una densa matriz esclerótica.

3. Fibroatrofia tardía con fibrosis retráctil y pérdida gradual de células parenquimatosas.

Glándulas salivales: El efecto de la radioterapia sobre las glándulas salivares se traduce en una pérdida, en ocasiones irreversible, en la capacidad de producir saliva. La arquitectura normal glandular es reemplazada por un infiltrado inflamatorio que conduce a atrofia y fibrosis con la consiguiente pérdida de la funcionalidad. La intensidad y severidad de la xerostomía post-radioterapia dependerá tanto de la dosis administrada como del volumen de glándula irradiada. Dosis superiores a 40 Gy ocasionan un daño permanente en la capacidad de producir saliva en la glándula irradiada. La irradiación de más del 60% de ambas parótidas con una dosis superior a 24 Gy condiciona la aparición de xerostomía.

Trastornos dentales: Tras la exposición a dosis altas de irradiación la pulpa dental disminuye su vascularización apareciendo fibrosis y atrofia. La respuesta de la pulpa dental a las infecciones, traumatismos y manipulaciones dentales está comprometida e incluso la respuesta dolorosa ante la presencia de caries está disminuida. Una buena situación dental previa al tratamiento y una buena higiene oral durante el mismo son las claves para prevenir esta patología.

Trastornos auditivos: Tras la radioterapia pueden aparecer déficit auditivos por daño coclear o neuronal (VII par) caracterizados típicamente por pérdidas de la audición de las frecuencias agudas

Trismus: por fibrosis de los músculos pterigoideos o fibrosis articular (35).

Osteorradionecrosis: Aparece de forma habitual en los primeros 3 años tras el tratamiento, aunque es probable que nunca desaparezca el riesgo de padecerla. Su diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico de exposición ósea crónica. Los síntomas radiológicos incluyen pérdida de densidad ósea con fracturas espontáneas o no y destrucción cortical con pérdida de la trabeculación de la esponjosa

Trastornos oculares: La irradiación de los ojos y sus anejos puede ocasionar a largo plazo la aparición de cambios estructurales como entropion o ectropion; queratitis seca, por daño de las glándulas lagrimales; epífora, en respuesta a la queratitis seca o como consecuencia de la fibrosis y obstrucción del conducto lagrimal o cataratas por daño en la zona germinal del cristalino. Otras complicaciones menos frecuentes son la aparición de retinopatía post-radioterapia, caracterizada por la presencia de una microangiopatía oclusiva similar a la retinopatía diabética y la presencia de neuropatía óptica caracterizada por la pérdida brusca e indolora de la visión por uno o ambos ojos secundaria a la lesión del primer par craneal.

Trastornos tiroideos: Puede producirse hipotiroidismo primario, habitualmente subclínico, en pacientes que reciben radioterapia sobre el cuello o secundario a déficit de la hormona estimulante del tiroides (TSH) tras irradiación de adenomas de hipófisis o de tumores cerebrales primarios.

1.3.5. Clasificación de la toxicidad tardía.

El grupo cooperativo establecido conjuntamente por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y el European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) desarrolló en 1984 unas escalas de toxicidad por radioterapia, tanto aguda como tardía, y que analizaban un total de 30 criterios (tabla 1.10).

En 1995 el RTOG introdujo una nueva escala de medición de la toxicidad tardía por radioterapia, la Escala LENT-SOMA (Late Effects on Normal Tissues – Subjective, Objective, Management, Analytic), incluyendo 152 criterios que permitían determinar con mayor exactitud la aparición y grado de severidad en las complicaciones crónicas de la radioterapia (36) (37).

El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos vitales como resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer, es decir considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía.

Tabla 1.10 Escala de toxicidad posradioterapia según la RTOG en cabeza y cuello.

ÓRGANO	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
PIEL	Nada.	Ligera atrofia. Cambios de pigmentación. Pérdida de pelo.	Atrofia parcheada. Telangiectasias moderadas. Pérdida de pelo total.	Atrofia marcada. Telangiectasias macroscópicas.	Ulceración.	Muerte
TEJIDO SUBCUTÁNEO	Nada.	Ligera induración (fibrosis) y pérdida del grosor subcutáneo.	Fibrosis moderada pero asintomática. Ligera contractura. Reducción lineal de la dimensión del campo <10%.	Induración severa. Pérdida del tejido subcutáneo. Reducción lineal del campo >10%.	Necrosis	Muerte
MEMBRANA MUCOSA	Nada.	Ligera atrofia y sequedad.	Moderada atrofia y telangiectasias, con escasa mucosidad.	Atrofia marcada con sequedad completa. Telangiectasias severas.	Ulceración	Muerte
GLANDULAS SALIVALES	Nada.	Ligera sequedad de boca. Buena respuesta a estímulos.	Moderada sequedad de boca. Pobre respuesta a estímulos.	Sequedad de boca completa. No respuesta a estímulos.	Fibrosis.	Muerte
LARINGE	Nada.	Ronquera. Edema ligero de aritenoides.	Edema moderado de aritenoides. Condritis.	Edema severo. Condritis severa.	Necrosis.	Muerte
ESÓFAGO	Nada.	Fibrosis leve. Ligera disfagia para sólidos sin dolor.	No es posible tomar sólidos normalmente. Es posible tomar semisólidos. Puede precisar dilatación.	Fibrosis severa. Permite dieta líquida. Puede tener dolor en la deglución. Requiere dilatación.	Necrosis. Perforación. Fístula.	Muerte

En esta escala se valora para cada órgano incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos (38):

1. Subjetivo: descripción de síntomas como por ejemplo dolor,
2. Objetivo: signos tales como edema o pérdida de peso que pueden detectarse en la exploración física,
3. Manejo: posibilidad de tratamiento y de reversibilidad de la toxicidad, y
4. Analítica: test especiales de laboratorio o técnicas de imagen (TAC, RMN) y procedimientos cuantificables.

Dependiendo de la severidad de la toxicidad, hay 5 grados para cada apartado:

- Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento.
- Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador.
- Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo.
- Grado 4: daño funcional irreversible que precisa intervención mayor terapéutica.
- El grado 5 es la muerte del paciente o pérdida del órgano directamente relacionada con la toxicidad.

La puntuación global se obtiene calculando la puntuación media, de esta forma puede ocurrir que una toxicidad grado 4 quede enmascarada por toxicidades bajas de otros apartados (39).

ESCALA LENT-SOMA:

Piel y tejido subcutáneo (tabla 1.11):

Tabla 1.11 Valoración de la toxicidad postradioterapia a nivel de piel y tejido subcutáneo según la escala LENT-SOMA.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Subjetivo				
Descamación/ Rugosidad	Presente/ Asintomático.	Sintomático.	Requiere atención constante.	Disfunción debilitante.
Sensación	Hipersensibilidad Prurito.	Dolor intermitente.	Dolor persistente.	
Objetivo				
Edema	Presente/ asintomático	Sintomático.	Disfunción 2ª	Disfunción total.
Alopecia	Adelgazamiento.	Irregular.	Completa.	Permanente
Cambios pigmentación	Transitorio, leve.	Marcado.	Completa.	Permanente
Úlcera/Necrosis	Solo en epidermis.	Dermis.	Subcutáneo > 50 %.	Exposición ósea.
Telangiectasia	Menor.	Moderado <50%.	Disfunción 2ª.	Disfunción 2ª.
Fibrosis/cicatriz	Presente/ asintomático	Sintomático.	Disfunción 2ª/ 10-30 %.	Disf.total.
Atrofia/contracción	Presente/ asintomático	Sintomático/ <10%.	Disfunción 2ª.	Disf.total.
Manejo				
Sequedad		Intervención médica intermitente.	Intervención médica.	Interv qx.
Sensación			Intervención médica continua.	Interv qx.
Úlcera			Intervención médica.	Interv qx.
Edema			Intervención médica.	
Fibrosis/ cicatriz			Intervención médica.	
Analítica				
Fotografías color	en	Evaluación de los cambios en la apariencia.		

Mucosa oral: (tabla 1.12)

Tabla 1.12 Valoración de la toxicidad postradioterapia a nivel de mucosa oral según la escala LENT-SOMA.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Subjetivo				
Dolor	Ocasional, mínimo.	Intermitente, tolerable.	Persistente, intenso.	Refractario, insoportable.
Disfagia	Dificultad sólidos.	Dificultad alimentos blandos.	Sólo tolera líquidos.	Incapaz de tragar.
Alteración del gusto	Ocasional, leve.	Intermitente.	Persistente.	
Objetivo				
Integridad de la mucosa	Atrofia parcheada o telangiectasia	Atrofia difusa o telangiectasia, úlcera superficial..	Úlcera profunda o exposición de cartílago.	Úlcera profunda con exposición ósea/cartílago.
Peso	<5% de pérdida.	< 5-10 % de pérdida.	> 10-15 % de pérdida.	> 15% de pérdida.
Manejo				
Dolor	Ocasional (no-opioide).	Regular (no-opioide).	Regular (opioide).	Interv. Qx.
Úlcera		Limpiar.	ATB / Oxidantes.	Desbridam/ Int.Qx..
Disfagia	Lubricante, modificación dieta.	No opioides.	Opioides.	Gastrostomía/ Int.Qx.
Alteración del gusto	Cambios mínimos en dieta.	Cambios mínimos en dieta (semiblanda).	Cambios mayores en dieta (blanda).	Cambios mayores en dieta (líquido).
Analítica				
Fotografías en color	Evaluación de los cambios en la apariencia.			
Citología, biopsia	Descartar persistencia tumoral.			
Frotis, ensayo antifúngico	Descartar candidiasis.			

Glándula salival: (tabla 1.13)

Tabla 1.13 Valoración de la toxicidad postradioterapia a nivel glándula salival según la escala LENT-SOMA.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Subjetivo				
Xerostomía	Sequedad ocasional.	Sequedad parcial pero persistente.	Sequedad completa, no debilitante.	Sequedad completa, debilitante.
Objetivo				
Saliva	Normal.	Saliva escasa.	Saliva viscosa.	Ausencia de saliva.
Manejo				
Xerostomía		Sustitución de saliva ocasional , caramelo, chicle, sialogogo.	Frecuente sustitución de saliva o agua, caramelo, chicle, sialogogo.	Necesita sustitución de saliva o agua para comer. Caramelo, chicle, sialogogo.
Analítica				
Flujo de saliva / cuantificación / estimulación	76-95 % .	51-75 %.	26-50 %.	0-25 %.

Laringe: (tabla 1.14)

Tabla 1.14 Valoración de la toxicidad postradioterapia a nivel de laringe según la escala LENT-SOMA.

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Subjetivo				
Dolor	Ocasional, mínimo.	Intermitente, tolerable.	Persistente, intenso.	Refractario
Voz / Ronquera	Ronquera ocasional tras uso prolongado de la voz.	Ronquera intermitente, variación en la comunicación día a día.	Ronquera persistente, incapaz de comunicarse con normalidad.	Pérdida completa de la voz.
Respiración	Dificultad ocasional.	Dificultad intermitente.	Respiración laboriosa.	Estridor.
Objetivo				
Edema	Solo aritenoides.	Ariteoides y los repliegues aritenoepiglóticos.	Edema difuso de supraglotis vía aérea normal.	Difuso con estrechamiento de vía aérea (<1/2 N).
Integridad de mucosa	Atrofia parcheada, telangiectasia	Atrofia completa, telangiectasia extensa.	Úlcera, cartílago no expuesto.	Necrosis, cartílago expuesto.
Respiración		Disnea de esfuerzo.	Laboriosa en reposo.	Estridor en reposo.
Manejo				
Dolor	Ocasional (no opioides)	Regular (no opioide).	Regular (opioide).	Interv. Qx.
Ronquera		Reposo de la voz.	No hablar.	Laringectomía.
Respiración		Humedad, esteroides.	Traqueostomía temporal	Traqueostomía permanente.
Analítica				
Laringoscopia indirecta	Evaluación del edema, integridad de mucosa, movilidad de cuerda vocal, úlcera y necrosis.			
Laringoscopia directa	Evaluación del edema, integridad de mucosa, movilidad de cuerda vocal, úlcera y necrosis.			
TAC	Evaluación del edema, necrosis, asimetría.			
RM	Evaluación del edema, necrosis, asimetría.			

En 1998 se publicó la segunda versión del CTC (CTC v2.0) que ya recogía y clasificaba las complicaciones agudas de los tratamientos de radio y quimioterapia en forma de análisis de 250 criterios.

Finalmente, en 2003 vio la luz la tercera versión del CTC (Common Toxicity Criteria for adverse events, CTCAE v3.0) que pretende recoger y clasificar la aparición de cualquier acontecimiento adverso que aparezca durante el tratamiento y el seguimiento posterior del paciente. Esta nueva escala pretende además diferenciar entre “acontecimiento adverso” que sería cualquier hecho de nueva aparición, debido o no al tratamiento, del “efecto adverso” que comprendería los hechos secundarios al tratamiento oncológico empleado (radioterapia, quimioterapia o cirugía) y recoge y analiza un total de 570 criterios.

La escala CTCAE v3.0 representa el primer sistema multimodal de clasificación de las complicaciones tanto agudas como tardías al tratamiento del cáncer. Está específicamente diseñada para ser empleada con cualquier modalidad de tratamiento y por vez primera no se establece una separación temporal estricta entre toxicidad aguda y tardía (40).

Posteriormente, en mayo de 2009, fue publicada la versión 4.0 de la terminología común de efectos adversos, que actualmente es la última versión que existe para valorar de forma descriptiva los efectos adversos a la radiación.

Sin embargo, a pesar de las diferentes escalas de toxicidad que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo, la mayoría de publicaciones que tratan sobre evaluación de efectos tardíos recomiendan la escala LENT/SOMA original desarrollada por los grupos cooperativos RTOG/EORTC en 1995, por ser la más empleada y por su fácil utilización (41) (42) (43) (44).

1.4. Fibrosis cutánea inducida por radiación.

1.4.1. Descripción de la fibrosis.

La fibrosis cutánea inducida por radiación representa uno de los efectos secundarios a largo plazo más frecuentes (45) (46) (47) (48).

Los pacientes con cánceres de cabeza y cuello frecuentemente sufren fibrosis después del tratamiento con radioterapia. Clínicamente la fibrosis se caracteriza por ser un tejido con elasticidad reducida, reducción de la distensibilidad, dolor, neuropatía, disminución de movilidad articular y linfedema distal, todos estos síntomas pueden llevar a la limitación funcional en la vida del paciente, con dificultad en las actividades de la vida diarias, incluyendo el cuidado personal, la alimentación el habla y la movilidad (49).

Desde hace más de 30 años la Organización Mundial de la Salud ha definido la fibrosis como la presencia de un exceso de colágeno debido a la formación de nuevas fibras del mismo (50).

La familia de proteínas del colágeno representa al grupo de proteínas más omnipresentes del cuerpo humano y forman parte de la matriz extracelular. Se trata de proteínas con estructura de triple hélice, lo que les proporciona la fuerza y la estabilidad fundamentales para su papel fisiológico como soporte estructural y apoyo de los tejidos del cuerpo.

Los dos miembros con mayor presencia de esta familia en la fibrosis son el colágeno fibrilar de tipo I y el de tipo III, que forman estructuras tridimensionales, las cuales facilitan la alineación del parénquima y de los vasos. El colágeno fibrilar determina, además,

la resistencia a la tensión y la elasticidad del tejido. El colágeno se sintetiza y se degrada durante toda la vida, en condiciones normales la síntesis y degradación del colágeno se encuentran en un estricto equilibrio. En situaciones patológicas caracterizadas por el desarrollo de fibrosis, la síntesis y la degradación del colágeno se alteran de tal forma que la síntesis predomina sobre la degradación de estas proteínas (51) (52) (53).

La fibrosis se desarrollará a través de procesos biológicos complejos en los que se involucran citoquinas, factores de crecimiento, inflamación, proliferación de fibroblastos y matriz extracelular, (54) que describiremos con mayor detalle en el siguiente epígrafe.

En los tejidos irradiados se observará una epidermis hipertrófica en las fases tempranas, que evolucionará hacia la atrofia en las etapas tardías. A nivel de la dermis se produce una proliferación fibroblástica y en ocasiones signos inflamatorios en la fase aguda, posteriormente se observan focos de necrosis, endarteritis obliterante y alteraciones a nivel de la matriz extracelular, particularmente en la abundancia de los diferentes tipos de colágeno y moléculas de adhesión (55). Los tejidos fibróticos se caracterizan por presentar sobreexpresión de TGF beta 1 y TNF tanto dentro de los queratinocitos como en los fibroblastos y el tejido conectivo (56), que como veremos más extensamente en el siguiente apartado son señalizadores claves para la formación de la fibrosis.

1.4.2. Mecanismos biológicos de producción de la fibrosis.

La producción de la fibrosis tiene lugar de una manera muy similar a la secuencia de acontecimientos que tienen lugar en el proceso de cicatrización normal de los tejidos (57) (58) (figura 1.4).

La reparación de la herida normal se produce en tres etapas distintas pero superpuestas: la inflamación, formación de tejido de granulación y maduración de la cicatriz (59).

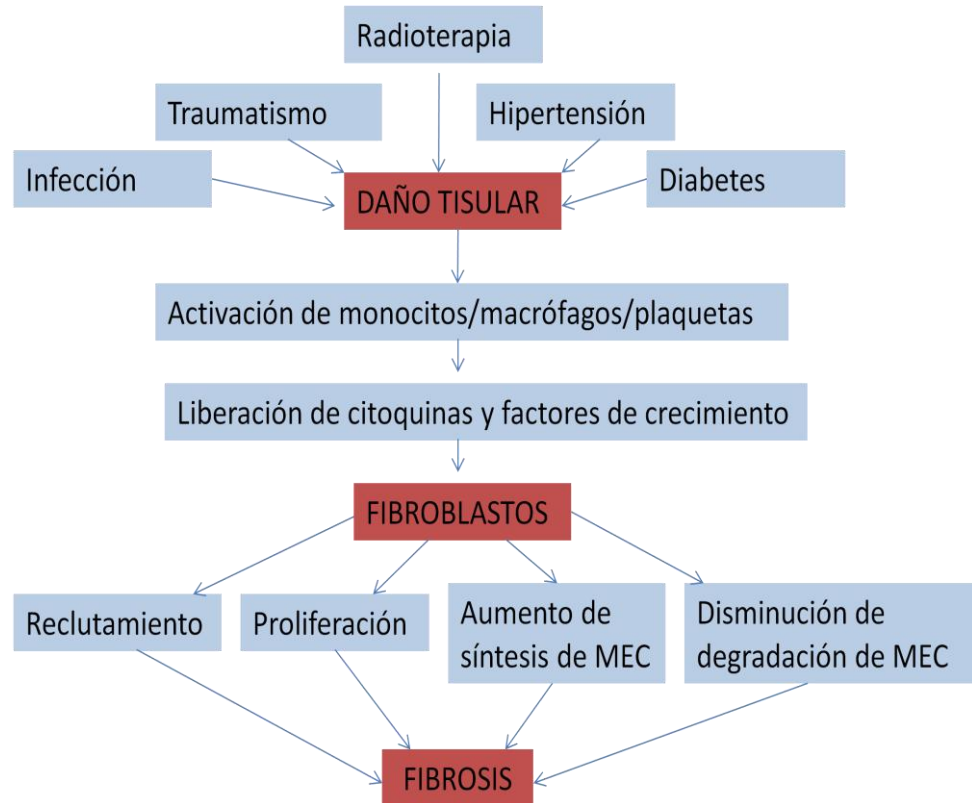


Figura 1.4 Mecanismo de producción de la fibrosis.

1. La Inflamación: El insulto sobre la piel, en este caso causado por la radiación ionizante, va a tener efectos en una fase inicial directo sobre las células y como desencadenante de una respuesta inflamatoria inducida. Tanto el daño tisular cutáneo como la capacidad de las células de la piel para repararse de la radiación dependen de la calidad de la radiación, dosis y penetración de la radiación. La radiación ionizante actúa sobre la organización celular a diferentes niveles. Estudios recientes han demostrado que el daño al ADN no es el único factor de importancia a nivel celular para determinar la respuesta a la

radiación. Tras la irradiación existe una precoz producción de citocinas, las células en el tejido receptor de la radiación van a responder ante estas liberando nuevas citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y quimiotácticos, estos últimos tendrán gran importancia en los fenómenos inflamatorios. Así la liberación de factores quimiotácticos en el compartimento vascular darán lugar al reclutamiento de células inmunes (monocitos/macrófagos), que se adherirán al endotelio vascular. A continuación existirá extravasación de estos monocitos/macrófagos al intersticio, que interactuarán con los factores de señalización producidos por la lesión para iniciar lo que finalmente dará lugar a la fibrosis cutánea (57).

Estructuras de la superficie celular como las moléculas de adhesión, así como el proceso de señalización celular se ha visto que juegan un papel determinante. Una molécula de adhesión inflamatoria es la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1). El aumento de la expresión y liberación de ICAM – 1 desde la superficie celular podría jugar parte en el desarrollo de la lesión tisular (60).

También se ha demostrado que las integrinas β - 1 juegan un papel clave en mantener la integridad tisular y regular la adhesión y diferenciación de los queratinocitos, comprobándose que deben jugar un papel muy importante en la formación de fibrosis, pues ratones mutados que no expresaban esta proteína estaban protegidos de desarrollar fibrosis pulmonar (61) (62).

2. Formación del tejido de granulación: desde el tercer día después de producirse el insulto, parte de la respuesta inflamatoria va a ser sustituida por un nuevo tejido, el tejido de granulación. El tejido de granulación se caracteriza por la formación de neovasos

y la creación de una abundante matriz extracelular compuesta principalmente por fibras de colágeno, que será producida por células de estirpe fibroblástica, algunas reclutadas y otras producto de la diferenciación terminal y transdiferenciación de células residentes.

3. Maduración de la cicatriz: consiste en la maduración del colágeno, que empieza una semana después de la lesión y continúa entre 12 y 18 meses. Durante este período, la matriz del colágeno sigue reabsorbiéndose y depositándose, remodelando y fortaleciendo la herida. En un tejido normal el 80 – 90 % es colágeno tipo I y de un 10 a un 20% de colágeno de tipo III, en cambio, la matriz de colágeno de una herida consta de un 30% de colágeno tipo III. Esta mayor proporción de colágeno tipo III hace que la matriz extracelular sea más débil. El nuevo colágeno depositado aumenta el espesor, fuerza y organización del tejido. En teoría, con el paso del tiempo en los tejidos normales la relación entre el colágeno de tipo I y el de tipo III se va aproximando a la del tejido conjuntivo intacto (63).

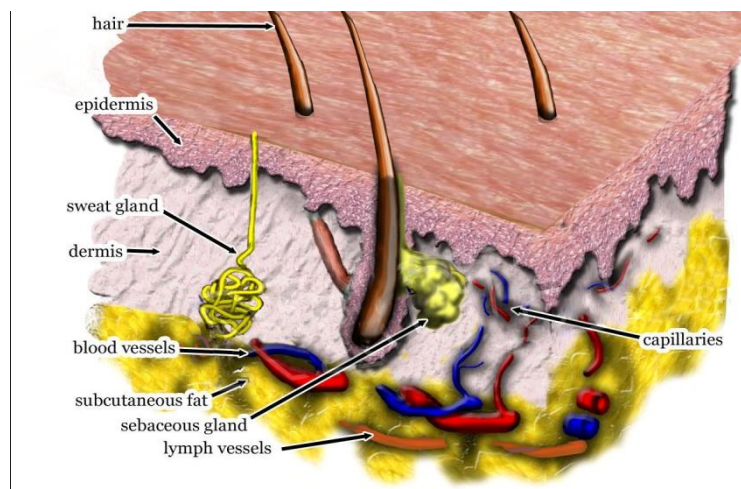
La diferencia fundamental entre la cicatrización normal y el desarrollo de la fibrosis consiste en la perpetuación de la sobreproducción del colágeno debido a la desregulación en la expresión de citoquinas.

Como hemos visto, la toxicidad en el tejido celular subcutáneo como efecto secundario tardío es una secuencia dinámica de acontecimientos celulares y efectos titulares específicos que se inicia en el mismo momento de la exposición a la radioterapia. A pesar de que las manifestaciones clínicas varían a lo largo del tiempo, la fisiopatología de la fibrosis es la de un fenómeno continuo,

progresivo del que inicialmente se pensó que era irreversible, que guarda estrecha relación con los fenómenos fisiológicos de la lesión y reparación tisular (figura 1.5) y que cada tejido expresa de forma particular.

Inicialmente se produce una respuesta aguda a través de la liberación de citoquinas por las células parenquimatosas, inflamatorias, endoteliales y del estroma incluidas en el volumen de tejido irradiado. Este hecho desencadenará una cascada de fenómenos inflamatorios que conducirán al establecimiento de una progresiva fibrosis, que representa el paradigma de la toxicidad tardía severa post-radioterapia, por su carácter clásicamente considerado irreversible y las dificultades que entraña su tratamiento.

Efectos de la radiación ionizante en la piel



Piel
normal

Efecto agudo (días-semanas)

Efecto tardío (meses-años)

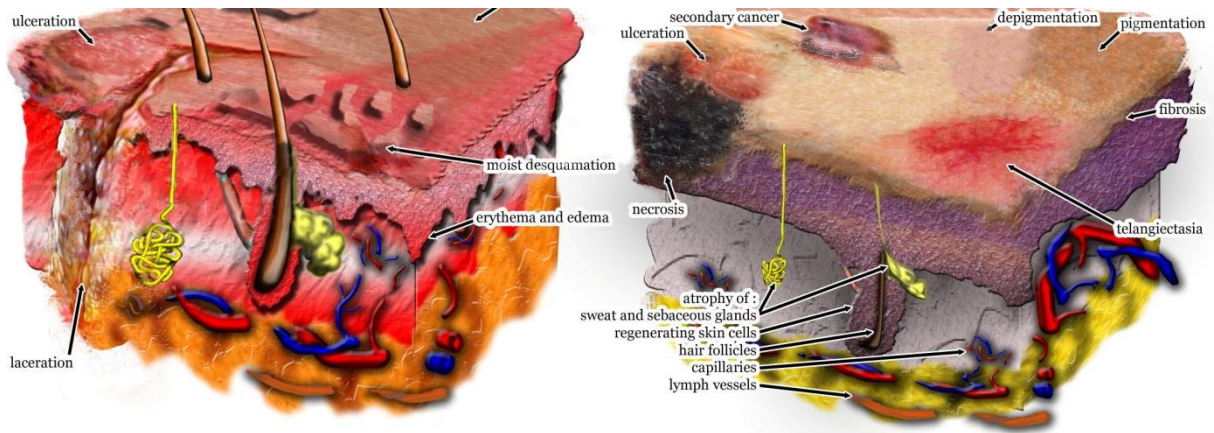


Figura 1.5 Efectos de la radiación ionizante en la piel (imagen obtenida de “Common effects of ionizing radiation on the skin”, autor: Nicholas Zaorsky, M.D, 20 July 2011)

La secuencia de acontecimientos que conducirán a la fibrosis se inicia con la liberación de citoquinas por los tejidos sanos en respuesta al daño producido por el tratamiento. La liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1, IL-6) tendrá efectos autocrinos y paracrinos. Del mismo modo, su liberación en el compartimento vascular será lo que provoque el reclutamiento de células del sistema inmune. A continuación se producirá una extravasación de monocitos y macrófagos al espacio extravascular del intersticio condicionando la aparición de una respuesta inflamatoria aguda en la región.

El estímulo continuo y su traducción en forma de liberación constante de citoquinas, así como la interacción de éstas con otras familias de citoquinas, resultará en la expresión de citoquinas

profibróticas (activadoras de fibroblastos) que facilitarán el establecimiento de la fibrosis.

Recientemente se ha publicado una revisión de los artículos publicados en PubMed entre los años 1990 y 2010 que tiene como objetivo proporcionar una visión general de la patogénesis molecular de la fibrosis radioinducida y las posibilidades de tratamiento para producir mejoría de la misma. En este artículo Westbury y Yarnold exponen la coexistencia de la fibrosis y la atrofia como efectos secundarios con diferentes mecanismos patológicos subyacentes; por un lado la fibrosis es el resultado de la reducción de la elasticidad del tejido, que en tejidos blandos puede causar endurecimiento, distorsión y dolor, y por otra parte, la atrofia contribuye a la contracción del tejido y a la pérdida de la función (43).

Tal y como se describe en la literatura actual, las características patológicas de la fibrosis radioinducida en el estroma tisular consisten en el depósito de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, acompañados por la aparición de fibroblastos atípicos. El patrón del colágeno heterogéneo junto a la aparición de un exudado fibrinoso da lugar a la morfología típica de la lesión por radiación. A nivel de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño se produce daño endotelial y fibrosis de la pared vascular, por lo que se considera que el daño vascular está vinculado a la fibrogénesis (64) (65).

En la fibrosis radioinducida el proceso de cicatrización está desregulado, lo que se traduce en un aumento progresivo de la fibrosis a lo largo de meses o años. Un paso clave en la fibrogénesis es la diferenciación o la activación de los fibroblastos en miofibroblastos. Los miofibroblastos se caracterizan por la expresión de alfa actina, que confiere propiedades contráctiles a la célula y por

desempeñar un papel activo en la síntesis y remodelación de los componentes de la matriz extracelular, incluyendo el colágeno.

La fibrosis es por tanto considerada actualmente como un proceso dinámico que puede ser tanto reversible como irreversible. El componente reversible de la fibrosis puede explicarse por un cambio en el proceso de remodelación de la matriz extracelular hacia la degradación, sin embargo, el componente irreversible se caracteriza por el desarrollo de una cicatriz madura (41) (66) (67).

Por otra parte, la evaluación del beneficio terapéutico se ve limitada por las dificultades para definir el punto objetivo donde se establece la resolución de la fibrosis. Además el papel de la inflamación en la producción de la fibrosis es incierto, especialmente en el mantenimiento de la enfermedad fibrótica. En uno de los artículos publicados por Yarnold se describe que el daño oxidativo se considera uno de los factores etiológicos en el desarrollo de la fibrosis, aunque el mecanismo causal exacto es incierto (68).

1.4.3. Reversibilidad de la fibrosis.

En un principio la fibrosis inducida por radiación fue considerada como un proceso crónico y progresivo en el que el tejido normal era sustituido por tejido fibrótico fijo e irreversible. Hoy en día, este punto de vista ha sido cuestionado, y la fibrosis ha sido recientemente redefinida como un proceso dinámico (69) (70).

En una de las publicaciones de Delanian (70), se describe la fibrosis radioinducida como un proceso reversible que está originado principalmente por la acción de los fibroblastos, matriz extracelular y TGF beta1, para lo que propone el tratamiento combinado con pentoxifilina y tocoferol con la intención de reducir y revertir la fibrosis establecida. Asimismo, Delanian estudió la piel fibrótica de pacientes sometidos a radioterapia, analizando muestras de piel tomadas entre seis y veinte meses después de recibir el tratamiento

con radiación, observando que los niveles de ARNm específicos de los genes del colágeno tipo I y III y de TGF- β 1 estaban significativamente elevados (71). Otros estudios han demostrado un aumento de la diferenciación de fibroblastos en tejidos irradiados (72).

Uno de los puntos clave para afrontar la posibilidad de revertir la fibrosis es el conocimiento del estado de diferenciación de la fibrosis, pero más importante aún es la caracterización de los mediadores implicados en el mantenimiento de la diferenciación mesenquimal en fibrosis.

El TGF- β 1 es un mediador celular proteico con efecto profibrótico y es la citoquina que juega el papel más importante en la promoción de los cambios tisulares postradiación, especialmente en la generación de la fibrosis inducida por RT en tejidos previamente sanos. Existen tres isoformas conocidas: TGF- β 1 y TGF- β 2, relacionados con la generación de fibrosis cutánea radioinducida, y TGF- β 3, que tiene un efecto radioprotector en células epiteliales y fibroblastos estimulando la neovascularización. Por otro lado, estudios en animales muestran que el TGF- β 1 disminuye la vascularización capilar en la piel sometida a radiación, lo que también contribuye a una alteración de la estructura y función tisular (73). Además, estudios in vivo muestran una sobreexpresión tardía y duradera de los niveles de TGF- β 1 en tejidos irradiados (74).

El TGF- β 1 tiene un efecto quimiotáctico y autoinductivo sobre monocitos y macrófagos, aumentando de esta forma sus propios niveles en el lugar de la lesión. Además induce la diferenciación y maduración de fibroblastos y estimula la expresión de los genes de la síntesis de colágeno. También contribuye a la acumulación de matriz extracelular al inhibir la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (75) (76) (77).

Se ha observado que los queratinocitos serían los mayores productores de esta molécula, los que a través de una serie de mediadores que actualmente se investigan actúan sobre el fibroblasto. Se ha avanzado mucho en la investigación de estos procesos moleculares y se han descrito incluso los mecanismos de acción de algunos mediadores entre el TGF- β 1 y la consiguiente fibrosis, como el Smad-3 (78). Con los datos que existen actualmente relacionados con el tratamiento de la fibrosis, así como los posibles mecanismos implicados en la regresión de la fibrosis, parece que la vía de el TGF-beta podría ser uno de los objetivos específicos de los agentes antifibróticos (79) (80).

CCN2 (también llamado CTGF) es otro factor de crecimiento relevante implicado en el mantenimiento de la diferenciación fibrogénica y en el control de la remodelación de la matriz extracelular. En el tejido normal, CCN2 está ausente o se expresa en una concentración muy baja, mientras que su concentración es elevada en el tejido fibrótico establecido. La fibronectina CCN2 tiene un papel crucial en el mantenimiento de la fibrosis, que actúa en combinación con CCN2 jugando un papel esencial estructural en la formación de colágeno de la red (es decir, el depósito de colágenos I y III) (69).

De igual manera, el endotelio irradiado adquiere un fenotipo proinflamatorio, procoagulante y protrombótico, por lo que el conocimiento de los mecanismos implicados en la disfunción del endotelio vascular secundaria a la radiación sería necesario para identificar las dianas terapéuticas y desarrollar estrategias para prevenir o reducir los efectos secundarios de la radiación, ya que la inhibición de una o varias etapas podría inhibir la producción de la fibrosis (81).

1.5.Tratamientos de la toxicidad cutánea inducida por la radiación.

Numerosas estrategias han sido desarrolladas para combatir las complicaciones crónicas del tratamiento, pero si bien un porcentaje importante de ellos ha demostrado buenos resultados en estudios fase I/II, pocos son los que lo han confirmado en estudios en fase III (82) (27) (29) (30) (83) (84) (85).

Las diferentes estrategias de tratamiento para la fibrosis han sido expuestas por Yarnol, Delanian y Lefaix, quienes describen el efecto del tratamiento antiinflamatorio con corticoides, la terapia vascular con pentoxifilina, el oxígeno hiperbárico, el tratamiento antioxidante con superóxido dismutasa, la vitamina E y la combinación de pentoxifilina y vitamina E. Siendo ésta última combinación la que consideran más eficaz.

De igual manera el oxígeno hiperbárico también ha sido utilizado en las lesiones tardías radioinducidas, basando su efecto en la angiogénesis. Los resultados mostraron que la oxigenoterapia fue beneficiosa en el tratamiento de la proctitis y la osteoradionecrosis, basándose en la participación de la hipoxia en la patogénesis de los efectos tardíos producidos por la radiación, pero a pesar de esto concluyen que se requieren más estudios para demostrar la eficacia del oxígeno hiperbárico en este tipo de lesiones (43) (86) (87) (88).

Orgoteina:

La superóxido dismutasa (SOD) fue la primera sustancia que demostró disminuir la fibrosis tardía radioinducida. En humanos existen 2 subtipos de SOD, una variedad mitocondrial (MnSOD) y

una variedad citoplasmática y nuclear (Cu/ZnSOD). La orgoteína (superóxido dismutasa (SOD)), es una metaloproteína con capacidad para catalizar el radical superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno impidiendo su acción sobre las membranas celulares y los ácidos nucleicos. Además, posee propiedades antiinflamatorias, antivirales y quimiotácticas.

Recientemente se ha sugerido que la SOD reduce la expresión de TGF-beta1 en los miofibroblastos asociándose a una regulación a la baja en la producción de cadenas de colágeno. La SOD administrada de forma exógena es capaz de penetrar en las células y disminuir la expresión de TGF-beta1 (89).

La orgoteína permite controlar los efectos secundarios de la radioterapia sin disminuir la eficacia antitumoral. Diversos ensayos han demostrado su eficacia en el tratamiento y en la prevención tanto de la toxicidad tardía, principalmente fibrosis subcutánea, como aguda, especialmente epitelitis, mucositis, enteritis o cistitis.

Corticoesteroides:

Se han empleado ampliamente en el tratamiento de las complicaciones radioinducidas, existiendo una amplia evidencia de su efecto antiinflamatorio pero menos de su utilidad en el tratamiento de la fibrosis radioinducida establecida. Si bien existen estudios de laboratorio (39) que demuestran tanto prevención como reducción de la fibrosis tardía, su traducción en estudios realizados sobre pacientes es mucho menor.

Modificadores del sistema renina-angiotensina:

La angiotensina II en condiciones normales aumenta la síntesis y disminuye la degradación de los componentes de la matriz extracelular y su respuesta parece mediada por el TGF-beta1.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como el captopril o el enalapril, bloquean la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. El IECA captopril tiene además propiedades similares a la SOD, inhibe la agregación plaquetaria, disminuye la disfunción endotelial pulmonar ocasionada por la radioterapia y la fibrosis pulmonar post-radioterapia.

Igualmente, los antagonistas del receptor de la angiotensina II como losartán o valsartán bloquean selectivamente éste impidiendo la acción de la angiotensina II y pueden ser de utilidad tanto en la prevención como en el tratamiento de la neumonitis y de la nefropatía crónica postradioterapia.

Pentoxifilina:

Es un derivado metilxantínico empleado en el tratamiento de las úlceras por éxtasis venoso, la claudicación intermitente y la insuficiencia cerebrovascular. Los estudios "in vitro" han demostrado que la pentoxifilina disminuye la viscosidad sanguínea, incrementa la flexibilidad de los hematíes y la oxigenación tisular. Al mismo tiempo favorece la desagregación plaquetaria y estimula la liberación de prostaciclina del endotelio normal que son capaces de inhibir, parcialmente, la cascada de citoquinas liberadas tras el daño tisular al tiempo que inhiben la producción de tromboxano A2.

También se ha demostrado que la pentoxifilina inhibe la proliferación de fibroblastos dérmicos y la producción de matriz extracelular, aumentando la actividad colagenasa (90).

Los estudios “in vivo”, no obstante, no han demostrado un beneficio claro en la disminución de la fibrosis radioinducida, pese a haberse comunicado casos aislados (30) (91) (92) .

Vitamina E (Alfa-Tocoferol):

La vitamina E de forma fisiológica neutraliza los radicales libres de oxígeno generados durante los fenómenos de oxidación y protege las membranas celulares de la peroxidación lipídica. En la práctica clínica se ha empleado la vitamina E para disminuir los niveles de colesterol plasmático, y desde hace mas de 50 años se conoce que la carencia de vitamina E se asocia con una reparación anormal del tejido conectivo (93).

La combinación de pentoxifilina y vitamina E se ha asociado en diversos estudios con una aceptable tasa de respuestas de la fibrosis radioinducida y se ha transformado en un tratamiento ampliamente utilizado en la práctica clínica. Más adelante se analizará con detalle.

Oxígeno hiperbárico:

La disminución del calibre de la microcirculación asociada al efecto de la radioterapia ocasiona una depleción vascular progresiva del lecho de irradiación y una insuficiente oxigenación de los tejidos. Estos fenómenos favorecen el desarrollo de complicaciones tardías como son induración, fibrosis o necrosis. La exposición repetida a

oxígeno hiperbárico aumenta la difusión del oxígeno, favorece la síntesis y remodelación del colágeno y estimula la neovascularización. Parece que la neovascularización inducida por el oxígeno hiperbárico induce una mayor oxigenación y reparación del tejido blando y del hueso dañado por la radioterapia. Al ser el objeto de este estudio de investigación más adelante se analizará con detalle.

1.5.1. Pentoxifilina (94):

1.5.1.1. Descripción.

La pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral, derivado semi-sintético de la dimetilxantina, que actúa produciendo un incremento en los niveles del nucleótido AMPc por lo que ejerce su actividad a diferentes niveles: vasodilatador, incrementa el riego sanguíneo a los tejidos isquémicos; antiagregante plaquetario por estímulo de la síntesis de prostaciclina; fibrinolítico, reduce la viscosidad de la sangre por incremento de la deformabilidad de los eritrocitos. Posee efecto inotrope y cronotrope positivo (83).

1.5.1.2. Mecanismo de acción.

La pentoxifilina mejora la flexibilidad de los eritrocitos y disminuye la viscosidad de la sangre, sin que se conozca bien el mecanismo de estos efectos. Parece ser que el fármaco inhibe la fosfodiesterasa eritrocitaria, aumentando la actividad del AMP-cíclico. Este aumento haría que la membrana del eritrocito fuera más capaz de mantener su integridad, haciendo a la célula más resistente a las deformaciones. En cuanto a la reducción de la viscosidad de sangre, se atribuye a una reducción de las

concentraciones de fibrinógeno plasmático y a un aumento de la actividad fibrinolítica. La disminución de la viscosidad de sangre permite una mejor circulación de ésta en la microvasculatura y mejora el intercambio de oxígeno.

1.5.1.3. Farmacocinética.

Vía oral: Su biodisponibilidad es del 30% (20% para la formulación de liberación controlada), sufre un importante metabolismo hepático de primer paso. Es absorbido de forma moderadamente rápida, con un tiempo empleado en alcanzar la concentración máxima (T_{max}) de 2-3 horas. En la forma de liberación gradual la pentoxifina se libera durante 10-12 horas, alcanzando niveles constantes durante 12 h. No se fija a las proteínas plasmáticas. Es metabolizado en el hígado, principalmente, y en los eritrocitos, originando algunos metabolitos con actividad farmacológica, siendo eliminado más del 90% en la orina. El principal metabolito activo 1-(-5-hidroxi-hexil)-3-7-dimetilxantina se detecta en plasma a una concentración equivalente al doble del fármaco original, con el que se haya en equilibrio de óxido-reducción reversible. Por ello, la pentoxifilina y el metabolito se consideran una unidad activa. Su semivida de eliminación a través de la orina es de 0.6-1.6 horas (aumenta en ancianos, insuficiencia renal grave y/o hepática), el 2% en forma inalterada.

1.5.1.4. Indicaciones.

- Arteriopatía obliterante periférica.

- Trastornos circulatorios de origen arteriosclerótico, diabético, inflamatorio o funcional.
- Alteraciones tróficas.
- Úlceras distales de las extremidades inferiores y gangrena.
- Anemia falciforme.
- Neuropatía diabética.
- Insuficiencia cerebral aguda y crónica.

1.5.1.5. Posología.

- Adultos. Oral: 200-400 mg/8 h. Liberación gradual: 400 mg/8-12 h, o bien 600 mg/12 h.
- Insuficiencia renal: En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, se aconseja reducir la dosis de un 30 a un 50%, en función de la tolerancia.
- Enfermedades oclusivas vasculares periféricas: hasta 1200 mg/día en infusión continua durante 15 días.

1.5.1.6. Contraindicaciones y precauciones.

Contraindicaciones:

- Alergia al medicamento y en general a las xantinas, así como en pacientes con hemorragia grave, hemorragia retiniana extensa o infarto de miocardio reciente.

Precauciones:

- Arritmias cardíacas graves.
- Pacientes con hipotensión.
- Cardiopatía isquémica.

- Insuficiencia hepática grave.
- Diátesis hemorrágica (por trastornos de la coagulación o medicación anticoagulante).
- Modificar la dosificación en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < de 10 ml/min).

1.5.1.7. Interacciones e interferencias analíticas.

Las concentraciones plasmáticas de pentoxifilina aumentan cuando se administra concomitantemente ciprofloxacino, debido a que la quinolona reduce el metabolismo hepático de la pentoxifilina, mientras que, por el contrario, aumenta el metabolismo eritrocitario. Se recomienda vigilar un posible aumento de los efectos secundarios de la pentoxifilina cuando se administra concomitantemente ciprofloxacino.

La cimetidina, un conocido inhibidor de las enzimas hepáticas, puede igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de pentoxifilina. Se recomienda vigilar un posible aumento de las reacciones adversas.

La pentoxifilina interacciona con la warfarina, aumentando la inhibición de la agregación plaquetaria. Se han comunicado aumentos del tiempo de protrombina cuando ambos fármacos se han utilizado al mismo tiempo. Se recomienda monitorizar los tiempos de protrombina, así como la hemoglobina y el hematocrito.

La administración de antiagregantes plaquetarios (p.ej. cilostazol, clopidogrel, ticlopidina) conjuntamente con la pentoxifilina no ha sido estudiada y, por lo tanto, si ambos tipos de fármacos se administran conjuntamente se deben tomar precauciones. Podrían producirse efectos aditivos o sinérgicos.

En un pequeño número de pacientes estabilizados con teofilina, la administración de pentoxifilina aumentó los niveles plasmáticos de la primera con el correspondiente riesgo de toxicidad. Es de destacar que aunque ambos fármacos son derivados xantínicos no existen reacciones cruzadas entre ellos ni la pentoxifilina ofrece reacción cruzada en la analítica de la teofilina.

El tratamiento con pentoxifilina puede potenciar el efecto de los antihipertensivos y otros fármacos con potencial de reducción de la presión arterial. También puede potenciar el efecto hipoglucemiante de la insulina o los antidiabéticos orales, por lo que se recomienda un estrecho control de los pacientes bajo tratamiento para la diabetes mellitus.

1.5.1.8. Efectos adversos.

Los efectos adversos más característicos son:

- Ocasionalmente (1-9%): náuseas, vómitos, dispepsia, gastralgia, sensación de plenitud, mareos y cefalea.
- Raramente (<1%): sofocos, angina de pecho, arritmia cardiaca (taquicardia), palpitaciones y alteraciones alérgicas (prurito, eritema, urticaria y en casos aislados anafilaxia).
- Excepcionalmente (<<1%): hemorragias (especialmente en pacientes tendentes a hemorragias; con dosis altas, hipotensión, convulsiones, somnolencia y agitación. Colestasis intrahepática y elevación de transaminasas, así como casos aislados de trombocitopenia.

1.5.2. Vitamina E (Tocoferol):

1.5.2.1. Descripción.

Vitamina liposoluble utilizada en profilaxis y tratamiento de estados carenciales.

1.5.2.2. Mecanismo de acción.

La vitamina E es el antioxidante liposoluble más importante de las células. Influye en el metabolismo de ácidos nucleicos y en la síntesis de ácidos grasos poliénicos. Previene la oxidación de constituyentes celulares esenciales y/o evita la formación de productos tóxicos de oxidación.

1.5.2.3. Indicaciones.

Indicada en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina E, enfermedades con síndrome de malabsorción que cursen con esteatorrea. Fibrosis quística. Colestasis crónica, obstrucción biliar, atresia biliar. Abetalipoproteinemia.

1.5.2.4. Posología.

- Déficit de vitamina E: 800-1.000 mg/día.
- Malabsorción con esteatorrea: 100 mg/kg/día.
- Fibrosis quística: 100-200 mg/día.
- Abetalipoproteinemia: 50-100 mg/kg/día.
- Colestasis crónica, atresia biliar: 150-200 mg/kg/día.

1.5.2.5. Contraindicaciones y precauciones.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad, administración de dosis elevadas con anticoagulantes orales.

Precauciones:

- Aumenta riesgo de trombosis administrado concomitantemente con estrógenos.
- No utilizar vía IV, asociada con casos de trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, ascitis y fallo multiorgánico potencialmente fatal en niños pequeños.
- Con déficit de vit. K, administración de grandes dosis exacerbaban defectos de coagulación.

1.5.2.6. Interacciones.

- Aumenta efecto de: anticoagulantes orales.
- A grandes dosis antagoniza a la vitamina K e inhibe la producción de protrombina.
- Aumenta el riesgo de trombosis con estrógenos.
- Absorción interferida por la colestiramina y el colestipol.
- Absorción gastrointestinal disminuida por el orlistat; dejar intervalo de 2 horas, antes o después.

1.5.2.7. Reacciones adversas.

- Raras: alteraciones emocionales, diarrea, malestar gástrico, espasmos intestinales, debilidad muscular, dolor de cabeza, fatiga, náuseas.

1.5.2.8. Utilización de pentoxifilina y la vitamina E en la reducción de la fibrosis postradioterapia.

La pentoxifilina y la vitamina E producen una disminución significativa de fibrosis cutánea inducida por los tratamientos con radiación. Además se ha demostrado que este efecto no tiene lugar cuando el tratamiento administrado es únicamente la pentoxifilina (83) (95).

En 1996 se publicó un artículo en el cual se agrupó a 58 pacientes que habían padecido carcinoma de mama y habían recibido tratamiento con radiación 17 años antes. Se administró tratamiento con pentoxifilina (3x 400 mg al día) y vitamina E (1x400 mg al día). Se cuantificó el grosor de la piel mediante ecografía 20 MHz antes y después del tratamiento observando un efecto terapéutico beneficioso de la fibrosis a los 4 meses del tratamiento (39).

En 1997, veintiséis pacientes que habían sido tratados con radioterapia por presentar carcinoma de cabeza y cuello dos meses antes recibieron tratamiento con pentoxifilina, quince presentaban necrosis de tejidos blandos, seis presentaban fibrosis y cinco mucositis; respecto a los pacientes que presentaban fibrosis se comprobó que ésta mejoró en un 67% (66) (96).

En un primer trabajo en 1998 Delanian demuestra un efecto muy llamativo de la combinación de ambos fármacos sobre la fibrosis cutánea en región cervicotorácica de un paciente que había recibido

radioterapia (41). Se intentó lograr una regresión de la fibrosis inducida por la radiación mediante la combinación de pentoxifilina y tocoferol. Se tomó como referencia una mujer de 67 años que había sido diagnosticada de carcinoma de tiroides y había recibido tratamiento con radioquimioterapia hasta alcanzar una dosis de 50 Gy diez años antes. Presentaba fibrosis cervicoesternal de 10 x 8 cm. Se administró tratamiento con pentoxifilina (800 mg al día) y vitamina E (1000 U al día) durante 18 meses con buena tolerancia. Se midió la reducción de la fibrosis mediante TAC, demostrando una reducción de hasta 8x6 cm a los 6 meses, 4x4 a los 12 meses y respuesta completa a los 18 meses; además de mejoría de la sintomatología según la escala LENT- SOMA (90).

En 1999 se publicó un estudio en el que 43 pacientes que presentaban fibrosis radioinducida tras tratamiento entre 8,5 y 6,5 años antes por carcinoma de cabeza y cuello o cáncer de mama fueron tratados entre abril de 1995 y septiembre de 1997 con pentoxifilina (800 mg/día) y vitamina E (1000 IU/día) durante seis meses como mínimo. Se comprobó que la superficie de fibrosis y las puntuaciones según la escala SOMA mejoraban llegando a alcanzar a los 3 meses una mejoría del 39%, a los 6 meses una reducción del 53 % de la fibrosis y a los 12 meses del 66 %. Se concluyó en que la combinación de ambos tratamientos debía ser considerado como una medida terapéutica (41) (97).

En el año 2001, un grupo de pacientes que habían sido tratadas con radioterapia tras el diagnóstico de cáncer de mama y que presentaban fibrosis recibió tratamiento con pentoxifilina (3x400 mg/día) y vitamina E (2x200 mg/día). Se tomó la medida del grosor de la dermis antes y después del tratamiento comprobando que se había reducido la superficie de fibrosis (98).

Delanian en el año 2002 hace referencia a la curación completa de una osteoradionecrosis esternal grave mediante tratamiento con pentoxifilina, tocoferol y clodronato. Expone el caso de una paciente de 68 años que, tras recibir tratamiento con radioterapia por un carcinoma de mama 29 años antes, presentaba osteoradionecrosis severa y fibrosis palpable a nivel del esternón con una longitud de 15x11 cm, además de un trayecto fistuloso con signos inflamatorios y osteitis crónica. Se realizó una resonancia magnética en la que se demostró fibrosis severa bajo esta área, además de destrucción ósea en un área de 7x4 cm. La paciente recibió tratamiento con pentoxifilina (800 mg al día), vitamina E (1000 mg al día) y clodronato (1600 mg al día) durante tres años con buena tolerancia. Tras este tratamiento presentó mejoría clínica, con una resolución completa de la fístula y una regresión total de la fibrosis. Se confirmó dicha mejoría mediante resonancia magnética, y concluye que parece tratarse de un tratamiento eficaz en la osteoradionecrosis y la fibrosis radioinducida (99)

Posteriormente ya en 2003 Delanian publica (99) un trabajo aleatorizado en el que demuestra el efecto de esta combinación de fármacos sobre la fibrosis, es a partir de este trabajo cuando comienza a generalizarse el uso clínico de esta combinación de fármacos.

En 2003 se publicó un estudio doble ciego y grupo control con placebo, en el que se incluyeron 24 mujeres que tras ser diagnosticadas de carcinoma de mama presentaban áreas de fibrosis en la zona del tratamiento. Las mujeres fueron divididas en cuatro grupos: un primer grupo recibió tratamiento con 800 mg de pentoxifilina y 1000 IU de vitamina E; un segundo grupo recibió pentoxifilina y placebo; un tercer grupo placebo y vitamina E y un cuarto grupo recibió placebo y placebo. Mediante ecografía se medía

el grosor de la fibrosis antes del inicio del tratamiento y a los seis meses; comprobándose que la regresión de la fibrosis fue significativamente mayor en el primer grupo de pacientes que en los otros tres grupos. El tratamiento fue bien tolerado, además, los autores concluyeron que al administrar la pentoxifilina junto a la vitamina E había sinergismo entre los dos fármacos, siendo su utilización por separado inefectiva (1).

En el año 2004 se publicó un estudio clínico en el que se demostró el efecto profiláctico de la pentoxifilina en las complicaciones de la radioterapia. Se realizó un estudio prospectivo con 78 pacientes que habían recibido radioterapia postoperatoria tras haber sido diagnosticados de carcinoma de cabeza y cuello. Cuarenta pacientes recibieron tratamiento con pentoxifilina (3x.400 mg al día) y 38 fueron incluidos en el grupo control. Se comprobó que la fibrosis, la necrosis de tejidos blandos y los cambios tardíos en la piel fueron más severos en el grupo control; por lo que se concluyó que la pentoxifilina podría tener un efecto profiláctico en las complicaciones de la radiación (100) (101).

En 2004 se publicó un estudio randomizado, controlado con placebo y a doble ciego, en el que tras administrar vitamina E y pentoxifilina en pacientes con linfedema en el brazo y fibrosis secundaria a cirugía y radioterapia por cáncer de mama, se demostró que no había diferencias significativas entre las medidas del volumen del brazo entre las pacientes que recibieron el tratamiento y el grupo control (102).

En el año 2005 Chiao y colaboradores (39) publican un artículo en el que confirman los resultados de Delanian, y afirman que uniendo las propiedades antioxidantes de la vitamina E a la pentoxifilina se reduce el daño producido por la radiación, y además

insisten en que el uso individual de cada uno de los fármacos no parece producir beneficio.

En el año 2005 se publicó un artículo en el que se expone que debido a las propiedades antioxidantes de la vitamina E y su uso junto a la pentoxifilina, se reduce el daño producido por la radiación y aclaran que el uso individual de cada uno de los fármacos no produce beneficios (29).

También en el año 2005 también se publica un artículo en el que se evaluó la respuesta de la fibrosis radioinducida tras la administración de pentoxifilina y vitamina E, centrándose en cuánto tiempo se tarda en conseguir la máxima respuesta y los cambios que se producen tras suspender el tratamiento. Se demostró que la fibrosis se desarrolla en el año posterior a la radiación y empeora progresivamente; se comprobó una disminución de la fibrosis del 68 % a los 24 meses tras la administración de estos fármacos. Además añadían que tras dividir los pacientes en un primer grupo que recibió tratamiento durante una media de 9 meses y un segundo grupo que recibió el tratamiento durante una media de tiempo de 36 meses se comprobó que al suspender el tratamiento existía el efecto rebote que era mayor en el grupo de pacientes a los que se había administrado el fármaco durante menos tiempo (103).

En ese mismo año se publica un artículo donde la pentoxifilina y el tocoferol son utilizados en 18 pacientes que presentaban osteoradionecrosis mandibular secundaria al tratamiento con radioterapia tras ser diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello. Ocho de estos pacientes, los que presentaban osteoradionecrosis más grave, recibieron además tratamiento con clodronato. Al analizar los resultados se observó que a los seis meses de tratamiento todos los pacientes habían mejorado, presentando 16 de ellos una recuperación completa. Con todo esto, se afirmó que la pentoxifilina

junto a la vitamina E, impulsado por el clodronato, produce una disminución de la osteoradionecrosis junto con una curación de la mucosa y del hueso dañado en un periodo de seis meses (87).

También en ese año, Delanian recoge 34 pacientes con lesiones fibróticas inducidas por tratamiento con radiación que fueron sometidos a tratamiento con pentoxifilina y vitamina E durante tres meses, objetivando que el área de fibrosis disminuyó de 112 a 65 cm². Un subgrupo de 21 pacientes recibieron el tratamiento durante seis meses, en ellos se comprobó que el área de fibrosis había disminuído de 80 a 27 cm². De todo ello se concluyó que la combinación de pentoxifilina y vitamina E producía mejoría de la fibrosis inducida por radiación (104).

Delanian, en ese mismo año, publica un artículo (1) en el que evalúa la respuesta de la fibrosis radioinducida tras la administración de pentoxifilina y vitamina E, centrándose en los cambios que se producen tras finalizar el tratamiento de radiación y cuánto se tarda en conseguir la máxima respuesta al tratamiento de los dos fármacos combinados. Demuestra que la fibrosis se desarrolla en el año posterior a la radiación y empeora progresivamente. También comprueba una disminución de la fibrosis que puede alcanzar el 68 % a los 24 meses tras el tratamiento combinado.

En el año 2007 se publicó una revisión de los diferentes tratamientos de la fibrosis radioinducida, donde se hace referencia a un estudio publicado por Delanian y colaboradores, en el cual se demuestra que el tratamiento combinado de pentoxifilina y vitamina E, en pacientes con 47 lesiones severas por fibrosis, producía una regresión exponencial de la fibrosis, y establece que el efecto rebote es mayor en los pacientes que habían recibido el tratamiento durante menos tiempo. Posteriormente Haddad y colaboradores confirman la eficacia de la combinación de dichos fármacos para

reducir la fibrosis radioinducida un 43 % a los tres meses y un 72% a los seis meses (87).

Posteriormente, en el año 2008, Delanian publica otro artículo en el que confirma la mejoría de la poliradiculopatía secundaria a la radiación en la región lumbosacra tras el tratamiento con pentoxifilina, vitamina E y clodronato. En esta ocasión afirma que se obtiene una mejoría significativa en los síntomas que refieren los pacientes, presentando además una buena tolerancia al tratamiento (86).

En septiembre de 2009 Magnusson (101) publica un estudio en fase II, aleatorizado, controlado con grupo placebo y a doble ciego para averiguar si este tratamiento puede prevenir complicaciones de la radioterapia. En este estudio, 42 mujeres diagnosticadas de carcinoma de mama recibieron el tratamiento combinado con pentoxifilina y vitamina E entre uno y tres meses tras haber finalizado el tratamiento con radiación y otras 41 recibieron tratamiento con placebo y vitamina E. Midió el volumen del brazo de las pacientes que presentaban linfedema y concluyeron que había un aumento del volumen en las pacientes que pertenecían al grupo del placebo, y no en el que recibía pentoxifilina, encontrando diferencias significativas entre ambos grupos.

Finalmente, en el año 2011, aparece un estudio en fase II en el que 54 pacientes que recibieron radioterapia por el diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello presentaban osteoradionecrosis. Todos ellos recibieron tratamiento con pentoxifilina, vitamina E y clodronato, además de prednisona y ciprofloxacino dos días a la semana. Se demostró una reducción significativa de la exposición ósea, además de recuperación completa tras 9 meses de tratamiento. La recuperación era valorada en función de la suspensión de analgésicos, la aparición de una nueva fractura y el cierre de las

fístulas. Ante esto se concluyeron que se trata de un tratamiento seguro que ofrece una mejoría clínica significativa (105).

De esta manera comprobamos que el tratamiento con pentoxifilina y vitamina E no sólo es útil en el abordaje de la fibrosis radioinducida, sino que, en combinación con clodronato, también es utilizado en el tratamiento de la osteoradionecrosis con una alta tasa de respuesta (106) (107) (108) (109) (110).

Podemos afirmar que, en la actualidad, está ampliamente aceptado que la combinación de pentoxifilina y vitamina E es un tratamiento eficiente y seguro para la fibrosis post-radioterapia y que su tolerancia a largo plazo (superior a dos años de tratamiento ininterrumpido) es excelente (111).

1.5.3. Oxigenoterapia hiperbárica (OHB):

1.5.3.1. Introducción.

La Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) (112) es una modalidad terapéutica no invasiva, que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas al respirar oxígeno puro en el interior de una cámara hiperbárica a una presión superior a la atmosférica.

La terapia está diseñada para hacer llegar el suministro de oxígeno a tejidos isquémicos ó enfermedades que responden al aumento de los niveles de oxígeno. Se trata de una terapéutica farmacológica, cuyo margen de aplicación está determinado por la presión máxima alcanzada, la duración de la inhalación y la frecuencia y número total de exposiciones.

La terapia es efectiva en un número importante de patologías, con una relación coste/beneficio adecuada. En los últimos años se ha desarrollado su uso en el campo de la Oncología, en especial, en el

tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas del uso de la radioterapia.

1.5.3.2. Historia.

La OHB es una tecnología conocida desde hace más de 300 años, cuando se establecieron las leyes de compresión de los gases en 1676 (Ley de Boyle-Mariotte), aunque sólo se utiliza con propiedad desde hace aproximadamente 40 años. Los documentos y testimonios anteriores a 1961 tienen solamente valor histórico o anecdótico. En la segunda mitad del siglo pasado en Europa, y en el primer cuarto de siglo en los EEUU, la OHB alcanzó una gran difusión aunque no siempre con suficiente rigor científico (113).

El primer uso documentado de cámara hiperbárica es anterior al descubrimiento del oxígeno. El médico británico Henshaw parece haber usado aire comprimido con preparados médicos en 1662. Los datos de presión barométrica con oxígeno, como tal, datan de 1775, después de que Priestley descubriera e identificara el oxígeno. En 1834 Junod, construyó una cámara para tratar afecciones pulmonares. En 1837 Pravaz desarrolló una cámara hiperbárica para tratar hasta 50 pacientes. La primera cámara construida en el continente americano fue en Oshawa, (Canadá) en 1860. En 1921 Cuninghan usó la presión parcial elevada de oxígeno para tratar estados hipóxicos. En 1917, Drager en Alemania diseñó un sistema para tratar los accidentes de buceo. En 1937 Behenke y Shaw, utilizaron oxígeno hiperbárico para el tratamiento de los accidentes por descompresión.

Boerema, en 1959 en Amsterdam, relacionó por primera vez el posible efecto terapéutico de las altas concentraciones plasmáticas de oxígeno con las enfermedades causadas por gérmenes

anaeróbicos. Fue Gray en 1953 quien introdujo la aplicación de la HBO dentro de la Radioterapia utilizando un modelo tumoral animal, pero fue Churchill-Davidson quien poco después usó por primera vez una cámara hiperbárica en el tratamiento de pacientes con Radioterapia.

1.5.3.3. Tipos de cámaras hiperbáricas.

Cámaras Monoplaza

Son de pequeño volumen y para un solo paciente por sesión. Estas son presurizadas con oxígeno puro. La mayoría de estas cámaras constan de amplias estructuras de acero y acrílicos, resistentes a las presiones necesarias para efectuar los tratamientos que usualmente son a tres atmósferas absolutas de presión (ATA) como máximo. Los pacientes son vigilados constantemente (vídeo-cámaras, audio). Debido a las altas concentraciones de oxígeno en éste tipo de cámaras, hay un mayor riesgo de deflagración y dependiendo del diseño de la cámara, existen bastantes posibilidades de crisis de claustrofobia.

Cámaras Multiplaza

Estas cámaras son presurizadas con aire comprimido y pueden alojar varios pacientes a la vez. Éstos son provistos de mascarillas herméticas para recibir oxígeno. El oxígeno dentro de la cámara se mantiene muy cerca de los valores atmosféricos y el paciente recibe el oxígeno casi al 100%. En la cámara multiplaza el personal médico y de enfermería puede entrar y realizar las técnicas médicas adecuadas en cada caso.

Es un tratamiento efectivo para padecimientos como: Diabetes, Pié Diabético, Neuropatía Diabética, Várices, Úlceras Varicosas, Cicatrización, Infecciones, Fracturas, Lesiones Deportivas, Problemas de Circulación, Migraña, Estrés, Fatiga, Osteoporosis, Artritis, Neuritis, Gastritis, Colitis, Anemia, Embolias, Daño o Parálisis Cerebral, Herpes Zoster, Alzheimer, Parkinson, Alergias, Asma y sobre todo accidentes de buceo por proceso inadecuado de descompresión. También ha demostrado utilidad en el tratamiento de la radionecrosis y las lesiones tardías producidas por la radiación (113).

1.5.3.4. Bases técnicas, físicas y fisiopatológicas.

Bases Físico-Químicas

Efecto Volumétrico (Ley de Boyle-Mariotte):

En virtud de la Ley de Boyle-Mariotte, a temperatura constante el volumen de gas es inversamente proporcional a la presión. Por lo tanto, la elevación de la presión ambiental, disminuye el volumen de las cavidades orgánicas que no están en contacto con las vías respiratorias.

Efecto Solumétrico (Ley de Henry):

Según ésta, al respirar oxígeno en medio hiperbárico se produce un aumento progresivo de la presión arterial de oxígeno, que puede superar los 2000 mmHg a un valor ambiental de tres atmósferas absolutas (ATA).

El volumen de oxígeno disuelto y transportado por el plasma mínimo a presión atmosférica aumenta más de 22 veces. De ello se deriva como acción directa un aumento de la presión venosa de oxígeno, que puede superar los 600 mmHg, y de la presión tisular de oxígeno que puede sobrepasar los 400 mmHg.

El organismo se protege de la excesiva cantidad de oxígeno produciendo radicales libres oxigenados, sobre cuyo efecto la OHB actúa como modulador, experimentando una vasoconstricción periférica dosis dependiente. A pesar de la disminución del flujo que ésta comporta, la gran hiperoxia logra siempre mantener en todos los casos un saldo de oxígeno favorable, es decir, se trata de una vasoconstricción no hipoxemiante. Estudios realizados por Saltzman en 1968 evidenciaron que a pesar de la acusada vasoconstricción, la hiperoxigenación era manifiesta.

Bases Fisiopatológicas:

La presencia de hiperoxia arterial, venosa, tisular y, sobre todo, el gran aumento del transporte y disponibilidad del oxígeno plasmático, proporcionan un efecto terapéutico en todas las enfermedades en que exista un fenómeno de hipoxia tisular general o local como factor etiopatogénico preponderante ó bien un cortejo fisiopatológico oxidependiente. La OHB proporciona un aporte adicional transportado por el plasma y no por la masa eritrocitaria. Es un oxígeno que accede por capilaridad a territorios isquémicos terminales y que es transferido a favor de gradiente por difusión simple (114).

La OHB produce efectos sobre la angiogénesis, estimulando la microvascularización y la neocolagenización. Su mecanismo de

acción está en relación con la facilitación de la hidroxilación de prolina y, finalmente, la formación de un exuberante tejido de granulación en estados en que por causas hipóxicas ésta se hallaba frenada, por ejemplo, en los tejidos irradiados. Por otro lado la alternancia de hipoxia/normoxia constituye un estímulo angiogénico significativo (115).

1.5.3.5. Efectos de la OHB en relación con las complicaciones de la radioterapia.

Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer van a recibir radioterapia como parte de la estrategia global del tratamiento de su enfermedad. De ellos, un 50% serán largos supervivientes. Aproximadamente en un 5% de los pacientes irradiados ocurrían complicaciones severas, las cuales pueden aparecer después de un periodo latente, que varía desde diversos meses, hasta varios años después de administrado el tratamiento.

La etiología de los efectos tardíos que la irradiación produce sobre los tejidos sanos está en íntima relación con el efecto oxígeno. La radiación induce daño tisular que afecta al endotelio vascular causando: hipoxia, progresiva inflamación, fibrosis, isquemia del intersticio y subsecuentemente necrosis de tejido, en un periodo de seis meses ó más desde la administración de la misma.

La aparición de secuelas severas con daño por radioterapia va acompañada de un cortejo de síntomas, que varían en función del órgano u órganos afectos y que, en algunos casos, producen un empeoramiento de su calidad de vida.

La Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) es una modalidad terapéutica no invasiva, que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas al respirar oxígeno puro en

el interior de una cámara hiperbárica a una presión superior a la atmosférica.

La disminución del calibre de la microcirculación asociada al efecto de la radioterapia ocasiona una depleción vascular progresiva del lecho de irradiación y una insuficiente oxigenación de los tejidos. Estos fenómenos favorecen el desarrollo de complicaciones tardías como son induración, fibrosis o necrosis. La exposición repetida a oxígeno hiperbárico aumenta la difusión del oxígeno, favorece la síntesis y remodelación del colágeno y estimula la neovascularización. La neovascularización inducida por el oxígeno hiperbárico induce una mayor oxigenación y facilita la reparación del tejido blando y del hueso dañado por la radioterapia.

La terapia es efectiva en un número importante de patologías, con una relación coste/beneficio adecuada. En los últimos años se está desarrollando su uso en el campo de la Oncología y en especial, en el tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas del uso de la radioterapia (102) (116) (103) (104) (87) (86) (117).

Podemos afirmar que la OHB es una técnica segura, fácil de administrar, con tasas de efectividad que la podrían convertir en una técnica estándar en las complicaciones crónicas de la RT de determinadas localizaciones anatómicas (118).

1.5.3.6. Experiencias de la utilidad de la cámara hiperbárica en la reducción de la fibrosis por RT.

El tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica (OHB) aumenta la difusión del oxígeno, produciendo estimulación de la microvascularización y neocolagenización, dando lugar a una angiogénesis que persiste tras finalizar el tratamiento. Esto favorece la reparación del tejido que ha sido dañado por la

radioterapia, por lo que se justifica su uso tanto en el tratamiento de las lesiones radioinducidas como en la prevención de la aparición de las mismas.

En 1997 se publicó un artículo en el que quince pacientes que habían sido diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y tratados previamente con radioterapia recibieron tratamiento con OHB. La cirugía en los tejidos irradiados tiene una mayor tasa de complicaciones, por lo que se administró tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica a los quince pacientes y se comparó con otro grupo de pacientes con las mismas características pero que no recibió tratamiento con OHB, observando un efecto clínicamente significativo en el inicio y la rapidez de la curación de los tejidos irradiados en el grupo del tratamiento con oxígeno (104).

En un artículo del año 2000, 17 pacientes que habían sido tratados con radioterapia en las extremidades tras el diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos o carcinoma de piel, que presentaban complicaciones tardías secundarias a dicho tratamiento fueron sometidos a OHB. Se comprobó que el tratamiento con oxígeno evitó la amputación de la extremidad en la mayoría de los pacientes, con lo que los autores concluyeron que la oxigenoterapia hiperbárica es un tratamiento útil en las lesiones secundarias a la radiación en las extremidades (105).

Se ha demostrado que el tratamiento con OHB es útil en el tratamiento de los efectos tardíos inducidos por la radiación en diversas localizaciones. En el año 2000 se publicó una revisión de la literatura en la que se describía el uso de la oxigenoterapia hiperbárica en las complicaciones de la región anorrectal en pacientes que recibieron radioterapia a ese nivel. En ese artículo se exponen dos casos en los cuales se comprobó que el oxígeno es eficaz en la cicatrización de heridas radioinducidas, presentando al

finalizar el tratamiento con OHB, resolución de las mismas y quedando los pacientes libres de síntomas (119).

Así mismo, en un estudio publicado en el año 2002 se empleó la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de la cistitis y la proctitis producida por la radiación, observándose que al aumentar el oxígeno en sangre se favorece la angiogénesis en los órganos dañados, dando lugar a la recuperación de los tejidos dañados por la radioterapia (120) (121).

De la misma manera, en el año 2006, se publicó otro estudio que confirmó la eficacia del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica en la proctitis radioinducida. En este estudio, entre los años 2000 y 2004 se reclutaron 10 pacientes que presentaban proctitis (3 hombres y 7 mujeres), tres de ellos presentaban toxicidad grado 3 (es decir, que requerían transfusiones sanguíneas) y siete con toxicidad grado 2 (cuyos síntomas predominantes eran dolor en el recto y/o diarrea). Los síntomas que presentaban los pacientes fueron valorados antes y después del tratamiento mediante la escala Lent-Soma. Tras finalizar el tratamiento con oxígeno se constató una mejoría significativa de la hemorragia rectal, de la diarrea y del dolor rectal, por lo que se consideró que el tratamiento con OHB se debía ofrecer a los pacientes que no obtuvieran respuesta con los tratamientos convencionales (122).

Seis meses después, en julio de 2006, se publicó otro artículo en el que se valoró el efecto de la OHB en la rectitis inducida por radiación en pacientes tratados por un carcinoma de próstata. En este estudio se incluyeron 27 pacientes que completaron el tratamiento con OHB. De los pacientes con hemorragia, el 48% presentó resolución completa de la misma y el 28% referían menos episodios de sangrado. El 50% de los pacientes presentó resolución completa de la urgencia fecal. Un 75% de los pacientes que

presentaban dolor notó mejoría del mismo tras el tratamiento aunque ninguno presentó resolución completa del mismo. El 21% de los pacientes que presentaron úlceras en el recto mostraron resolución completa de las mismas en la endoscopia post-tratamiento, mientras que el 29% presentó indicios de mejoría. Esta serie de pacientes presentó una buena respuesta global al tratamiento con OHB, tras no haber obtenido respuesta con los tratamientos convencionales, por lo que se consideró la OHB como un tratamiento bien tolerado y útil para el control de los síntomas inducidos por la radiación (123).

Además de la indicación del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica a nivel de la pelvis, se ha recomendado su uso en el tratamiento de las secuelas de la radiación en el cáncer de mama. Se ha demostrado que tras el tratamiento con radiación, en algunos casos, el dolor y el edema puede persistir años y afectar a la calidad de vida de las pacientes. Se realizó un estudio en marzo de 2001 donde 44 pacientes que habían recibido tratamiento con radioterapia por el diagnóstico de cáncer de mama presentaban síntomas secundarios. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, donde 32 de ellas recibieron OHB y 12 pacientes fueron asignadas al grupo control. Se registró la intensidad de los síntomas antes y después de la OHB según la escala Lent-Soma, observando que el tratamiento con oxígeno disminuyó el dolor y el eritema respecto a las pacientes del grupo control ($p < 0.001$). Se comprobó que siete de las treinta y dos pacientes estaban libres de síntomas tras la OHB. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos de la fibrosis subcutánea ni de las telangiectasias. En este estudio se concluye que la OHB es una buena opción de tratamiento de los síntomas secundarios a la radioterapia en el cáncer de mama (87).

Se han realizado estudios en los que se valora el linfedema crónico y la fibrosis en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que han recibido tratamiento con radioterapia. En el año 2004 se publicó un estudio en fase II, donde se administró tratamiento con OHB a un total de 21 pacientes que presentaban aumento del 30% del volumen del brazo tras el tratamiento con radiación. Todas recibieron un total de treinta sesiones de oxigenoterapia al 100% durante seis semanas, con una duración de 100 minutos por sesión a 2.4 atmósferas. Al finalizar el tratamiento se comprobó una reducción mayor del 20% del volumen del brazo y una mejoría del 25% en la fracción de drenaje linfático, ambos medidos tras 12 meses de tratamiento. Con todo esto se confirmó la presencia de una reducción estadísticamente significativa de los efectos secundarios a la radiación en el tratamiento del cáncer de mama (86) (124).

De la misma manera, se publicó otro artículo en marzo de 2006 que confirma el efecto de la OHB en el tratamiento de lesiones secundarias a la radiación en el cáncer ginecológico, donde se afirma que la OHB es útil en pacientes que no responden a otros tratamientos (125).

En mayo de 2008 un estudio aporta conclusiones respecto a la mejoría de la calidad de vida en pacientes que han sido tratados con OHB tras presentar efectos tardíos secundarios a la radiación. En este estudio se concluye que la OHB es un tratamiento seguro y eficaz para mejorar la necrosis de tejidos blandos (en piel y vagina), cistitis, proctitis y fístulas (126).

Se realizó un estudio con 45 pacientes diagnosticados de cáncer de diferentes localizaciones, que tenían en común la presencia de efectos secundarios al tratamiento con radioterapia; en todos ellos se valoró la respuesta a la OHB (127). Se evidenció mejoría de los

síntomas en un 75% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello y en el 100% de los pacientes con sintomatología a nivel de la pelvis, así como mejoría en el 57% de los pacientes incluidos en un tercer grupo con mayor diversidad de diagnósticos. Se observó que los síntomas a nivel de hueso y de vejiga eran los que presentaban mejor respuesta al tratamiento; igualmente el 50% de los pacientes que tenían necrosis de tejidos blandos presentaron mejoría. Los síntomas más resistentes a la OHB fueron la xerostomía, los síntomas neurológicos, la ronquera y los síntomas a nivel gastrointestinal, con una tasa de respuesta del 11%, 17%, 17% y 22% respectivamente. Según este estudio la OHB es un tratamiento seguro y eficaz, con la ventaja de presentar un alivio sintomático duradero (128).

En julio de 2005 se publicó una revisión, donde se realizaron búsquedas en Cochrain, MEDLINE, EMBASE, CINAHL y DORCTHIM para valorar el efecto de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por la radiación. Se analizaron seis ensayos clínicos, con un total de 447 pacientes, donde se constató que la mejoría de los síntomas tras el tratamiento con OHB fue significativa a nivel de cabeza y cuello, ano y recto (129).

También existen estudios experimentales realizados en roedores. En el año 2010 se publicó un artículo donde se confirma que el oxígeno contribuye a la cicatrización. En este caso se realizó un estudio experimental con ratas para valorar el efecto de la OHB en la cicatrización de la anastomosis término-terminal traqueal después de la irradiación. Tras dividir la totalidad de ratas en dos grupos (con y sin OHB) se observó que la mejoría era mayor en las que habían recibido OHB (130).

Sin embargo, no debemos obviar que hay un artículo publicado en julio de 2009 donde se valora el efecto de la OHB en pacientes que habían recibido tratamiento con radioterapia a nivel de cabeza y cuello. Entre enero de 1995 y julio de 2004 se incluyeron en un estudio retrospectivo 22 pacientes con recidiva locorregional que posteriormente fueron intervenidos. Se definieron dos grupos, el grupo que recibió OHB (11 pacientes) y el grupo sin OHB (11 pacientes). En los resultados se comprobó que del total de los pacientes, presentaron recidiva tras la reintervención trece, nueve de ellos pertenecientes al grupo del oxígeno y cuatro pertenecientes al grupo de no oxígeno. Además se describe una rápida recidiva en seis pacientes del grupo que recibió OHB. Con todo esto concluyen que el tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica debe ser administrado con precaución, teniendo en cuenta el margen de tiempo de seguridad que hay que dejar entre el fin del tratamiento y el inicio de la OHB, establecido en un mínimo que oscila de 9 meses a un año (131).

Con todo esto se concluye que la oxigenoterapia hiperbárica es útil en el tratamiento de la necrosis, proctitis y cistitis secundaria a la radiación, sin embargo, debido a resultados controvertidos existen ciertas dudas sobre su eficacia en el tratamiento de la fibrosis subcutánea radioinducida.

1.6. Métodos de medición de la fibrosis cutánea:

1.6.1. Resonancia magnética.

La resonancia magnética es una técnica no invasiva de diagnóstico por la imagen, sin emplear radiación ionizante, que se basa en campos magnéticos estáticos combinados con campos

magnéticos dinámicos, llamados gradientes, y pulsos de radiofrecuencia, para obtener imágenes del cuerpo humano.

Los protones tienen una carga positiva de 1.6×10^{-19} Coulombios, además poseen un movimiento rotacional sobre sí mismos, denominado Spin, las leyes físicas establecen que un cuerpo con carga eléctrica en movimiento genera un campo magnético, de tal forma, los protones del cuerpo humano se comportan como pequeños imanes subatómicos.

Los protones de los átomos con un número atómico par no son susceptibles de dar imagen en resonancia, porque sus efectos magnéticos se cancelan uno a uno dado que siempre habrá un protón en una posición y otro en la contraria. De todos los átomos del cuerpo humano con un número atómico impar, sólo el hidrógeno se presenta en abundancia suficiente como para obtener imágenes en un tiempo razonable.

Al entrar el paciente en el imán de la resonancia magnética, los protones del cuerpo humano son afectados por el campo estático generado por el electroimán y el cuerpo se magnetiza. De forma cuántica, los protones de hidrógeno (con spin $\frac{1}{2}$) solo pueden tomar dos posiciones: alineados con el campo ó contra el campo. En ausencia de un campo magnético externo, los protones están alienados de forma aleatoria en paralelo o antiparalelo, pudiendo pasar de un estado a otro con gran facilidad gracias a la gran energía térmica que acumulan. Podemos establecer por tanto que en ausencia de campo magnético externo, de 1 millón de protones de hidrógeno la mitad (500.000) estaría en una posición y la otra mitad en la otra, no existiendo magnetización neta.

Así, a la temperatura del cuerpo humano (37 grados centígrados), cada protón rebosa de energía térmica, equivalente a la necesaria para llevarlo desde los $-273,15$ ° C (cero absoluto) hasta

los 37 ° C. La distribución de Boltzmann determina el alineamiento de las poblaciones de protones dependiendo del “hueco” energético entre la posición de alta (alineada en anti-paralelo contra el campo) y baja (alineada en paralelo con el campo) energía (figura 1.6) y de la temperatura a la que se encuentren estos protones; todo ello según la siguiente ecuación:

$$P\beta/P\alpha = e^{-\Delta E/KT}$$

donde T es la temperatura absoluta en grados Kelvin, K la constante microscópica de los gases y ΔE la diferencia de energía entre los dos estados posibles descritos.

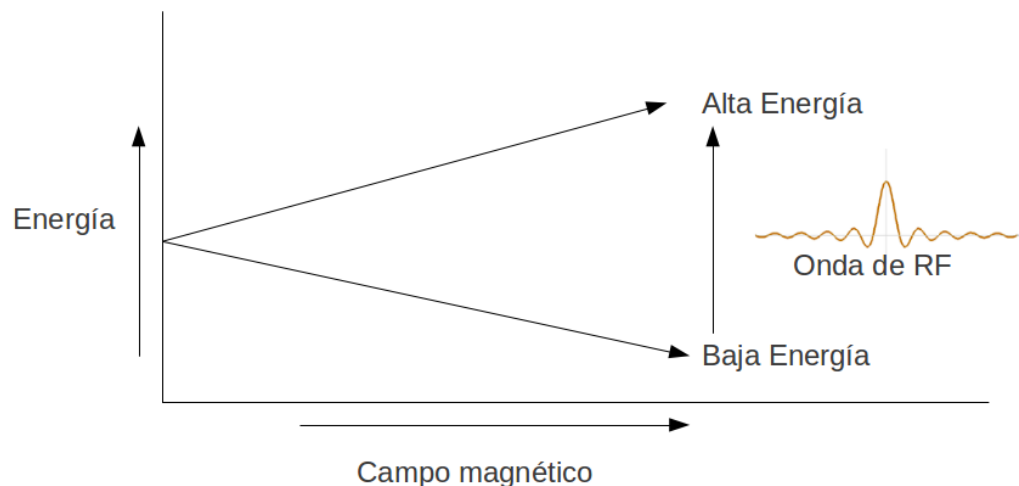


Figura1.6. Niveles de energía.

Dado que la temperatura en grados Kelvin es mucho mayor que la diferencia de energía entre los dos estados, podemos calcular que, si por ejemplo tenemos 1 millón de protones de hidrógeno en un campo magnético de 1,5 Teslas, como el utilizado en esta tesis doctoral, 500002 protones estarán alineados en la posición de baja energía y 499997 se encontraran alineados en la posición de alta

energía, así surge una pequeña magnetización de ese millón de protones de hidrógeno, a la que sólo contribuirán 5 protones, que es la diferencia entre los alineados en un sentido y otro. La única señal que vamos a obtener para construir las imágenes depende de esos 5 protones. Afortunadamente el cuerpo humano no consta de 1 millón de protones sino de trillones de ellos, aún así la señal siempre será muy pequeña lo que explica los largos tiempos para obtener imágenes en resonancia magnética.

De todo lo anterior deducimos que, una vez dentro del campo magnético, en los tejidos del paciente va a surgir una magnetización en la dirección del campo principal cuya intensidad dependerá de la cantidad de protones en cada tejido. Este valor de magnetización se denomina magnetización longitudinal y las secuencias que mejor nos muestran las diferencias en la cantidad de protones de los tejidos serán aquellas potenciadas en densidad protónica.

Volviendo a los protones individuales, éstos no sólo giran sobre sí mismos (spin), sino que al entrar en el campo magnético se comportan como una peonza, sumando al spin un movimiento llamado de precesión, este giro de precesión será a una frecuencia determinada que depende únicamente de la especie atómica con la que estemos trabajando (en este caso exclusivamente el hidrógeno) y la intensidad del campo magnético, siguiendo la ecuación de Larmor:

$$\omega = - \gamma B$$

donde ω es la velocidad angular, γ es la constante giromagnética del hidrógeno y B es la intensidad del campo magnético. Para el hidrógeno siempre la frecuencia de precesión en 1,5 T será el doble que en 0,75 Teslas y la mitad que en una máquina de 3T.

Como la magnetización del cuerpo humano dentro de la resonancia es en la misma dirección que el gran campo del imán que empleamos, no es posible medirla directamente cuando está en el eje longitudinal (dirección del campo magnético) y para realizar mediciones de la misma, hemos de dirigirla hacia el eje transversal por medio de pulsos de radiofrecuencia.

Estos pulsos presentan dos componentes perpendiculares, uno eléctrico y otro magnético, siendo el magnético, el único que tendrá efecto útil, comportándose como un campo magnético que gira alrededor del protón. Dicho campo magnético generará la necesidad de que el protón comience a precesar también siguiendo el eje de este pulso electromagnético, así mantendremos activo el pulso hasta que la magnetización longitudinal de los tejidos se disponga en el eje transversal por este segundo movimiento de precesión, en ese momento detenemos el pulso de radiofrecuencia y podemos proceder a la medición de la señal. El tiempo que tardamos desde que ponemos la magnetización en el eje transversal hasta que procedemos a medirlo vamos a llamarlo TE (Tiempo de Eco), el tiempo que dejamos al tejido reposar antes de enviar otro pulso de radiofrecuencia lo llamaremos TR (Tiempo de Repetición), ambos se expresan en milisegundos.

Además, el pulso ha conseguido generar coherencia de fase de todos los protones, en caso contrario no obtendríamos señal que medir. Dentro de las innumerables familias de secuencias de resonancia magnética, se diferencian dos grupos fundamentales, las que se basan en métodos de eco de gradiente y las que se basan en métodos de "spin-echo", sin entrar en detalles del funcionamiento interno de estas secuencias, las eco de gradiente son más sensibles a las alteraciones del campo magnético, mientras que las spin-echo

tienen una mucha mayor tolerancia a problemas de homogeneidad del campo magnético.

Las imágenes de resonancia van a mostrar el contraste entre los diferentes tejidos del organismo en base a tres propiedades físicas propias de cada tejido:

1. La primera denominada densidad protónica, pretende que el contraste entre los tejidos venga determinado preponderantemente por la cantidad de protones de hidrógeno presentes en cada tejido.
2. La segunda denominada potenciación T1, pretende que el contraste se obtenga fundamentalmente en función de la velocidad en que los tejidos recuperen su magnetización longitudinal.
3. La tercera potenciación es la llamada potenciación T2, donde el contraste predomina por la velocidad a la que los tejidos pierden su magnetización transversal.

Ampliando lo anterior debemos entender que es lo que sucede con la magnetización después de aplicar un pulso de radiofrecuencia. Con este pulso hemos conseguido disponer la magnetización en el eje transversal al campo principal y que todos los protones estén girando en fase, es decir, si fueran manecillas de un reloj apuntarían todas hacia la misma franja horaria. El primer fenómeno en intervenir y más rápido será el T2, el cual es debido a interacciones entre los protones que dan lugar a la pérdida de fase de los mismos, y por tanto haciendo desaparecer cualquier vector neto, es decir, desaparece la señal. La rapidez con la que se produce este fenómeno se denomina tiempo T2 y corresponde con los milisegundos necesarios para que la señal se reduzca en un 66% respecto de su valor inicial (figuras 1.7 y 1.8). Este fenómeno es muy rápido para la mayoría de tejidos, incluyendo el tejido fibrótico, con valores de menos de 100 ms. Para potenciar las imágenes en T2 es necesario emplear tiempos de eco (TE) largos, de tal forma que

muchos tejidos hayan perdido una cantidad importante de su señal y sólo predominen de alta señal los que tengan un T2 largo (por ejemplo el agua libre).

Los tejidos con T1 corto seguirán siendo brillantes, pero los que tengan un T1 largo habrán perdido señal.

En secuencias potenciadas en densidad protónica nos limitamos a emplear Tiempos de Eco cortos y Tiempos de Repetición largos. Lo que buscamos es obtener una imagen tan fiel como sea posible de como es la magnetización longitudinal máxima que puede tener cada tejido, por tanto, TR largos para que todos los tejidos tengan tiempo de recuperar casi por completo su magnetización longitudinal y TE corto para medir la señal antes de que pueda decaer por el efecto T2, con esta combinación, la señal transversal que medimos es lo más parecida posible a la magnetización longitudinal máxima que puede alcanzar cada tejido, que a su vez viene determinada por la concentración de protones de hidrógeno, de ahí su nombre.

En la literatura médica, la fibrosis se describe como un tejido que en su fase crónica es habitualmente de baja señal en T1 y T2 (132) (133), lo que ha tenido importancia a la hora de diseñar el protocolo de obtención de imágenes.

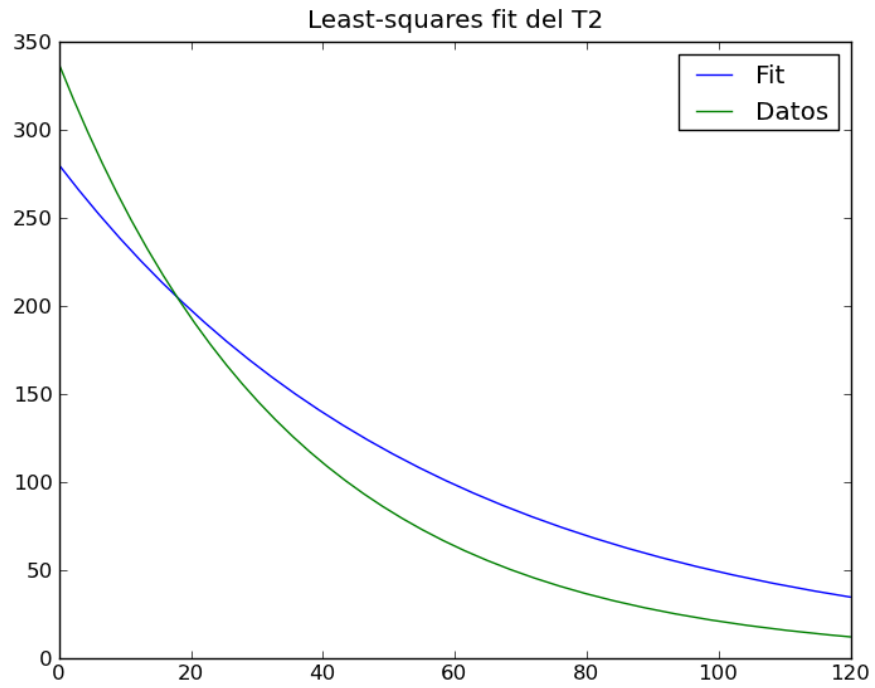


Figura 1.7. Representación de T2 en dos tejidos diferentes

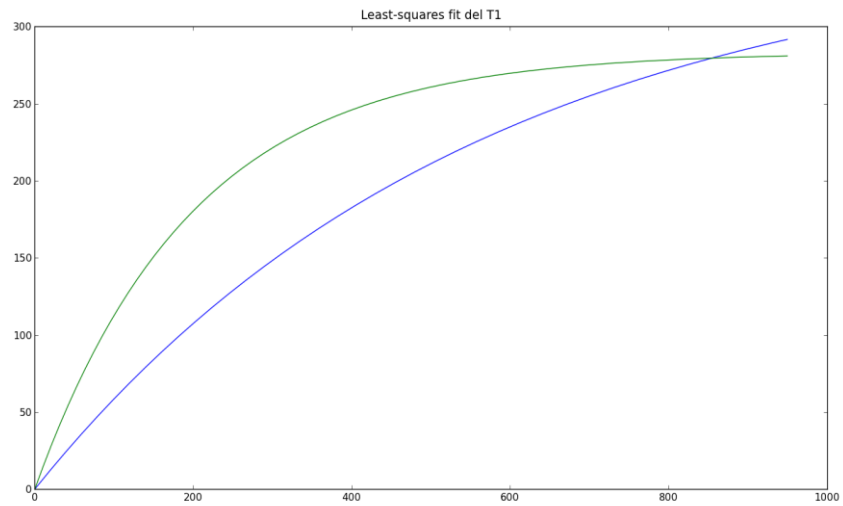


Figura 1.8. Representación de T1 en dos tejidos diferentes

1.6.2. Ecografía.

La ecografía se basa en la emisión de pulsos de ultrasonidos de alta frecuencia desde un transductor. De forma automática este transductor es capaz de emitir un sonido sobre el objeto de estudio y registrarlo a su regreso (eco). Se trata de un método no invasivo de obtención de imágenes que además, al no utilizar radiaciones ionizantes es inocuo.

Una de las indicaciones de la ecografía cutánea es la medición del grosor cutáneo. Se han llevado a cabo estudios para valorar la cicatrización de las heridas y el grosor cutáneo, pero a nivel cervical, este tipo de método de medida podría ser de difícil utilización dado que los fenómenos de fijación, relajación y tensión cutánea pueden dar lugar a errores de medida.

La utilización de la ecografía en la medición de la fibrosis subcutánea presenta ventajas, ya que se trata de una técnica rápida, indolora y no invasiva. Sin embargo, es poco exacto para valorar el grosor cutáneo y se ha calculado que la discordancia de los resultados entre histología y ecografía cutánea se sitúa entre el 10 y el 50% (134).

A pesar de estos defectos, la imagen ecográfica ha demostrado ser un método útil para medir de forma consistente y reproducible el grosor cutáneo en varias condiciones, como piel normal, envejecimiento, atrofia inducida por corticoides, psoriasis, esclerodermia, tumores de piel y tejido celular subcutáneo, edema en tejido celular subcutáneo, celulitis, abscesos necrosis grasa y contusiones del tejido celular subcutáneo (135). También ha sido utilizada para la caracterización de quemaduras dérmicas profundas.

El método que se utiliza normalmente para llevar a cabo la medición del grosor cutáneo mediante ecografía, dado que ésta no

permite diferenciar claramente la epidermis de la dermis, consiste en tomar como referencia la línea base, la medida de la interfase dermohipodérmica (figura1.9). Normalmente la epidermis corresponde a la interfase con el gel que se expresa como una línea ecogénica. La dermis se muestra como una banda de aproximadamente 2-4 mm, con un componente superficial hipoecogénico que corresponde a la dermis papilar y una porción profunda ecogénica que corresponde a la dermis reticular. La hipodermis o tejido celular subcutáneo se representa como un tejido hipoecogénico con estrías lineales ecogénicas, las fibras que separan los lobulillos adiposos (figura1.10).

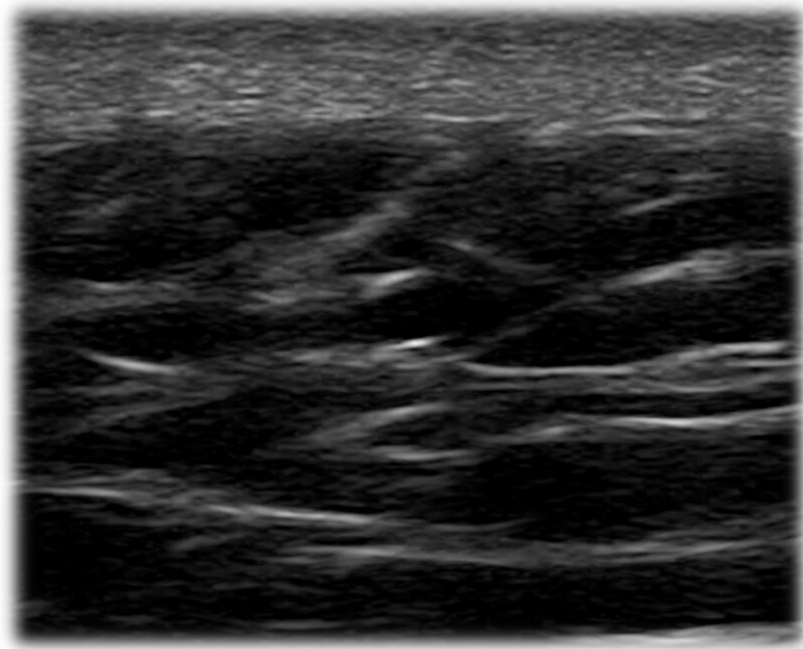


Figura1.9 Epidermis, dermis y parte del tejido celular subcutáneo.

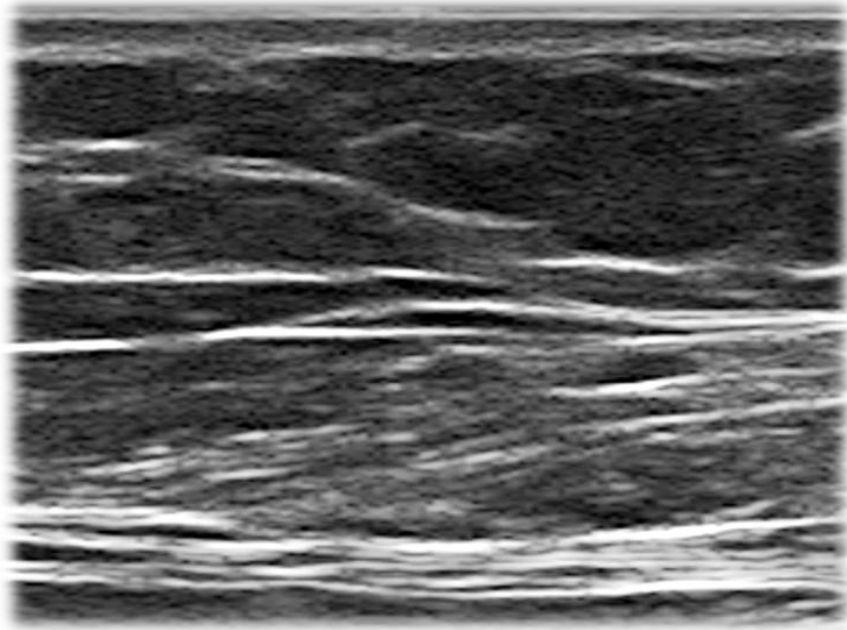


Figura 1.10 Piel, tejido celular subcutáneo y fascia superficial del músculo.

Existen artículos publicados donde se ha valorado la utilidad de la ecografía para valorar los efectos de los tratamientos farmacológicos en la piel humana. Se han estudiado efectos deseados y no deseados secundarios al tratamiento, como puede ser el adelgazamiento de la piel debido al tratamiento con corticoides o la reducción del engrosamiento de la piel en trastornos hiperplásicos como la psoriasis. En estos estudios explican que con ultrasonidos de 20 MHz podrían estudiarse cambios patológicos y efectos farmacológicos a nivel de la dermis y grasa subcutánea, pero para evaluar la epidermis, se ha demostrado que frecuencias entre 50 y 100 MHz podrían ser más eficaces (136).

En conclusión, la caracterización tisular mediante ecografía podría proporcionar información adicional para evaluar la fibrosis radioinducida en la región del cuello, pero dado que uno de los

mayores inconvenientes consiste en que se trata de una técnica operador dependiente, se requieren más estudios para fortalecer la indicación de esta prueba en la medición objetiva de la fibrosis (137).

1.6.3. Medida de la superficie de fibrosis.

Otra forma de objetivar la evolución de la fibrosis consiste en valorar los cambios que se producen en las dimensiones de la superficie afectada. En una de sus publicaciones Delanian ha contrastado los cambios en el tejido fibrótico a nivel de tejido celular subcutáneo mediante la palpación de la piel (98). Este procedimiento consistía en medir las dimensiones de la superficie con fibrosis y valorar los cambios tras el tratamiento con pentoxifilina y vitamina E, con lo que según esta autora, se podía objetivar la mejoría de la fibrosis que presentaban los pacientes. Es de destacar que a pesar de tratarse de una técnica factible, uno de los inconvenientes podría ser la dificultad que entraña el delimitar la línea exacta donde finaliza el plano de la fibrosis y por supuesto la falta de objetividad.

1.6.4. Medición del pliegue cutáneo.

En un intento de obtener más datos objetivos para valorar la evolución a lo largo del tiempo de la fibrosis radioinducida, pensamos que un procedimiento adecuado podría ser la medida del pliegue cutáneo, entendiendo que en un tejido fibrótico la cantidad de piel que puede ser pellizcada es menor debido a la tirantez producida por la fibrosis, y por tanto, una mejoría de la fibrosis traería consigo la posibilidad de pellizcar más cantidad de tejido dado el aumento en la elasticidad del mismo.

Esta técnica consiste en tomar la medida del pliegue cutáneo mediante un pie de rey a nivel del ángulo mandibular y en la región anterior del cuello con la intención de comparar la evolución de estos datos tras el tratamiento.

El pie de rey o calibrador es un instrumento utilizado para medir dimensiones relativamente pequeñas, desde centímetros hasta fracciones de milímetros. Consta de una "regla" con una escuadra en un extremo, sobre la cual se desliza otra destinada a indicar la medida en una escala. (figura 1.11).



Figura 1.11 Imagen de pie de rey o calibrador.

La toma del pliegue cutáneo es una técnica que se ha utilizado con la finalidad de determinar el porcentaje de grasa total y la distribución del tejido graso (138) (139) (140). Para realizar esta medición se utilizan fórmulas de regresión y su aplicación es válida solamente para individuos que cumplan las mismas condiciones de sexo, edad, raza y nivel de actividad física que la población a partir de la cual fueron generadas. La toma del pliegue se realiza con un plicómetro que permite medir el espesor del pliegue cutáneo (dos

porciones de piel y tejido celular subcutáneo subyacente), excluyendo el tejido muscular. Los puntos utilizados habitualmente son el pliegue tricpital, el pliegue bicipital del brazo no dominante, el pliegue subescapular y el pliegue suprailíaco.

En nuestro estudio, decidimos basarnos en esta técnica de medición, actualmente validada para evaluar el estado nutricional, y tomarla como referencia con la intención de aportar más valoraciones objetivas en la evolución de la fibrosis.

1.6.5. Escala Visual Analógica.

La Escala Analógica Visual (EVA) es un abordaje válido para medir el dolor y conceptualmente es muy similar a una escala numérica. La EVA que hemos utilizado consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marcaba en la línea el punto que mejor describía la intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EVA es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad (figura 1.12), permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor (141).

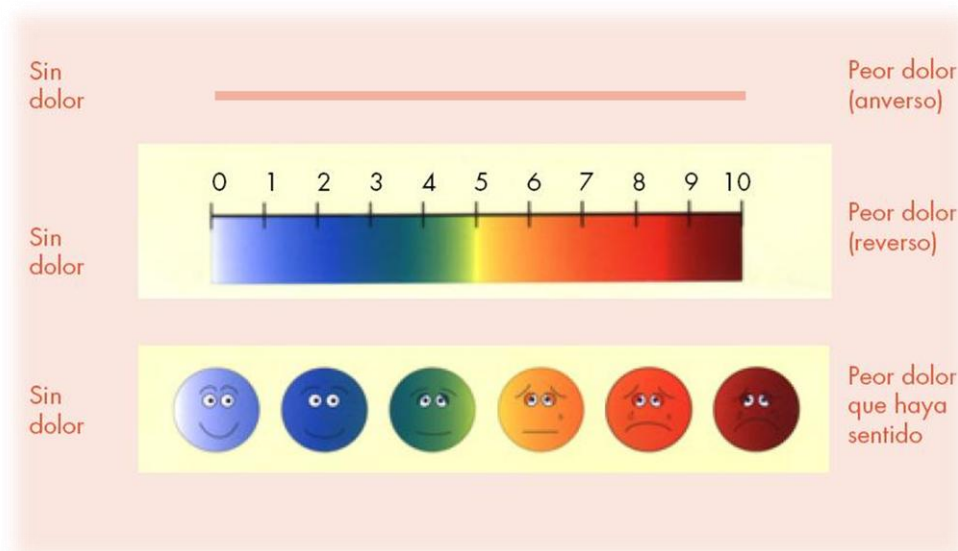


Figura 1.12 Escala visual analógica (EVA).

1.6.6. Escala Lent-Soma.

La escala Lent-Soma fue desarrollada en 1995 en la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales. El objetivo principal de esta escala es conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los órganos como consecuencia del tratamiento multidisciplinario del cáncer, es decir, considerando la toxicidad producida por la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. Las características y la utilidad de esta escala ya han sido desarrolladas en el apartado 1.3.5 y la utilizamos en nuestro ensayo.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

JUSTIFICACIÓN.

Entre los tumores malignos, figuran en un lugar destacado por su frecuencia los localizados en las vías aerodigestivas superiores. La radioterapia es un arma terapéutica muy relevante en el tratamiento de dichos tumores, aún a costa de importantes efectos secundarios, que son más acentuados cuanto mayor es la dosis administrada.

Los más importantes son sin duda los efectos tardíos que aparecen tras la recuperación de la toxicidad aguda, entre ellos destaca especialmente la aparición de fibrosis en el volumen irradiado.

La muerte celular inducida por la radiación producirá fenómenos inflamatorios inespecíficos, que cursarán con clínica aguda en la fase precoz y más tarde con fenómenos de hipotrofia, atrofia y fibrosis, como consecuencia de la destrucción celular y cicatrización de los fenómenos inflamatorios agudos y que al final se traducirán en cuadros tardíos de fibrosis postirradiación.

La frecuencia de este tipo de tumores, junto con las indicaciones cada vez más habituales de radioterapia o radioquimioterapia a dosis elevadas, hace que veamos con cierta frecuencia en la práctica clínica pacientes curados de su tumor y con molestias, a veces importantes y de difícil tratamiento, relacionadas con la fibrosis subcutánea.

La utilización del tratamiento combinado y prolongado de pentoxifilina y tocoferol puede ayudar a muchos de estos pacientes. Conseguir una mejora significativa con este tratamiento puede aliviar a un elevado número de enfermos o incluso abrir la posibilidad de utilizar dosis aún más elevadas en la radioterapia o radioquimioterapia que les administramos.

HIPÓTESIS.

La pentoxifilina actúa como vasodilatador e incrementa el riego sanguíneo a los tejidos isquémicos y junto con el Tocoferol que actúa sobre los radicales libres, se están utilizando en combinación para el tratamiento de la fibrosis.

La oxigenoterapia hiperbárica produce estimulación de la microvascularización y neocolagenización, aumentando la formación de tejido de granulación y consiguiendo una angiogénesis que se mantiene después de su uso. Se utiliza también en el tratamiento de las lesiones inducidas por radiación.

La combinación de ambos tratamientos podría producir un efecto sinérgico, permitiendo la angiogénesis inducida por la oxigenoterapia hiperbárica, un mejor acceso de los fármacos a las zonas lesionadas consiguiendo así mejorar los resultados del tratamiento de la fibrosis cutánea.

3. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar si la adición de oxigenoterapia hiperbárica mejora los resultados del tratamiento con pentoxifilina y vitamina E de la fibrosis inducida por radioterapia en pacientes tratados por tumores de vías aerodigestivas superiores.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Validar la utilidad de la resonancia magnética como método de medida de la fibrosis cutánea y de la posible mejora de la fibrosis tras el tratamiento.
- Confirmar la utilidad de la pentoxifilina y la vitamina E en el tratamiento de la fibrosis cutánea

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Estructura del estudio:

El presente estudio se diseñó como un ensayo clínico abierto, controlado y con asignación aleatoria en el que se compara un grupo de pacientes en tratamiento farmacológico con pentoxifilina y vitamina E frente a otro que además recibe tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica.

Se incluyeron de forma protocolizada y prospectiva 37 pacientes que tras el diagnóstico de cáncer de vías aerodigestivas superiores habían recibido tratamiento con radioterapia, y presentaban toxicidad en tejido subcutáneo grado II ó superior. Todos ellos fueron valorados en el Servicio de Oncología Radioterápica y aceptaron participar.

Al inicio del estudio se obtuvo el consentimiento informado de todos los enfermos y se registraron los datos de filiación del paciente.

Tras comprobar que los pacientes reunían los criterios de inclusión y otorgar y firmar su consentimiento se realizó la asignación a uno de los grupos del estudio mediante un proceso de aleatorización.

Todos los pacientes incluidos en este estudio recibieron tratamiento durante 6 meses con pentoxifilina (400 mg cada 12 horas) y vitamina E (400 mg cada 12 horas) vía oral.

Además, la mitad de los pacientes escogidos aleatoriamente recibieron Oxigenoterapia hiperbárica con Oxígeno al 100% en 25 sesiones de 90 minutos 5 días por semana a 2,4 atmósferas absolutas en Cámara hiperbárica multipuesto.

Para la realización del presente estudio se elaboraron tanto el protocolo del estudio como un cuaderno de recogida de datos.

El proceso de reclutamiento de los pacientes fue realizado durante las revisiones en las consultas externas del Servicio de Oncología Radioterápica.

Se realizó una entrevista a cada paciente invitándole a participar en el estudio.

4.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia tras ser diagnosticados de cáncer de vías aerodigestivas superiores, y presenten toxicidad en piel o tejido subcutáneo grado II o superior.
- Pacientes en los que haya transcurrido como mínimo un año del tratamiento con radioterapia
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años.
- Inexistencia de enfermedad tumoral.
- Consentimiento informado por escrito.

4.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes mayores de 70 años.
- Alergia o hipersensibilidad a pentoxifilina y en general a las xantinas, así como a la vitamina E.
- Tratamiento con anticoagulantes orales.
- Diátesis hemorrágica por trastornos de la coagulación.
- Cardiopatía isquémica, incluyendo infarto de miocardio reciente.
- Arritmias cardíacas graves.
- Insuficiencia hepática grave.
- Contraindicación para recibir tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica.
- Pacientes con problemas de movilidad.
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes portadores de algún dispositivo electrónico, como marcapasos, o alguna válvula cardíaca artificial, o implantes auditivos metálicos, o que presenten alguna otra contraindicación para la realización de RMN.

4.3. Criterios de retirada.

Los pacientes que, aún cumpliendo todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, responden a alguna de las siguientes premisas:

- El paciente decide retirarse del ensayo por cualquier causa.
- Aparición de un acontecimiento adverso, recidiva tumoral u otra enfermedad intercurrente que requiere la suspensión de la medicación o de la oxigenoterapia hiperbárica y la salida del paciente del estudio.
- Violación del protocolo por parte del paciente, que no cumple con los procedimientos del estudio.

4.3.1. Acontecimientos adversos.

Se entiende por acontecimiento adverso a cualquier efecto no deseable que aparece en un paciente participante en un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con el producto de investigación. Puede ser debido a:

- La condición patológica estudiada.
- Una enfermedad concomitante o intercurrente.
- Al producto en investigación.

Todo acontecimiento adverso se investigó cuidadosamente durante el estudio y se registró en la Hoja de Recogida de Datos.

Acontecimiento adverso grave es aquél que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización.

Se realizó una evaluación de la causalidad para todos los acontecimientos adversos (tabla 4.1). Para determinar si existía una posibilidad razonable de que el medicamento en investigación haya causado o contribuido a un acontecimiento adverso, se utilizó el algoritmo de Karch y

Lasagna modificado, y la relación causal se clasificó como definida, probable, posible o condicional en base al siguiente esquema:

Tabla 4.1 Evaluación de la causalidad para los acontecimientos adversos.

Valoración de la relación causal				
Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal compatible	SI	SI	SI	SI
Respuesta al fármaco conocida	SI	SI	SI	NO
Mejoría del acontecimiento al retirar el fármaco	SI	SI	SI o NO	SI o NO
Reaparición del acontecimiento al reintroducir el fármaco	SI	?	?	?
Presencia de una explicación alternativa para el acontecimiento	NO	NO	SI	NO

Toda la información relativa a la seguridad del tratamiento en estudio fue incluida de forma tabulada en el Cuaderno de Recogida de Datos y en el informe final del ensayo.

4.4. Relación de pacientes seleccionados:

PACIENTE NÚMERO 1

Sexo y Edad: Mujer de 55 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de amígdala T3N2bM0.

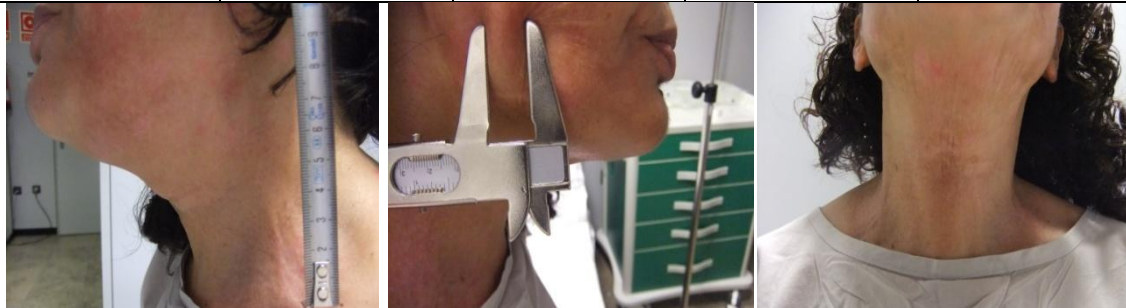
Tratamiento:

- Dosis de radiación en el tumor primario: 73.6 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracciones al día). Dosis en la cadena ganglionar cervical derecha: 64.4 Gy. Dosis en la cadena ganglionar cervical izquierda: 55.2 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Enero de 2009.

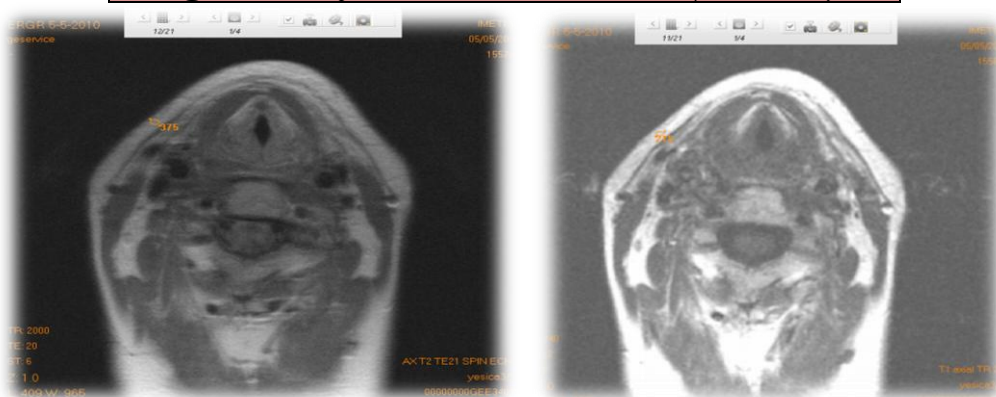
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 3/3/2010. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (5/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 2

Sexo y Edad: Mujer de 70 años.

Diagnóstico: Metástasis cervicales de schwannoma maligno pT1a pN1 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en la cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.4 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día).
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2009.

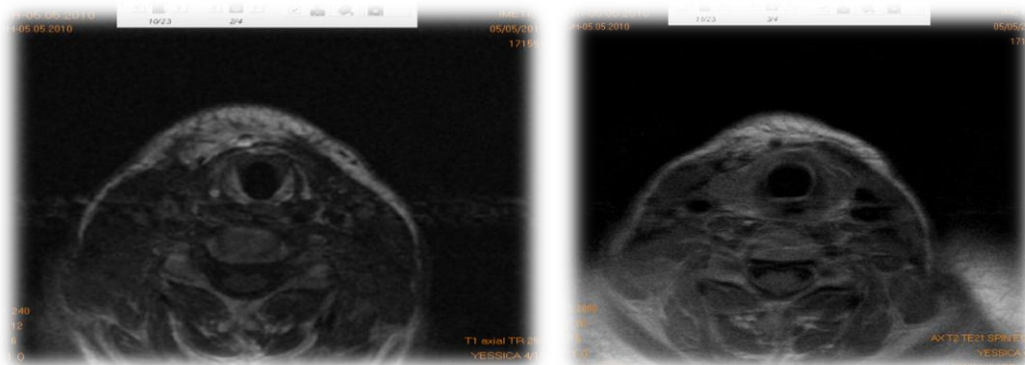
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 3/3/2010. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (5/5/10)



- ➔ *Paciente excluido del estudio por presentar intolerancia a los fármacos, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 3

Sexo y Edad: Varón de 64 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de mucosa yugal derecha pT3 pN0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 66.7 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en la cadena ganglionar cervical derecha: 55.2 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2006.

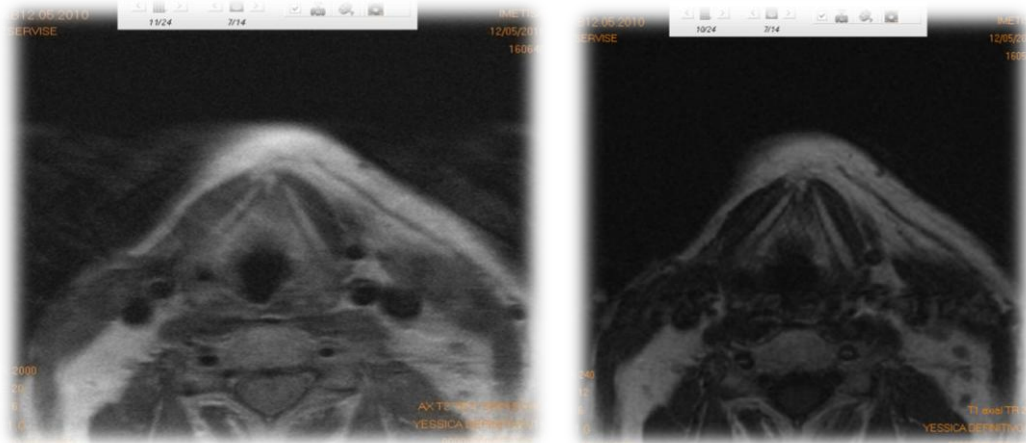
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 5/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 2	Grado 1	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (12/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 4

Sexo y Edad: Varón de 54 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de amígdala izquierda pT2 pN1 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 60 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino semanal.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2007.

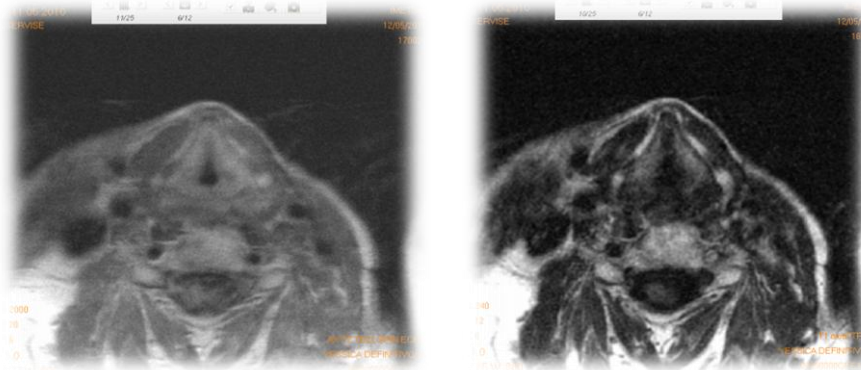
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 9/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*según escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 2	Grado 1	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (12/5/2010)



- *Paciente excluido del estudio tras haber realizado la resonancia inicial y la de los tres meses, por ser diagnosticado de una neoplasia de esófago.*

PACIENTE NÚMERO 5

Sexo y Edad: Varón de 70 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de seno piriforme T3 N0 M0.

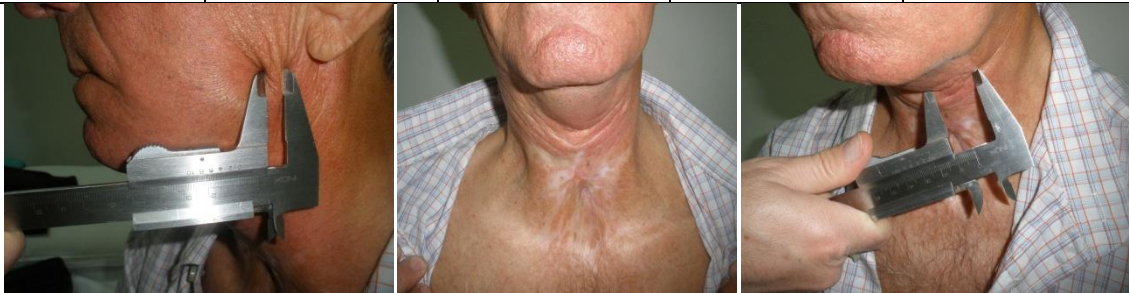
Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 74.75 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 60.95 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Agosto de 2008.

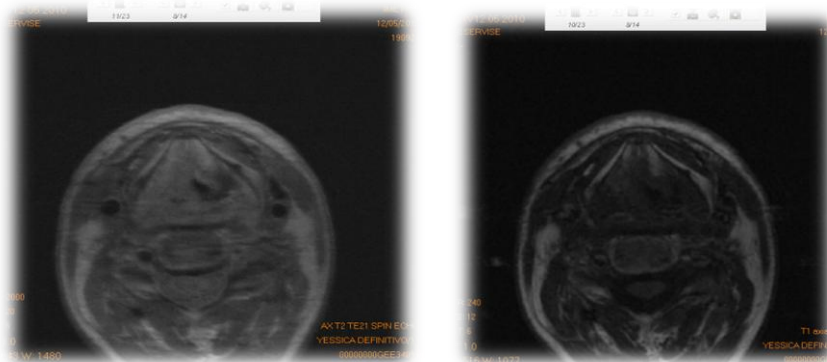
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 11/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (12/5/2010)



➤ *Paciente excluido del estudio por presentar intolerancia a los fármacos, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 6

Sexo y Edad: Varón de 47 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de laringe pT4 pN0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 58 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 58 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Septiembre de 2000.

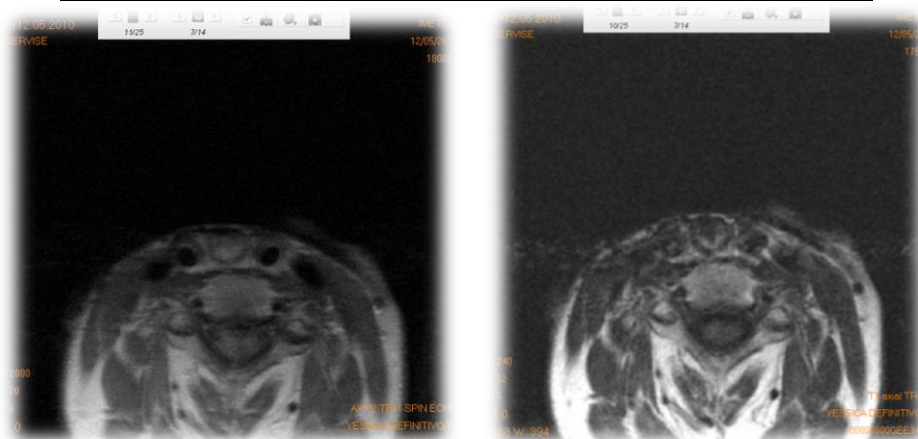
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 15/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 1	Grado 2	Grado 1	Grado 1	-



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (12/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 7

Sexo y Edad: Varón de 68 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de lengua pT1 pN0 M0.

Tratamiento:

- Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.4 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día).
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Enero de 2006.

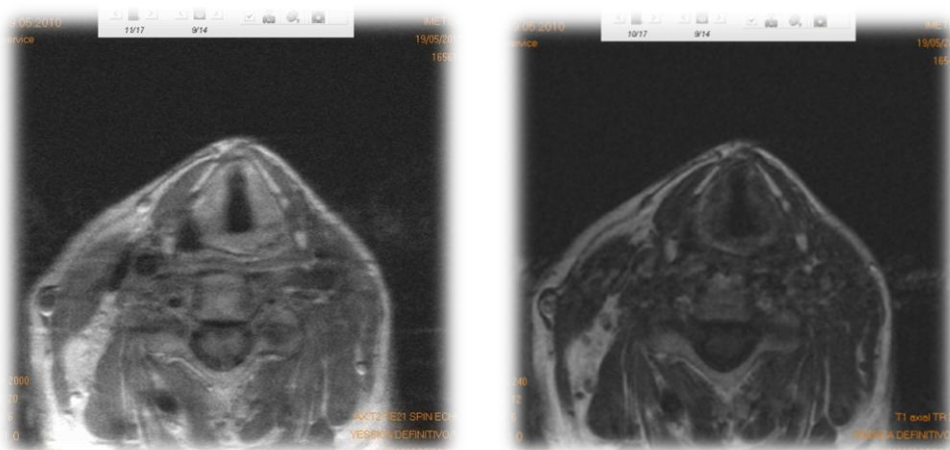
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 17/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (19/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 8

Sexo y Edad: Varón de 68 años.

Diagnóstico: Carcinoma de seno piriforme pT2 pN2c M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 70.15 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 62.1 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Marzo de 2009.

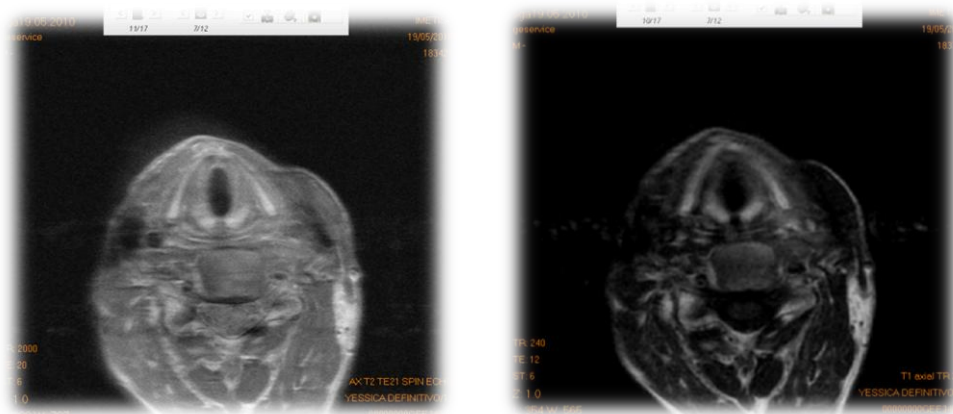
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 22/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (19/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 9

Sexo y Edad: Varón de 57 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de lengua T3 N2c M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 72.3 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 60.8 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Julio de 2009.

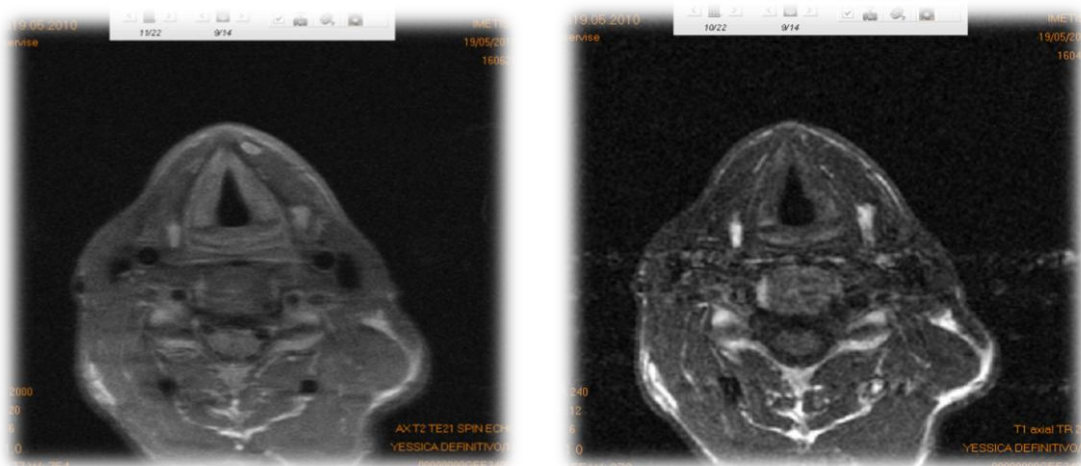
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 31/3/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 3	Grado 3	Grado 1	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (19/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 10

Sexo y Edad: Varón de 60 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de orofaringe T2 N2c M0.

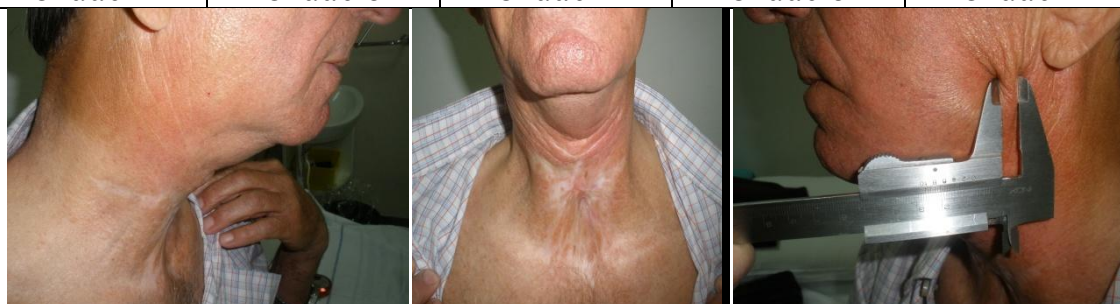
Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 73.6 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 59.8 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Julio de 2008.

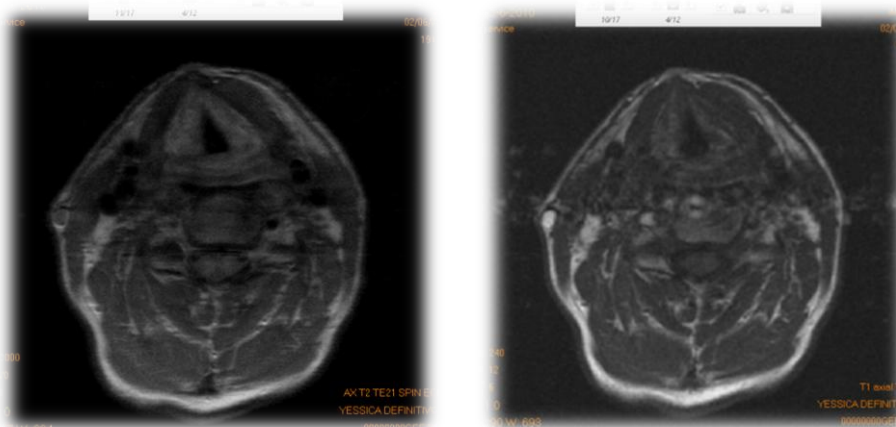
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 7/4/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (2/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 11

Sexo y Edad: Varón de 55 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de lengua (pT2 pN2b M0).

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 61.2 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 45 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2004.

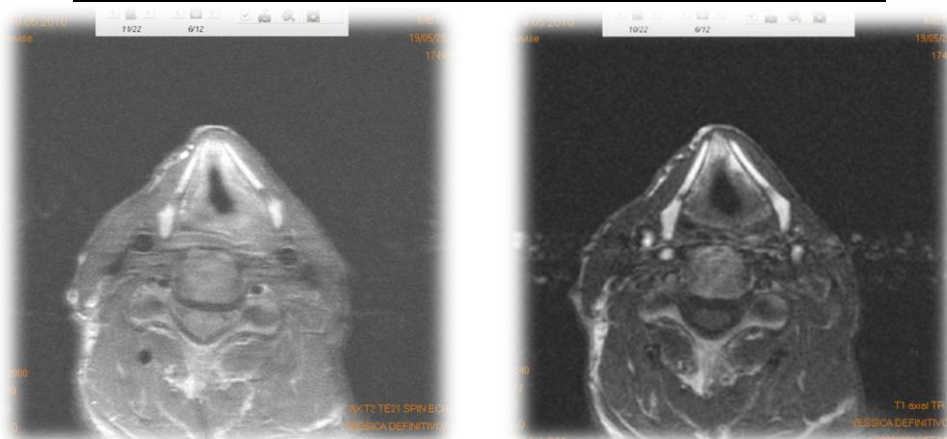
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 7/4/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 2	Grado 1	Grado 2	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (19/5/2010)



PACIENTE NÚMERO 12

Sexo y Edad: Varón de 58 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de laringe T3 N0 M0.

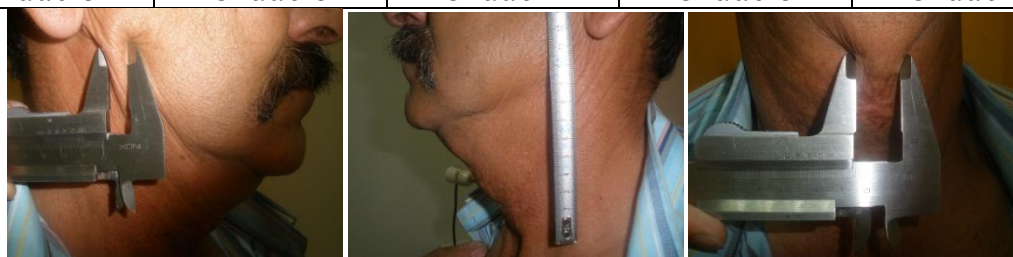
Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 71.3 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 57.5 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2006.

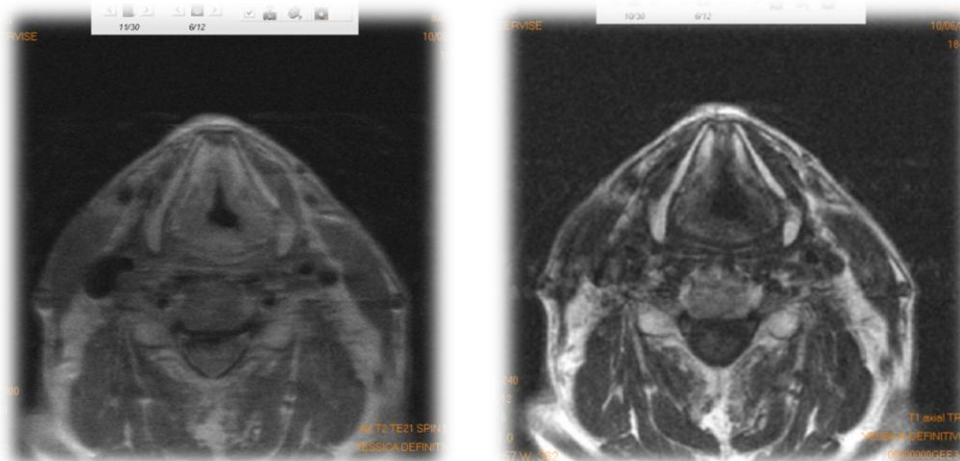
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 22/4/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (10/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 13

Sexo y Edad: Varón de 65 años.

Diagnóstico: Carcinoma de orofaringe T3 pN1 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 73.6 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 57.5 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Julio de 2006.

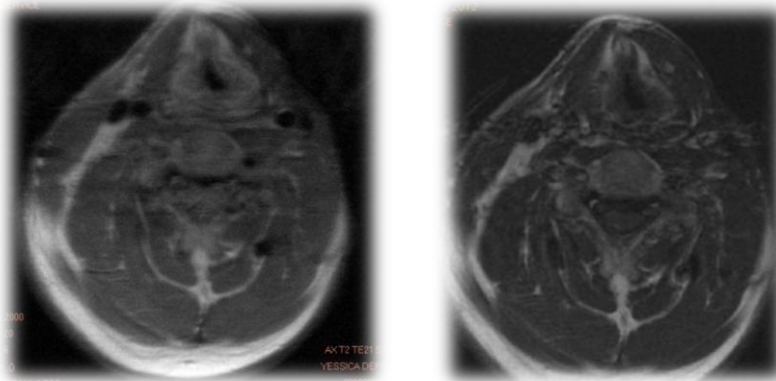
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 22/4/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 2	Grado 1	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (2/6/2010)



- *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 14

Sexo y Edad: Varón de 58 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de laringe pT2 N0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 60.4 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.4 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2006.

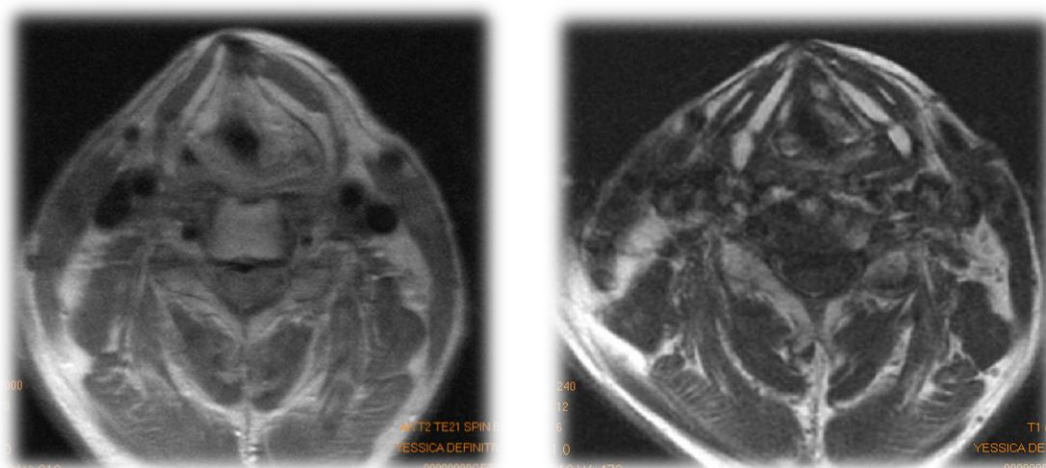
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 4/5/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (2/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 15

Sexo y Edad: Varón de 47 años.

Diagnóstico: Carcinoma indiferenciado de nasofaringe T1 pN1 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 62.8 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.4 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Marzo de 2007.

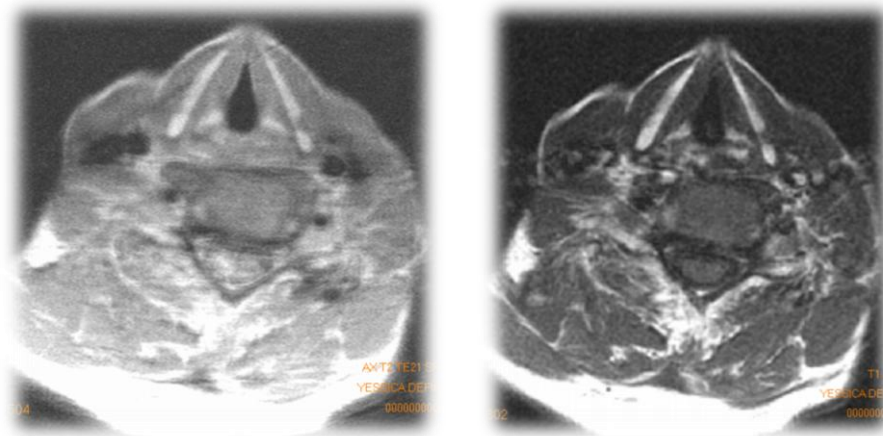
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 4/5/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (10/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 16

Sexo y Edad: Varón de 39 años.

Diagnóstico: Carcinoma mucoepidermoide de glándula submaxilar derecha T2 N0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 54 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 54 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2007.

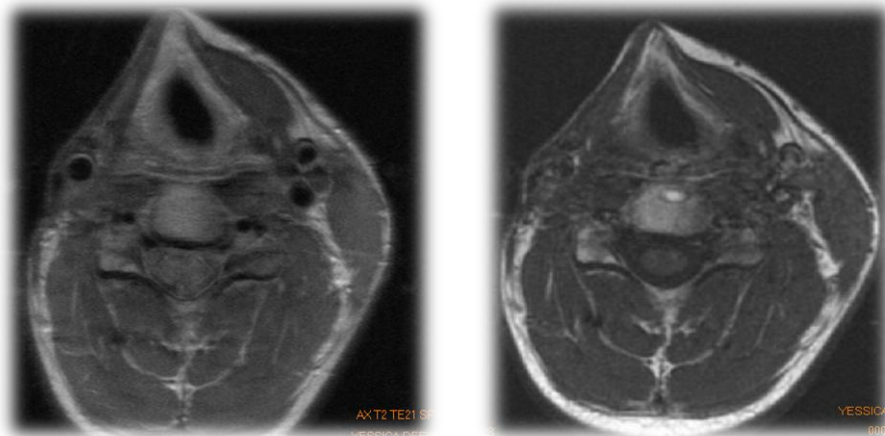
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 27/5/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 3



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (5/8/2010)



PACIENTE NÚMERO 17

Sexo y Edad: Mujer de 45 años.

Diagnóstico: Linfopitelioma de cavum T2 N2a M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 66 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 54 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Enero de 2005.

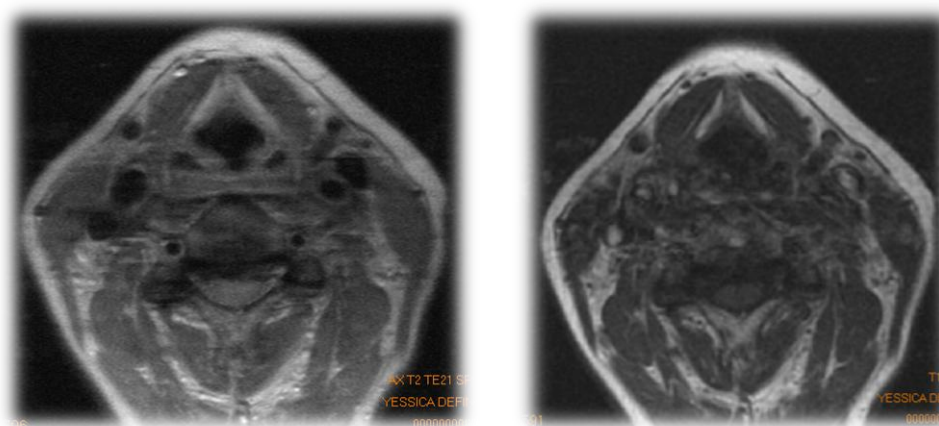
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 1/6/2010. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (10/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 18

Sexo y Edad: Varón de 70 años.

Diagnóstico: Recidiva cervical ganglionar de carcinoma epidermoide de lengua pT2 pN1 M1.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día).
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2007.

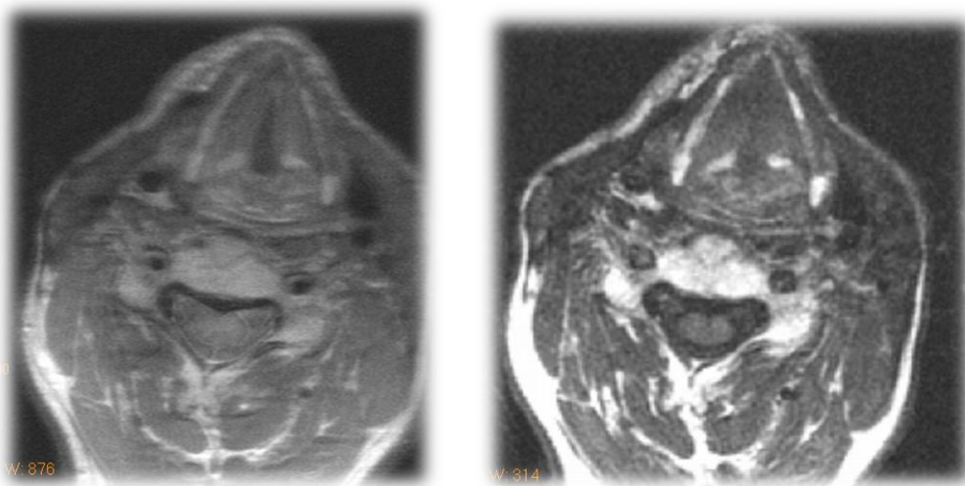
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 1/6/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (10/6/2010)



PACIENTE NÚMERO 19

Sexo y Edad: Varón de 70 años.

Diagnóstico: Metástasis ganglionar cervical de un carcinoma cutáneo.

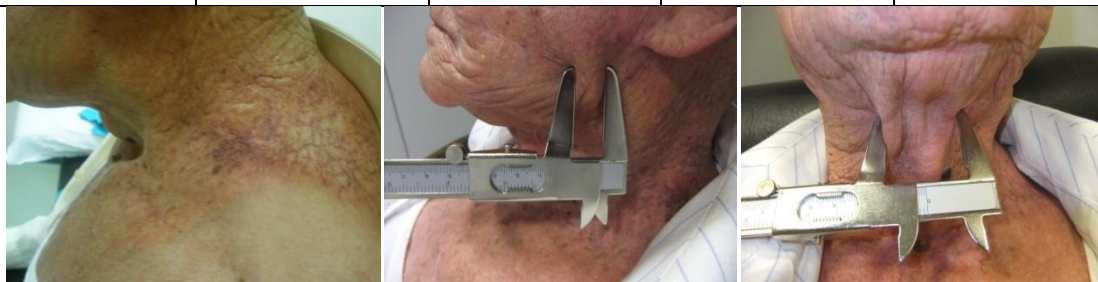
Tratamiento:

- Dosis de radiación en las cadenas ganglionares cervicales izquierdas: 60 Gy (2Gy/fracción, 1 fracción/día).
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Febrero de 2003.

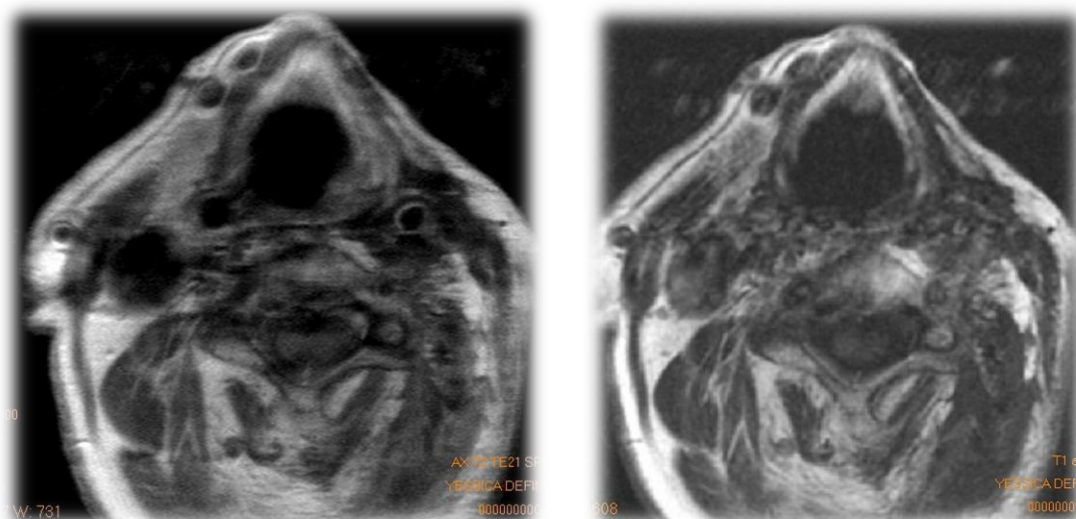
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 1/6/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (5/8/2010)



PACIENTE NÚMERO 20

Sexo y Edad: Varón de 62 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de suelo de boca pT2 pN0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 50 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Julio de 2005.

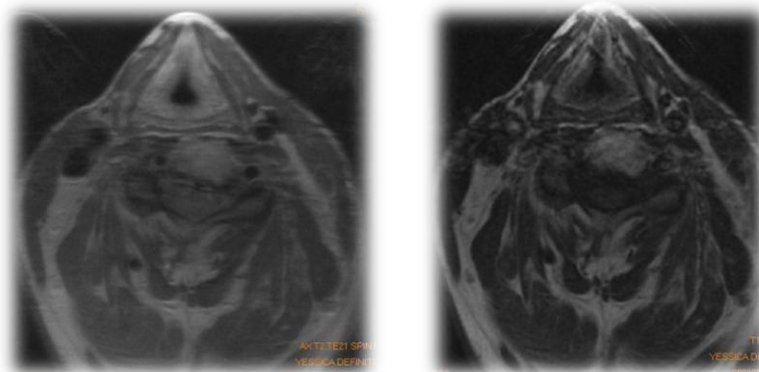
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 1/6/2010. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (2/6/2010)



- *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 21

Sexo y Edad: Mujer de 60 años.

Diagnóstico: Metástasis cervical izquierda de carcinoma cutáneo.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 69.2 Gy (2 Gy/fracción, 12 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales izquierdas: 50 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Febrero de 2005.

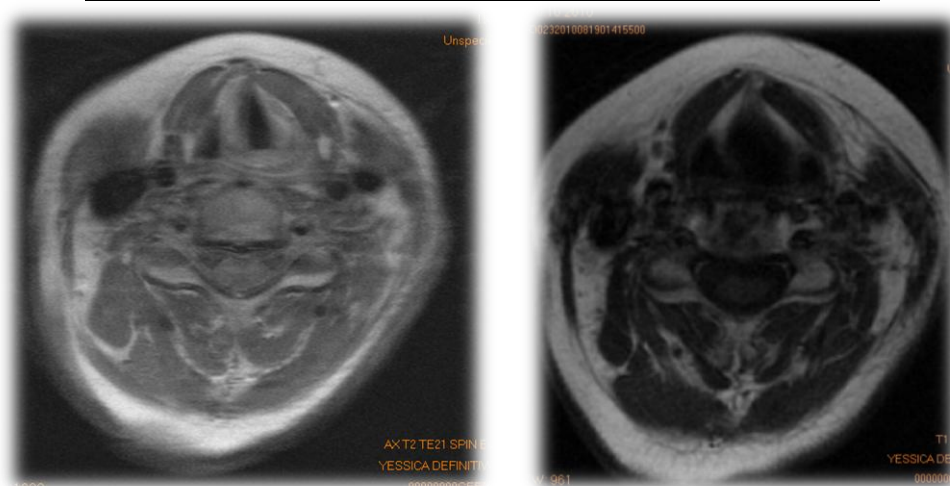
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 11/8/2010. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 3	Grado 3	Grado 1	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (18/10/2010)



PACIENTE NÚMERO 22

Sexo y Edad: Mujer de 58 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de lengua pT2 pN0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 50.4 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.4 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Octubre de 2003.

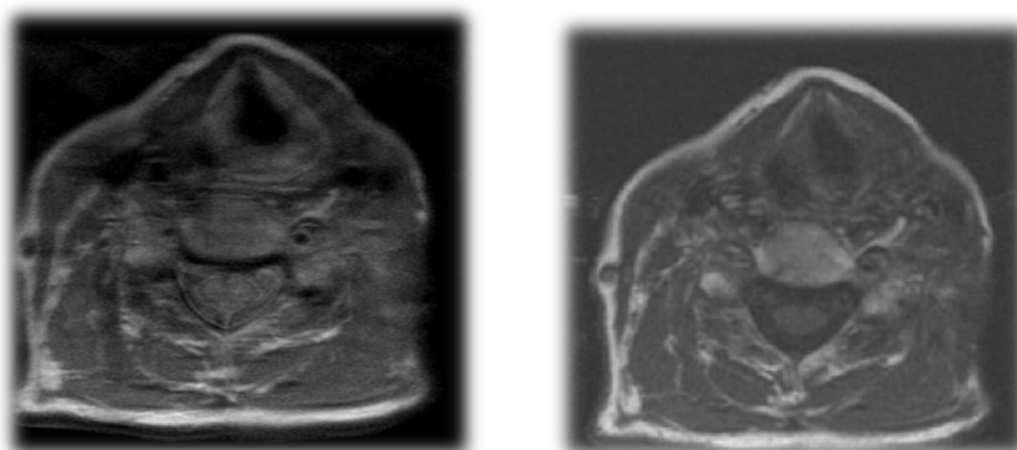
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 10/1/2011. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 3	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (17/1/2011)



PACIENTE NÚMERO 23

Sexo y Edad: Mujer de 50 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de amígdala T2 N1 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 71.3 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 64.6 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Julio de 2009.

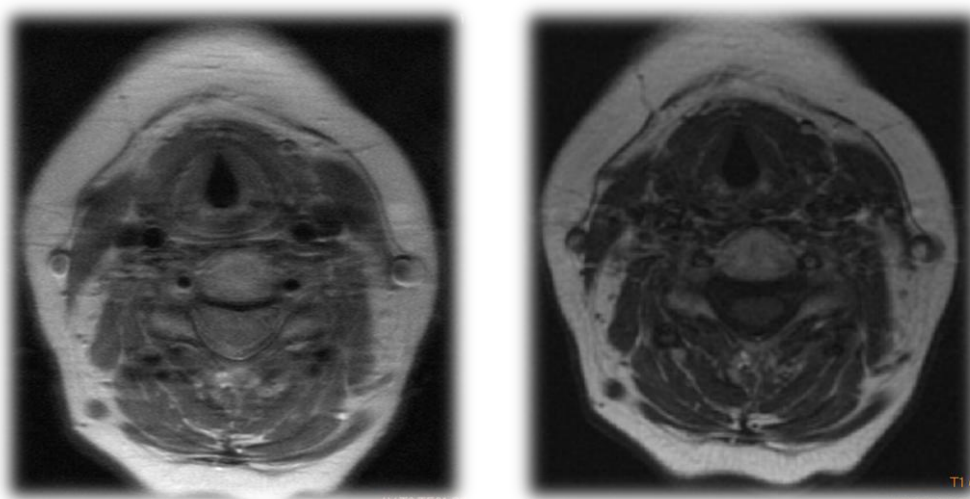
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 10/1/2011. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (17/1/2011)



PACIENTE NÚMERO 24

Sexo y Edad: Mujer de 59 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de lengua T3 N2a M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 67,85 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 67,85 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Marzo de 2001.

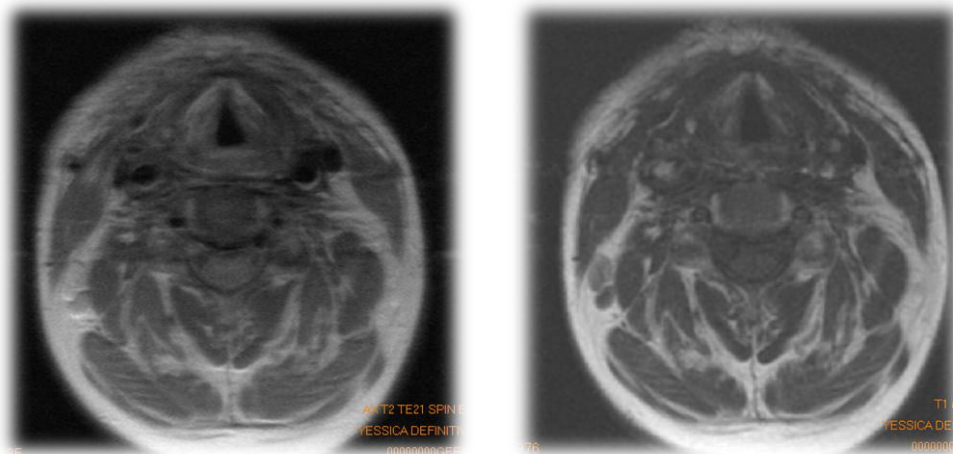
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 22/2/2011. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 3</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (18/3/2011)



PACIENTE NÚMERO 25

Sexo y Edad: Varón de 62 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de laringe T3 N0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 68.4 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 45 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Febrero de 2010.

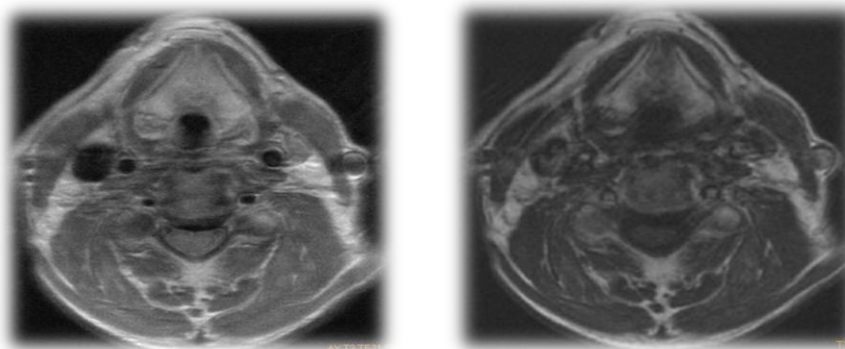
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 24/2/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 1	Grado 2	Grado 1	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (18/3/2011)



- *Paciente excluido del estudio tras haber realizado la resonancia inicial y la de los tres meses, por ser diagnosticado de Ca. de suelo de boca.*

PACIENTE NÚMERO 26

Sexo y Edad: Varón de 65 años.

Diagnóstico: Metástasis cervicales de primario desconocido.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en las cadenas ganglionares cervicales derechas: 57.2 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracción/día).
- Quimioterapia: cisplatino semanal.
- Fecha de fin de tratamiento: Septiembre de 2009.

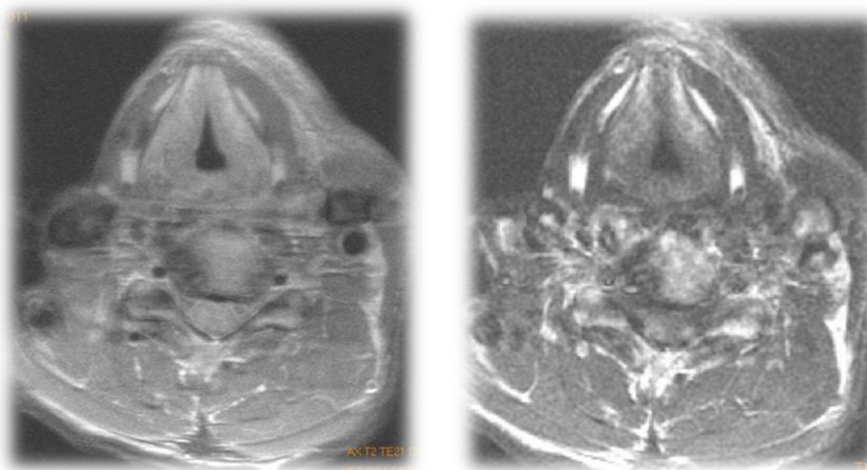
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 28/2/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (18/3/2011)



PACIENTE NÚMERO 27

Sexo y Edad: Varón de 47 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de amígdala T2 N3 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 77 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 60.95 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Diciembre de 2009.

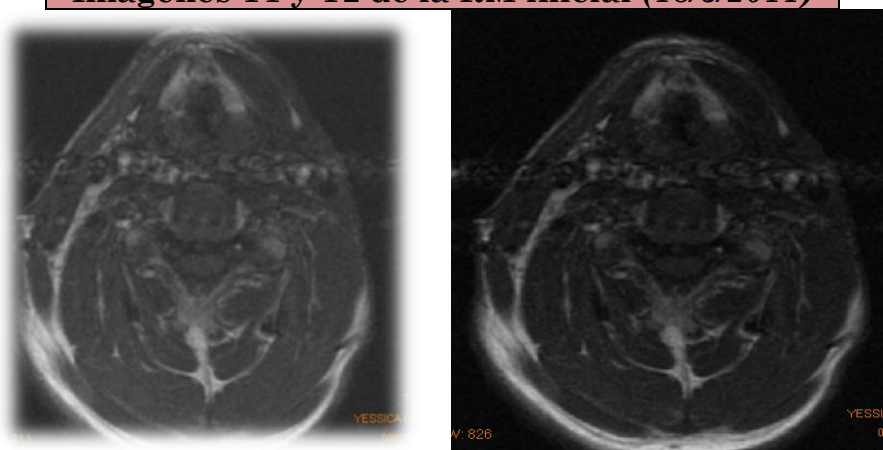
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 28/2/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 2</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (18/3/2011)



PACIENTE NÚMERO 28

Sexo y Edad: Varón de 60 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de seno piriforme (pT2 pN2 M0).

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 61.2 Gy (1.8 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 60 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino semanal.
- Fecha de fin de tratamiento: Marzo de 2010.

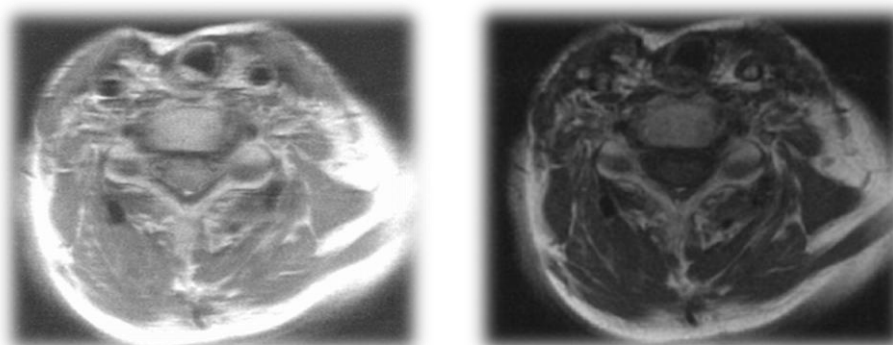
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 8/3/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 2	Grado 3	Grado -



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (24/3/2011)



- *Paciente excluido del estudio por ser diagnosticado de una neoplasia de recto, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 29

Sexo y Edad: Mujer de 55 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de seno piriforme T2c N2c M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 73.4 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 62.1 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Abril de 2010.

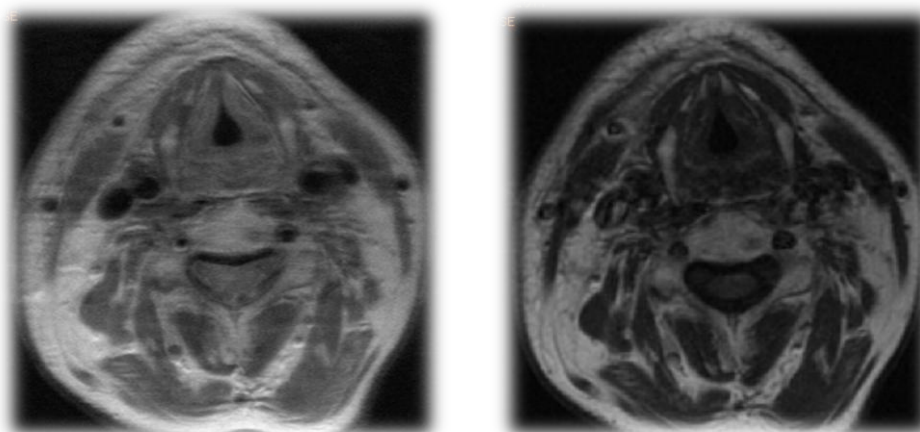
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 8/3/11. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 3	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (24/3/2011)



PACIENTE NÚMERO 30

Sexo y Edad: Mujer de 66 años.

Diagnóstico: Carcinoma indiferenciado de nasofaringe T4 N2b M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 70 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 66 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 1999.

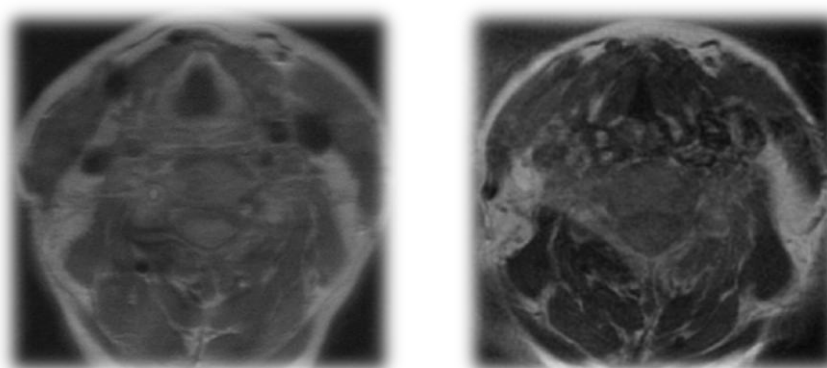
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 15/3/2011. Tras la aleatorización la paciente es incluida en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (24/3/2011)



➤ *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 31

Sexo y Edad: Varón de 47 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de hipofaringe T3 N0 M0.

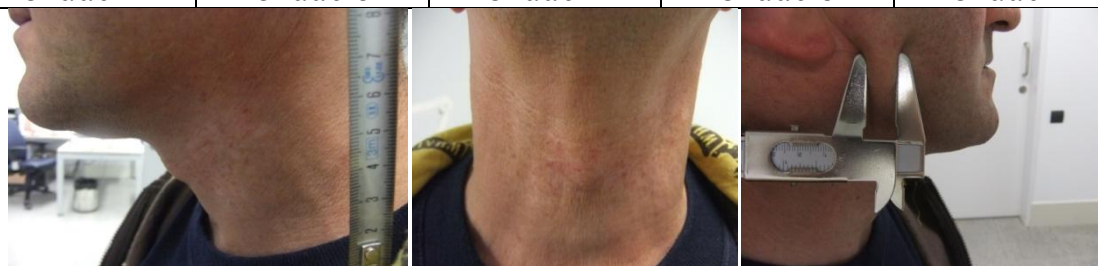
Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 80.5 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.6 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino.
- Fecha de fin de tratamiento: Marzo de 2009.

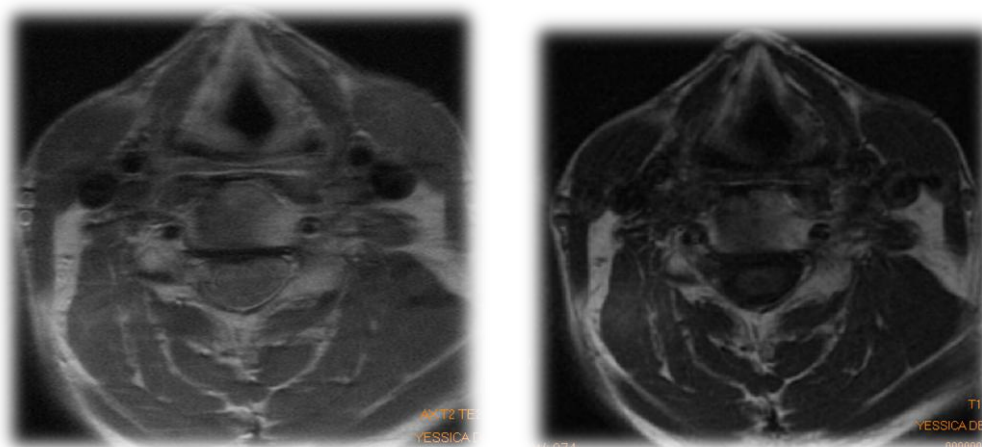
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 15/3/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 1	Grado 3	Grado 1	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (24/3/2011)



PACIENTE NÚMERO 32

Sexo y Edad: Varón de 66 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de orofaringe pT3 pN2b M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 50 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50 Gy.
- Quimioterapia: no.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2008.

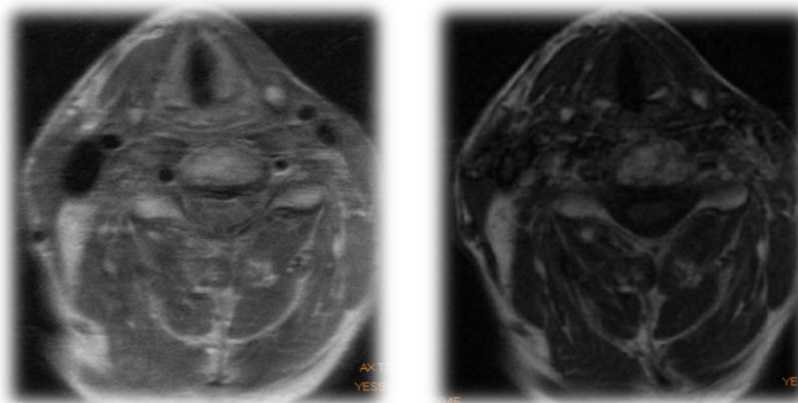
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 23/3/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (4/4/2011)



➤ *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 33

Sexo y Edad: Varón de 63 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de suelo de boca T4 N2a M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 73.6 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 62.1 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2009.

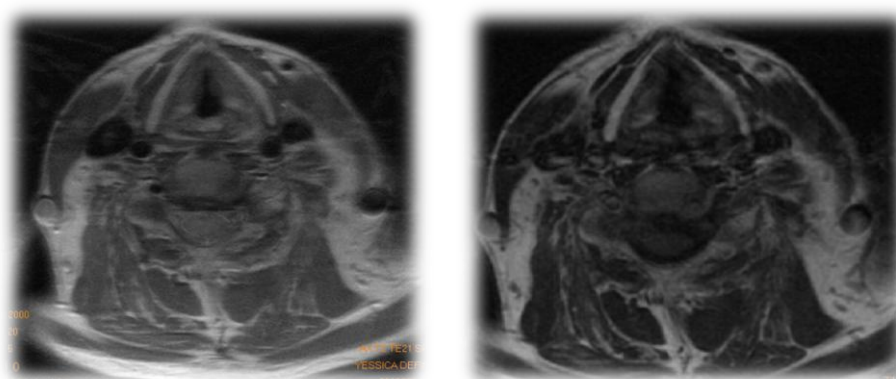
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 25/3/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 2	Grado 1	Grado 3	Grado 2



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (4/4/2011)



➤ *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 34

Sexo y Edad: Varón de 57 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de epiglotis pT2 pN1 M0.

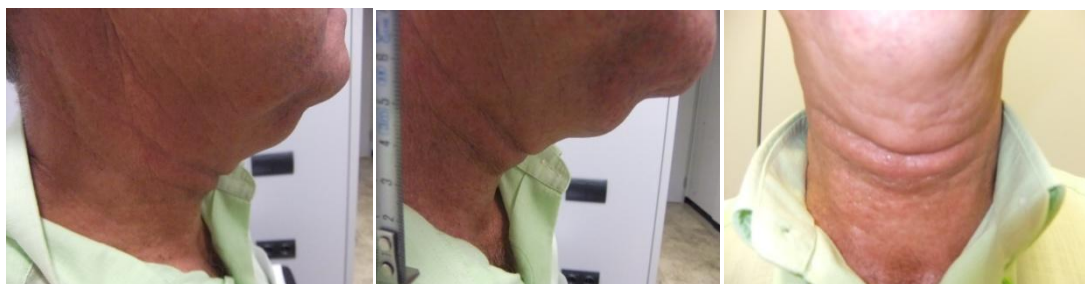
Tratamiento:

- Dosis de radiación en lecho tumoral: 60 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino semanal.
- Fecha de fin de tratamiento: Junio de 2009.

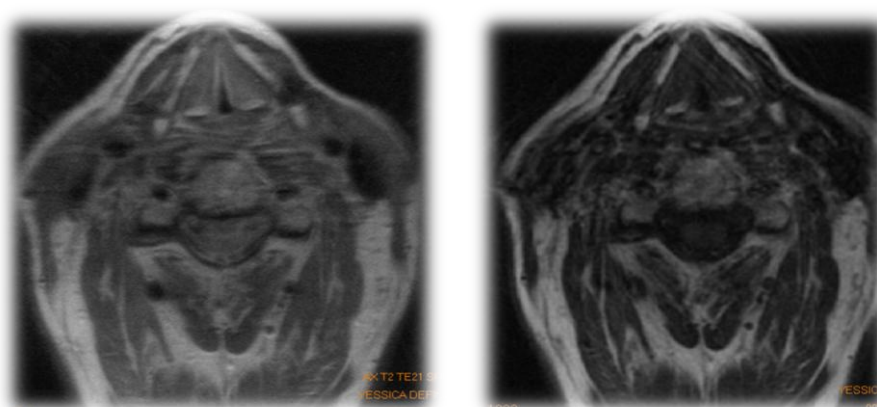
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 28/9/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 1”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (14/11/2011)



PACIENTE NÚMERO 35

Sexo y Edad: Varón de 62 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de faringe T3 N0 M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 71.3 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 50.6 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2010.

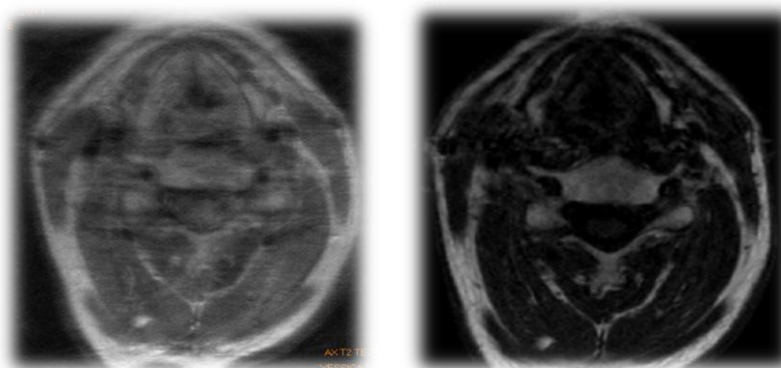
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 3/10/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 1**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (14/11/2011)



➤ *Paciente excluido del estudio por abandono voluntario, tras haber realizado la resonancia inicial.*

PACIENTE NÚMERO 36

Sexo y Edad: Varón de 41 años.

Diagnóstico: Metástasis ganglionar cervical de primario desconocido.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en las cadenas ganglionares cervicales derechas: 56 Gy (2 Gy/fracción, 1 fracción/día).
- Quimioterapia: cisplatino semanal.
- Fecha de fin de tratamiento: Mayo de 2010.

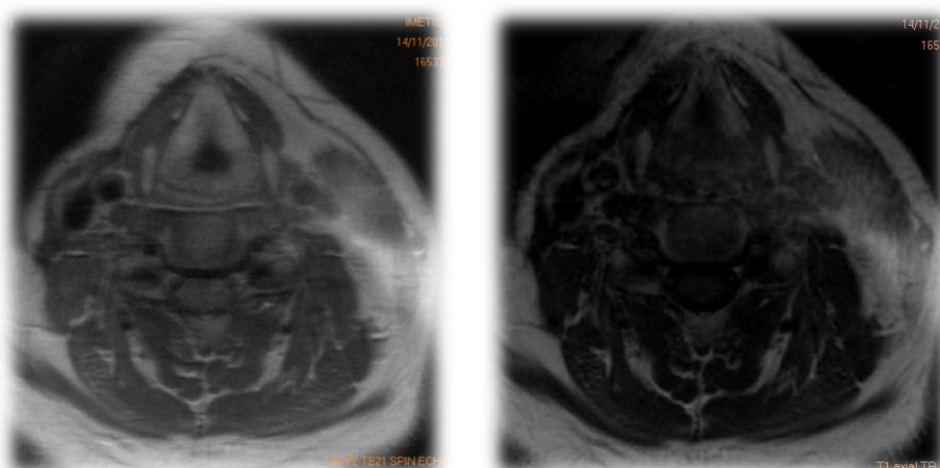
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 3/10/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el “**grupo 2**”.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 1</i>



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (14/11/2011)



PACIENTE NÚMERO 37

Sexo y Edad: Varón de 58 años.

Diagnóstico: Carcinoma epidermoide de seno piriforme T2 pN2b M0.

Tratamiento:

- Dosis de radiación en tumor primario: 71.3 Gy (1.15 Gy/fracción, 2 fracc/día). Dosis en las cadenas ganglionares cervicales bilaterales: 59.8 Gy.
- Quimioterapia: cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Fecha de fin de tratamiento: Octubre de 2010.

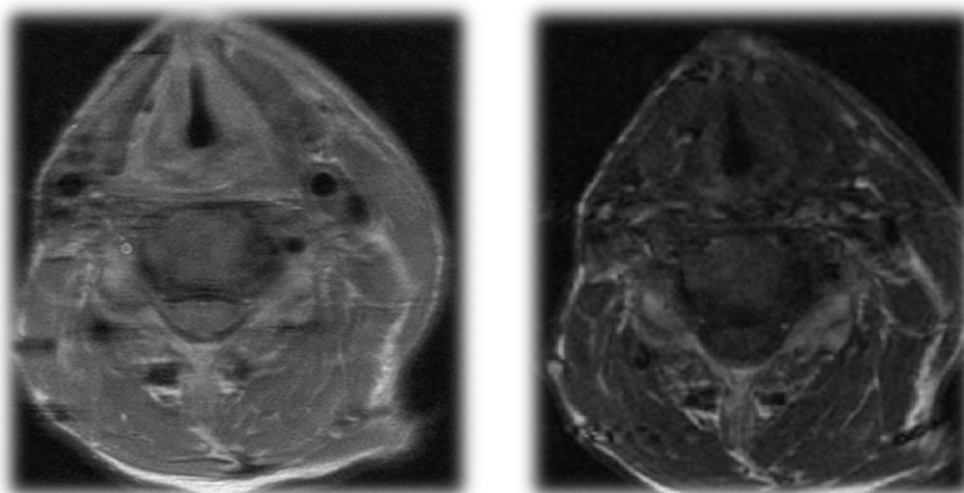
Fecha de inclusión en el estudio (firma del consentimiento informado): 10/3/2011. Tras la aleatorización el paciente es incluido en el **“grupo 2”**.

Valoración Clínica del grado de toxicidad inicial (*escala Lent-Soma*).

Piel	Tejido subcutáneo	Membrana mucosa	Glándulas salivales	Laringe
Grado 2	Grado 3	Grado 1	Grado 2	Grado 1



Imágenes T1 y T2 de la RM inicial (14/11/2011)



4.5. Tratamiento recibido por los pacientes

4.5.1. Tratamiento con pentoxifilina y vitamina E.

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento con pentoxifilina y vitamina E de la siguiente manera:

- Pentoxifilina: 800 mg/día (400 mg cada 12 horas).
- Vitamina E: 800 mg/día (400 mg cada 12 horas).

4.5.2. Tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica.

Un grupo de pacientes se sometió a terapia con oxígeno hiperbárico a 2,4 atmósferas, 100 % de oxígeno durante 90 minutos diarios durante 30 días.

Los dos grupos de tratamiento consistieron en (figura 4.1):

- Grupo 1- grupo control:
 - Pentoxifilina 800 mg/día + Vitamina E (alfa-tocoferol) 1000 mg/día vía oral durante 6 meses.
- Grupo 2- grupo experimental:
 - Pentoxifilina 800 mg/día + Vitamina E (alfa-tocoferol) 1000 mg/día vía oral durante 6 meses.
 - Oxígeno al 100% en 25 sesiones de 90 minutos 5 días por semana (5 semanas) a 2,4 Ata en Cámara hiperbárica multipuesto, comenzado entre 3 y 9 semanas tras la aleatorización e inicio del tratamiento farmacológico.

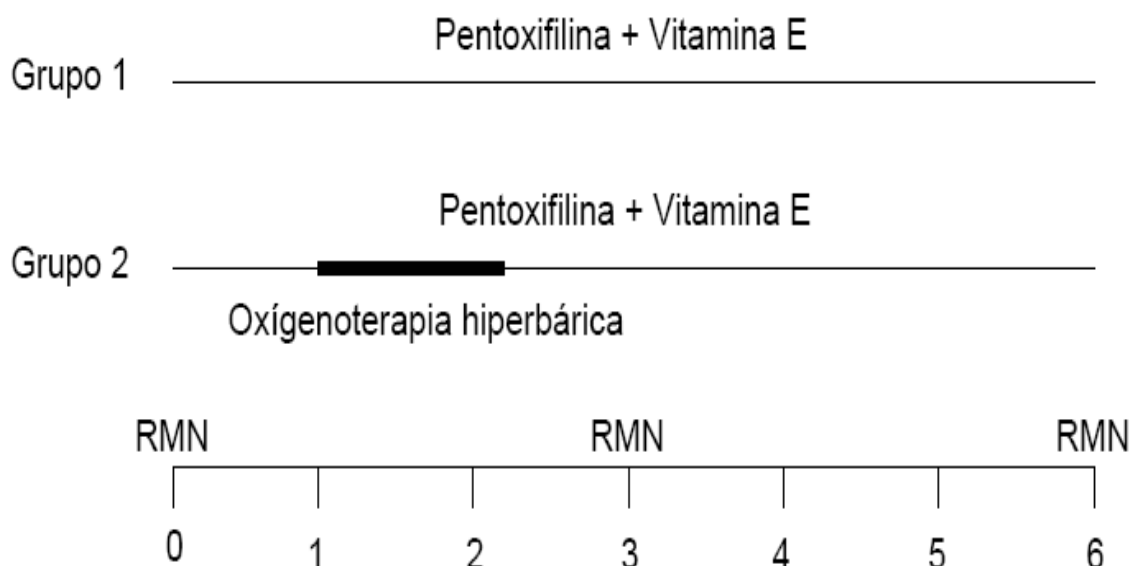


Figura 4.1 Esquema del tratamiento recibido para ambos grupos de tratamiento.

4.5.2.1. Cámara hiperbárica.

La cámara hiperbárica se encuentra en el Hospital Universitario de Canarias, en La Laguna. Tiene 10 plazas, se puso en servicio en el año 2008, y se trata de una de las cámaras más modernas, con una gran polivalencia, por lo que se utiliza para todo tipo de pacientes que necesitan oxigenoterapia hiperbárica.

La cámara hiperbárica para la administración de la oxigenoterapia consiste en un módulo dividido en dos compartimentos, cámara y antecámara, y pertenece a IMETISA, empresa del Servicio Canario de Salud y del Cabildo de Tenerife.

Características técnicas:

La cámara hiperbárica del Hospital Universitario de Canarias es del modelo IB-230X6000X5, y consta de una presión máxima de trabajo de 5.00 kg/cm² y una presión de prueba hidráulica de 7.5 kg/cm², con un rango de temperaturas que oscila entre los -10 °C a 55 °C, el volumen total es de 23.2 m² y el peso 12.000 kg (figuras 4.2, 4.3 y 4.4).

TIPO de APARATO a PRESIÓN:	
CAMARA HIPERBARICA	
MODELO:	IB-230X6000X5
PRESIÓN MÁXIMA de TRABAJO:	5.00 Kg/cm ²
PRESIÓN de PRUEBA HIDRAULICA:	7.5 Kg/cm ²
RANGO de TEMPERATURAS:	-10°C a 55°C
VOLUMEN TOTAL:	23.2m ³
PESO:	12.000Kg
Material:	Acero-C5275JR
Espeor en virola:	8.00 mm
Mirillas:	PMMA 40 mm
Espeor en fondos:	55.0 mm

CE-0052	
Marca	IBERCO
Mod.	IB-230X6000X5
Nº Serie:	CH-20.03-07
Pmax:	5.00 bares
Fluidos:	Aire y Oxígeno
Org. Notif:	Cualicontrol-ACI, S.A.
Fecha Certificación:	2006
Verificación CE por Unidad (Modulo G).	
Categoría:	IV

c/. LOTOS, 15 - 30205
Cartagena - España
Tlf. +34 968 52 70 70
Fax. +34 968 50 17 21
iberco@iberco.es
wwwiberco.es

Figura 4.2 Características de la cámara hiperbárica.



Figura 4.3 Cámara hiperbárica (exterior)



Figura 4.4 Cámara hiperbárica (interior).

El cuadro de mandos dispone de manómetros de cámara y antecámara, manómetros de reserva de aire y oxígeno, control de la iluminación y comunicaciones, termómetro indicador de temperatura interior de la cámara y válvulas de presurización y despresurización de aire y oxígeno (figura 4.5). Además, cuenta con extintor de fuegos hiperbárico.



Figura 4.5 Cuadro de mandos de la cámara hiperbárica.

4.5.2.2. Sistemática de tratamiento.

Los trece pacientes que fueron asignados de manera aleatoria al grupo 2 (fármacos y oxígeno) recibieron terapia con oxígeno hiperbárico a 2.4 atmósferas entre las semanas 3 y 9 después de haber comenzado el tratamiento farmacológico.

La oxigenoterapia hiperbárica consistió en recibir oxígeno al 100% mediante una mascarilla, en 25 sesiones de 90 minutos cada una, cinco días por semana (5 semanas) a 2.4 atmósferas.

El mecanismo de este tratamiento se basa en la Ley de Henry, la cual demuestra que al respirar oxígeno puro a una presión por encima de 1.4 ATA se consigue un incremento importante del oxígeno disuelto en plasma. Al respirar aire en condiciones normales, la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial es de unos 90 mm de Hg, pero cuando se respira oxígeno puro durante el tratamiento en la cámara hiperbárica, la presión parcial de oxígeno puede llegar a ser de hasta 2000-2400 mm de Hg a 3 ATA.

Con este aumento tan importante del transporte de oxígeno, podemos conseguir que aquellas áreas del organismo que estén en hipoxia se beneficien de la oxigenación añadida y puedan poner en marcha las rutas metabólicas y aquellos mecanismos fisiológicos deprimidos por la situación de hipoxia.

Todos los pacientes asignados a este grupo asistieron a la totalidad de las sesiones indicadas sin presentar al finalizar las mismas ningún efecto adverso (figura 4.6).

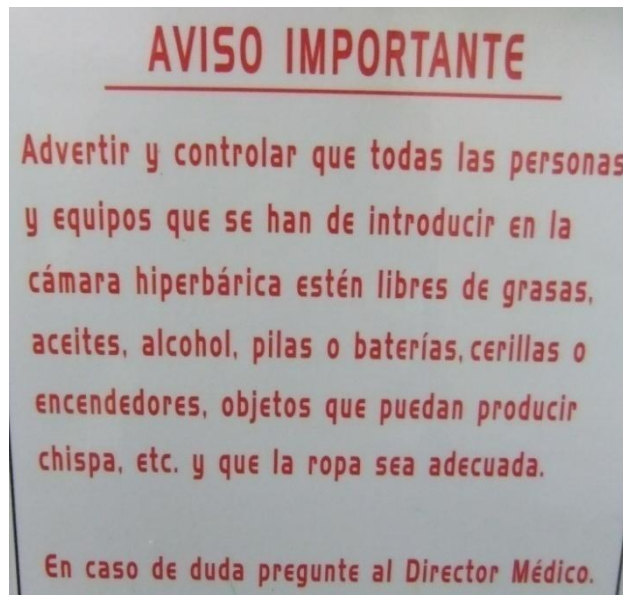


Figura 4.6 Precauciones en el tratamiento con oxígeno hiperbárico.

4.5.2.3. Seguimiento clínico de los pacientes (tabal 4.2).

En el momento de la valoración inicial se realizó:

- Historia clínica completa: incluyendo datos de filiación y exploración física.
- Medida de constantes: peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Valoración del grado de toxicidad siguiendo la escala LENT-SOMA en lo que se refiere a piel, membrana mucosa, glándula salival, laringe y tejido subcutáneo.
- Analítica de control (hemograma, bioquímica y coagulación) y prueba de embarazo en casos de mujeres en edad fértil.
- Resonancia magnética, previa al inicio del tratamiento.
- Se fotografió la región de la piel que reflejaba la toxicidad tardía y se realizó medición mediante cinta métrica.
- Se tomó la medida del pliegue cutáneo a nivel del ángulo de la mandíbula y en la región anterior del cuello mediante un pie de rey.

En ese momento se inició el tratamiento farmacológico, proporcionando al paciente la medicación de estudio.

Entre las semanas 3 y 9 tras el inicio del tratamiento se administraron las sesiones de oxígeno hiperbárico al grupo de pacientes que les correspondía recibir este tratamiento (Grupo 2 o experimental), según pauta indicada.

A los tres meses de tratamiento farmacológico se realizó:

- Historia clínica y exploración física.
- Medida de constantes: peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Nueva evaluación en al escala LENT-SOMA de piel, membrana mucosa, glándula salival, laringe y tejido subcutáneo.
- Analítica de control (hemograma, bioquímica y coagulación).
- Resonancia magnética.
- Control de cumplimiento terapéutico.
- Registro de acontecimientos adversos.
- Se fotografió la región de la piel que reflejaba la toxicidad tardía y se realizó medición mediante cinta métrica.
- Se tomó la medida del pliegue cutáneo a nivel del ángulo de la mandíbula y en la región anterior del cuello mediante un pie de rey.

Una vez finalizado el tratamiento farmacológico a los 6 meses, se llevó a cabo la visita final del ensayo, en la que se realizó:

- Historia clínica y exploración física.
- Medida de constantes: peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Valoración final de la toxicidad de acuerdo a la escala LENT-SOMA en lo que se refiere a piel, membrana mucosa, glándula salival, laringe y tejido subcutáneo.
- Analítica de control (hemograma, bioquímica y coagulación).
- Resonancia magnética.
- Control de cumplimiento terapéutico mediante contaje de pastillas.
- Registro de acontecimientos adversos.

- Se fotografió la región de la piel que reflejaba la toxicidad tardía y se realizó medición mediante cinta métrica.
- Se tomó la medida del pliegue cutáneo a nivel del ángulo de la mandíbula y en la región anterior del cuello mediante un pie de rey.
- Valoración subjetiva de su estado según escala analógica visual.

Los síntomas que referían los pacientes antes de comenzar el tratamiento eran principalmente tirantez en la piel a nivel del cuello, disminución de la sensibilidad, calambres y xerostomía.

Tras finalizar el tratamiento los pacientes aportaron una valoración subjetiva del grado de mejoría o empeoramiento mediante una escala visual analógica de 0 a 10, teniendo en cuenta la valoración aportada antes de iniciar el tratamiento.

Previo al inicio del tratamiento, a los tres meses y al finalizar el mismo se realizó una resonancia magnética para valorar el grado de fibrosis cutánea. La evaluación de la eficacia a través de la RM fue realizada por un radiólogo ciego al tratamiento recibido por cada paciente.

Se valoró el cumplimiento adecuado del tratamiento, requiriendo del paciente su compromiso formal de cumplimiento. Así mismo, a los 3 meses y al final del tratamiento se le pidió que devolviera los envases ya utilizados para hacer un recuento de los comprimidos utilizados.

Los datos de cada paciente fueron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos, diseñado específicamente para el ensayo, y los documentos fuente constaron en la historia clínica del paciente. La recogida y manejo de datos se realizó siguiendo las normas de “Buena Práctica Clínica”, manteniéndose la confidencialidad de los pacientes según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Durante el estudio, y una vez finalizado éste, los pacientes continuaron su seguimiento por los Servicios en los que se encontraban previo al inicio del estudio.

Tabla 4.2 Seguimiento del paciente durante el estudio.

	Selección del paciente Visita basal	3º mes	6ºmes
Datos de filiación del paciente.	X		
Consentimiento informado.	X		
Comprobación de de criterios de inclusión.	X		
Comprobación de de criterios de exclusión.	X		
Historia Clínica.	X	X	X
Exploración física.	X	X	X
Tensión arterial, FC y peso.	X	X	X
RMN 3T.	X	X	X
Escala LENT-SOMA.	X	X	X
Analítica de control.	X	X	X
Prueba embarazo (si procede).	X		
Cumplimiento terapéutico.		X	X
Acontecimientos adversos.		X	X
Escala Visual Analógica (EVA).	X		X

4.6. Seguimiento de los pacientes mediante resonancia magnética.

La imágenes de los voluntarios fueron obtenidas en una resonancia clínica Signa HDxt de 1,5 Teslas (*GE Healthcare, Waukesha, WI, USA*) de 16

canales, con una amplitud de gradiente de 33 mT/m, y un Slew Rate de los gradientes de 120 T/m/s. Para la adquisición de las imágenes se empleó una antena neurovascular phase-array de ocho canales y 12 elementos (MEDRAD, Inc. Pittsburgh, Pennsylvania, USA) (Figura 4.7).



Figura 4.7. Resonancia magnética Signa HDxt de 1,5 Teslas y antena.

Se realizaron dos localizadores, un sagital estricto T2 Fast Recovery Fast Spin Eco (TE: 105 ms TR: 4000 Grosor de corte: 5 mm Spacing: 1 mm Matriz: 512x256 pixeles FOV: 30 cm Eco tren: 25 NEX 1) y un coronal T1 Fast Spin Eco (TE: 12 ms TR: 460 ms Grosor de corte: 5 mm Spacing: 1 mm Matriz: 320x256 FOV: 24 Eco tren: 1 NEX: 1) siguiendo el eje de la columna vertebral. En los cortes sagitales se identifica el platillo superior de C4 y se alinean las adquisiciones axiales con dicho platillo, luego en los cortes coronales se identifica el hueso hioides, alineando las adquisiciones axiales en este otro eje siguiendo el extremo superior de dicho hueso hioides, todo ello con el objetivo de la congruencia de las adquisiciones y por tanto de las mediciones entre las diferentes resonancias que se realizarán a lo largo del tiempo a cada paciente.

A continuación se procede a adquirir un T1 anatómico de muy alta resolución (Fast Spoiled Gradient 2D, TE: 5,2 ms, TR: 200 ms, Flip angle: 60°,

Grosor de corte: 6 mm, Spacing: 2 mm, Matriz: 512 x 512, FOV: 16 cm, NEX: 5 y resolución en el plano de 0,31 mm x 0,31 mm), que permitiera la medición precisa de la piel y otras estructuras.

Se realizaron adquisiciones potenciadas en difusión (secuencia Epi-planar spin eco TE: 91 ms, TR: 2375, B:1000 Matriz:256/192, y FOV 16 cm) Axiales T2 Fast Spin Eco con saturación grasa (TE: 96 ms, TR 6320, Eco tren: 16, Grosor de corte: 6 mm, Espacio entre cortes: 2 mm, Matriz: 512/352, FOV: 22 cm, NEX 3), con el objetivo de identificar edema asociado a la fibrosis que pudiera indicar un estadio agudo de la misma ó bien demostrar posibles recidivas tumorales que invalidaran las mediciones obtenidas.

Se realizaron 4 adquisiciones T2, con secuencia Fast spin eco (TE efectivo: 20, 40 ,60,80 ms, TR: 2000 ms, Eco tren: 16, Grosor de corte: 6 mm, Espacio entre cortes: 2 mm, Matriz: 512x256, FOV:16 cm, Flip angle 90°, NEX: 1), todas ellas en las mismas localizaciones y con idénticos parámetros excepto el Tiempo de eco, que variaba en cada secuencia, pretendiendo realizar una gráfica de los cambios de señal que nos permitieran aproximar el valor de T2 del tejido fibrótico.

Se realizaron 4 adquisiciones T1, con secuencia Fast spin eco (Te efectivo: 12 ms, TR: 250, 400, 600, 900 ms, Eco tren: 4, Grosor de corte: 6 mm, Espacio entre cortes: 2 mm, Matriz 256/224, FOV:16, Flip angle 90°, NEX: 1), todas ellas en las mismas localizaciones y parámetros idénticos excepto el TR que variaba en cada secuencia, con el objetivo de realizar una gráfica de los cambios de señal que nos permitieran aproximar el valor de T1 del tejido fibrótico.

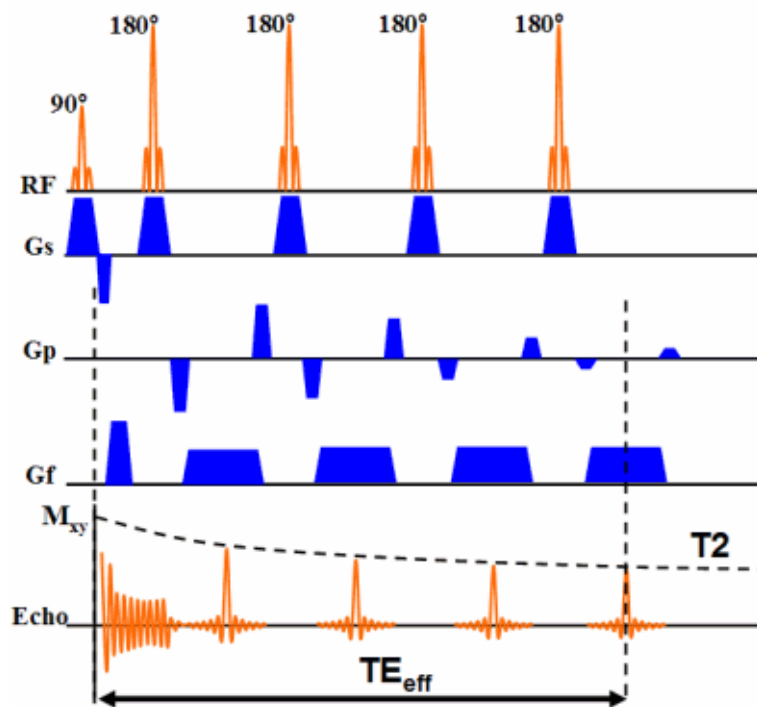


Figura 4.8. Diseño de la secuencia Fast Spin Echo. Se obtienen varios ecos con una sola excitación. El Tiempo de eco efectivo corresponderá con aquel que pase por el centro del espacio K.

Una vez adquiridas las resonancias procedimos a la medición de los múltiples parámetros que deseábamos estudiar:

1. Se propuso realizar la medición de la suma del grosor de la dermis y epidermis en la secuencia T1 anatómica de alta resolución (Figura 4.9).

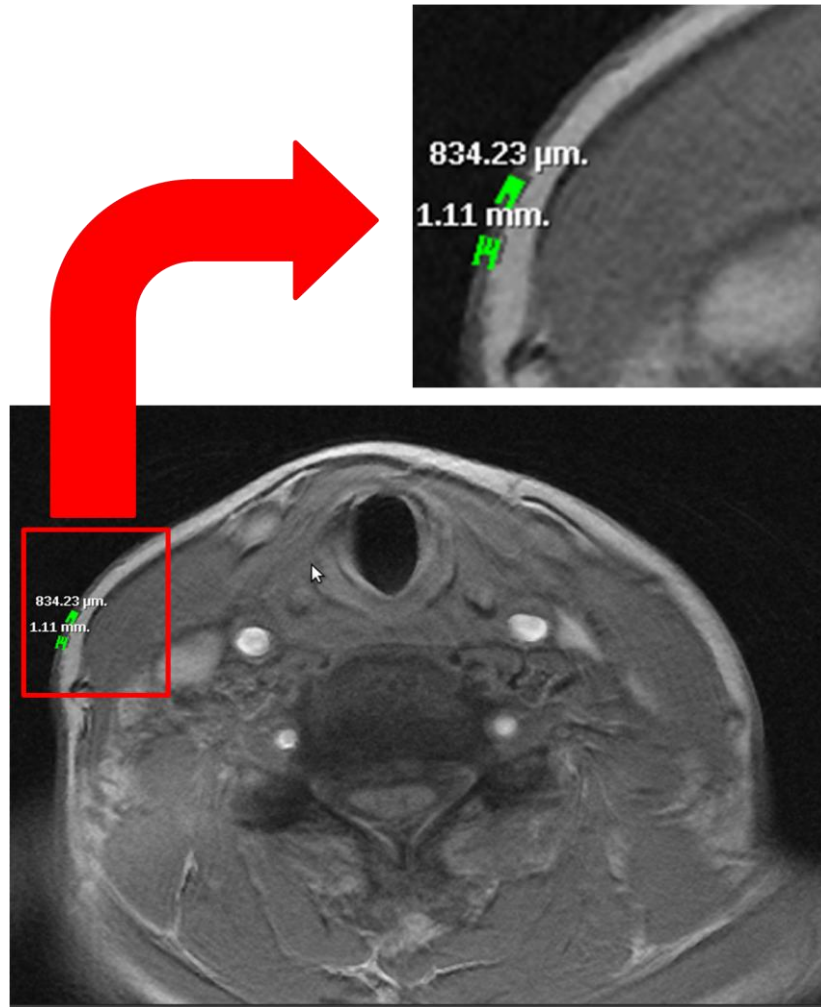


Figura 4.9. Imagen T1 anatómica de alta resolución.

2. Se procedió a calcular el T2 del tejido subcutáneo (figura 4.10) allí donde se objetivara en la exploración clínica mayor fibrosis, para ello, se colocaba un ROI (Región de Interés) en el tejido celular subcutáneo de las cuatro secuencias de cada resonancia y se obtenía el valor medio de la intensidad de señal de los píxeles incluidos en el ROI. La señal de cada pixel depende del T2 y T1 del tejido que lo compone, en una secuencia potenciada en T2, predominará el efecto T2, sin embargo siempre existirá cierto componente de efecto T1.

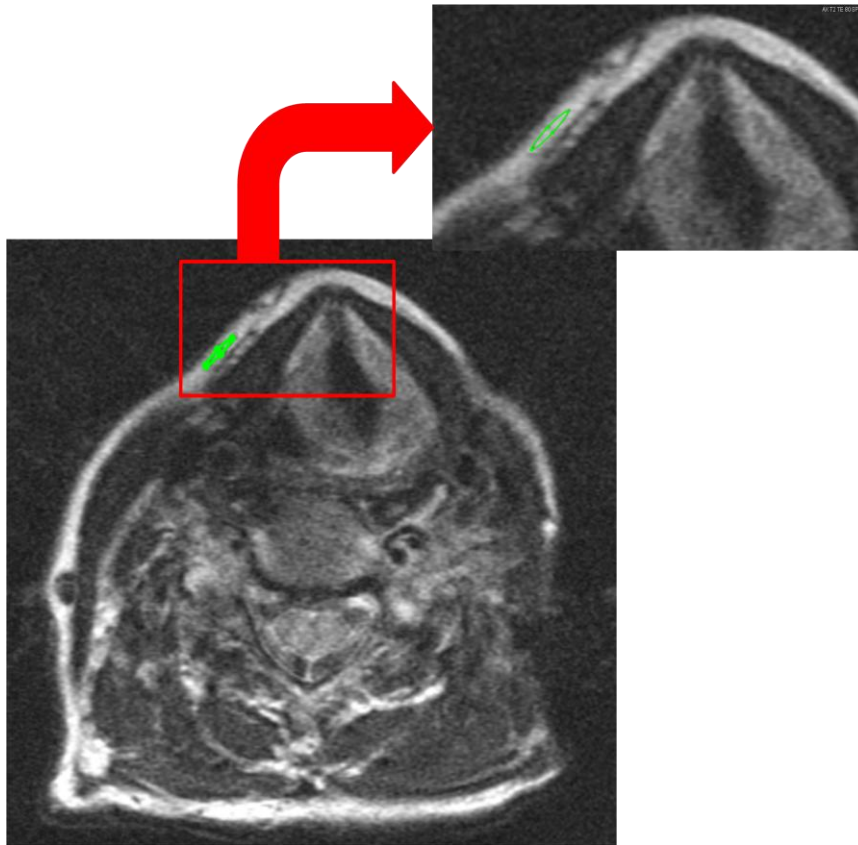


Figura 4.10 Imagen de corte transversal T2.

Para secuencias con un TR largo (mayor de 1000), el efecto T1 es bastante pequeño, motivo por el cual empleamos un TR de 2000 ms, aún así, es necesario tener en cuenta que existirá cierto efecto T1 aunque lo que pretendamos sea la medición del T2. Afortunadamente al mantener idénticos todos los parámetros de la secuencia y variar únicamente el TE, este efecto T1 es constante, por tanto, los cambios de intensidad con los diferentes tiempos de eco serán debidos únicamente al efecto T2. Se colocan cuatro ROIs, todos ellos en el mismo punto del tejido celular subcutáneo de cada una de las cuatro secuencias con diferente tiempo de eco, de cada ROI obtenemos un valor de intensidad de señal.

Por medio de un programa desarrollado por nosotros en Python (versión

2.7 <http://www.python.org/>) y las librerías científicas numpy (version 1.5.1 <http://numpy.scipy.org/>) y scipy (vesión 0.8.0 <http://numpy.scipy.org/>) , se procedió a aproximar los valores obtenidos a la función del decaimiento de señal debida al T2 : $M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T2}$ por medio del algoritmo de Levenberg-Marquandt con aproximación de mínimos cuadrados, obteniendo una aproximación a los valores incógnita de la función a partir de la mediciones experimentales (figura 4.11).

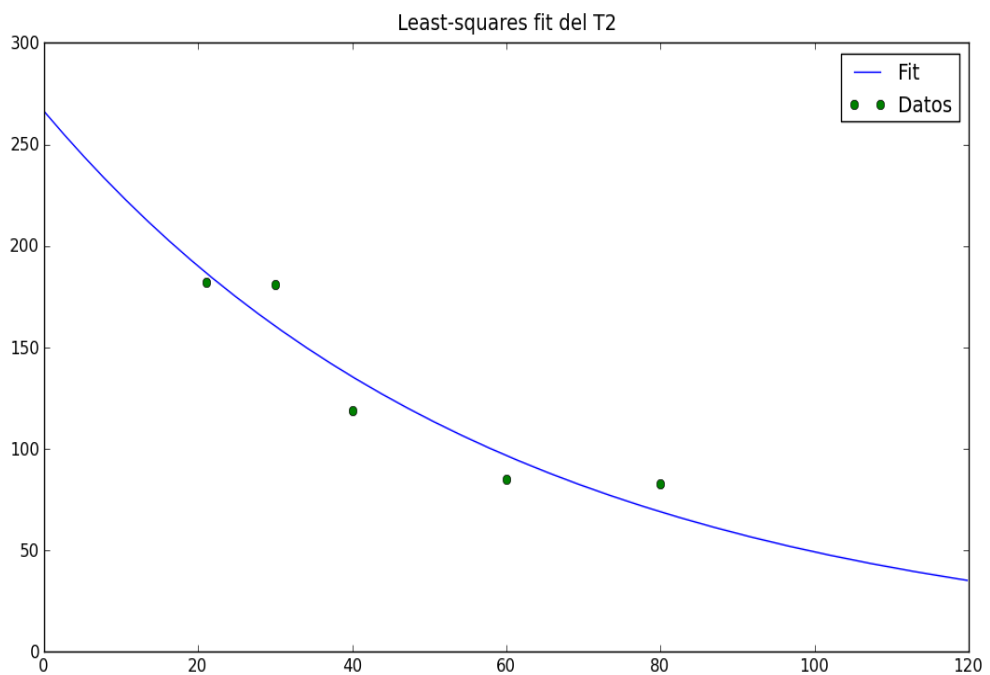


Figura 4.11. Representación de la curva T2.

Como resultado el algoritmo nos devolverá dos valores, uno con el T2 estimado para ese tejido, y otro correspondiendo con $M_{xy}(0)$ que no es otra cosa que el valor estimado de señal inicial (es decir con un Tiempo de eco cero, inalcanzable en cualquier secuencia por los límites físicos de la resonancia magnética). Por tanto el resultado se aproxima a la magnetización longitudinal de ese tejido, que se correspondería con la cantidad de protones ó densidad protónica dentro del ROI. Este proceso

se repitió en las tres resonancias de cada paciente, obteniendo tres valores de T2 y tres valores de densidad protónica que procedimos a comparar entre sí estadísticamente.

3. De manera similar también se procedió a obtener el T1 del tejido celular subcutáneo con mayor fibrosis clínica (figura 4.12) por el procedimiento de colocar cuatro ROIs en la misma localización (preferentemente en el corte a nivel de la cuerdas vocales) de las secuencias T1 con diferente TR.

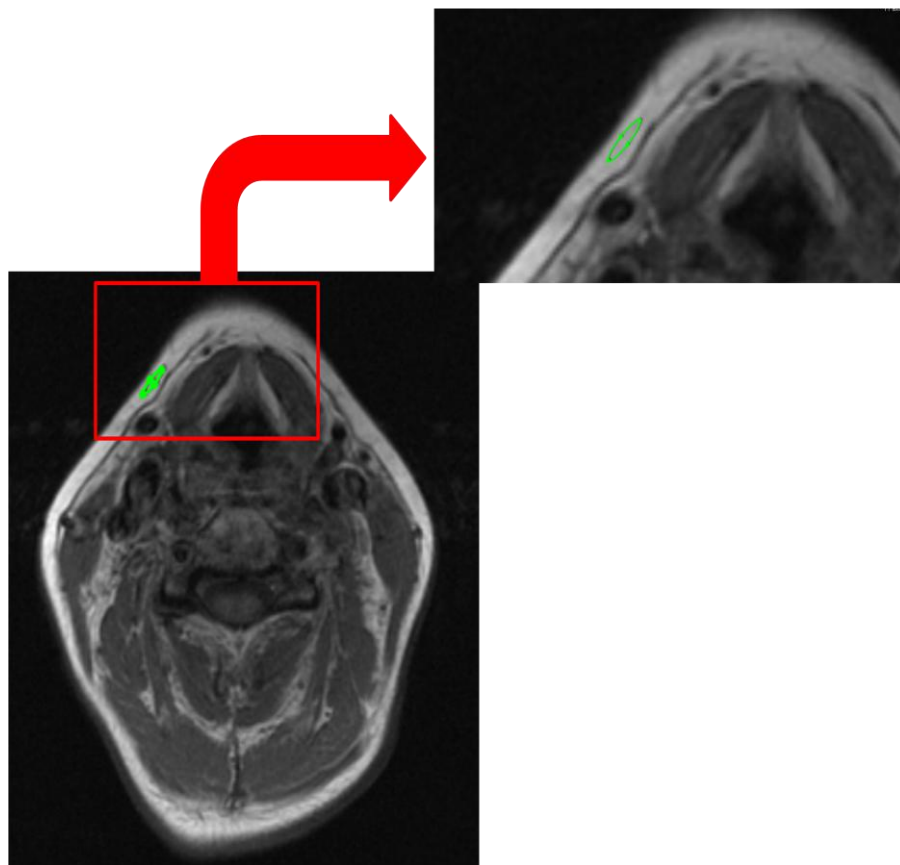


Figura 4.12. Imagen de corte transversal T1.

En este caso, el tiempo de eco es muy corto, lo que limita el efecto T2 y así mismo, al permanecer invariable todos los parámetros de la secuencia excepto el TR, el efecto T2 es constante en todas las secuencias obtenidas en la misma resonancia, ésto genera que los

cambios de señal para cada una de las resonancias en estas secuencias sean debidos únicamente al efecto T1. De la misma manera que en el cálculo de T2, hemos utilizado un programa desarrollado en Python por nosotros aplicando el algoritmo de Levenberg-Marquandt con aproximación de mínimos cuadrados, resolviendo las dos incógnitas de la ecuación, por un lado el T1 para ese tejido y por otro obteniendo el valor de Mz,eq (que corresponde con la magnetización longitudinal ó valor de densidad protónica para esta secuencia), para seguidamente procesar estadísticamente los resultados obtenidos en cada una de las tres resonancias realizadas a los pacientes (figura 4.13)

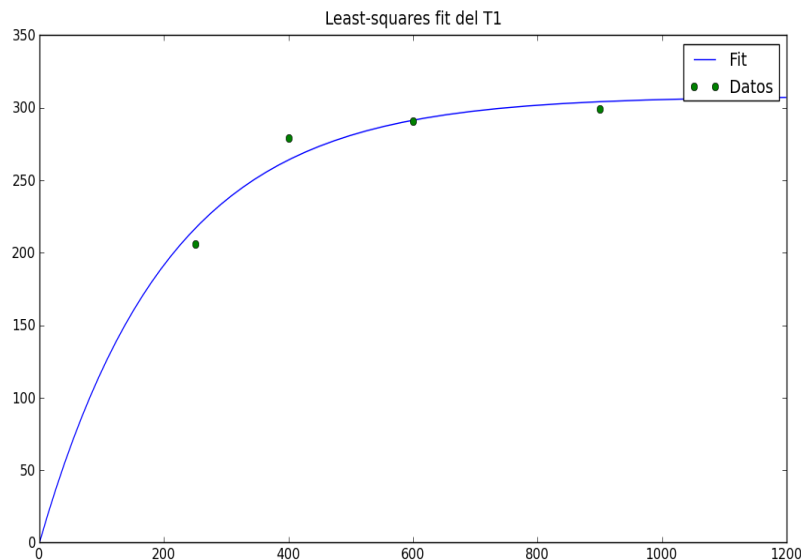


Figura 4.13 Representación de la curva T1.

4. Se adquirieron imágenes potenciadas en difusión (figura 4.12), con la pretensión de valorar cambios en la difusión de agua en los tejidos fibróticos sometidos a tratamiento, método que ha sido aplicado a la fibrosis hepática con éxito, pero se constató la ausencia de contraste en difusión entre las partes blandas del tejido celular subcutáneo,

posiblemente en relación con el bajo contenido en agua de los mismos (tejido graso y fibrosis), además, dada la compleja anatomía del cuello, al emplear secuencias epi-planares típicas de la difusión, existía cierto grado de artefacto que complicaba la obtención de resultados fiables (142) (143).

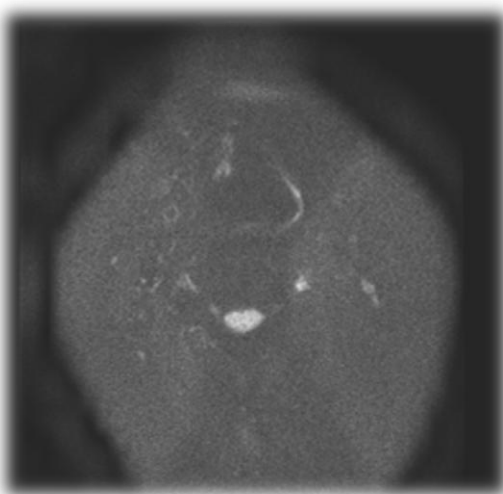


Figura 4.12. Imagen potenciada en difusión.

4.7. Consideraciones éticas.

4.7.1. Comité Ético.

El protocolo del estudio se sometió a la revisión y dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias en Tenerife. Dicho comité emitió informe de autorización con fecha de 2 de Julio de 2010.

4.7.2. Desarrollo del estudio de acuerdo a normas éticas.

Este estudio se realizó según las Normas de Buena Práctica Clínica de la Comunidad Europea y de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (59th WMA General Assembly, Seúl, Octubre 2008).

El protocolo de este estudio se ha presentado al Comité Ético de investigación clínica, el cual lo ha aprobado.

Cada paciente fue adecuadamente informado sobre el estudio y aportó su consentimiento informado por escrito. Se le explicaron en particular al paciente los siguientes puntos: Objetivo del estudio, acciones terapéuticas y posibles efectos secundarios, duración, beneficios potenciales, otras posibles alternativas terapéuticas, libertad del paciente de elegir su participación o no en el ensayo y de decidir en cualquier momento retirarse prematuramente del mismo sin que ello suponga ninguna consecuencia negativa para él.

Todas las personas que participaron en el estudio han mantenido de manera confidencial el objetivo y los contenidos del ensayo, así como los datos personales de los pacientes. Los pacientes no recibieron remuneración económica alguna por participar ni tampoco su participación les obligaba a pagar honorarios de ningún tipo.

4.7.3. Información al paciente (anexo 1).

Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de las características del estudio, así como de la posibilidad de abandonar el mismo en cualquier momento que desearan. Los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito antes de iniciar cualquiera de los procedimientos incluidos en el protocolo del ensayo, para lo que firmaron una hoja de consentimiento informado. En el anexo se presenta la hoja de información al paciente y del consentimiento informado (Anexo 1 y 2).

La participación de los pacientes será de carácter voluntario. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio

que en ningún caso contendrán información que les pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

Se justificará la elección del tratamiento control para la consecución del objetivo del estudio. Deberá existir un grupo control (aquel formado por los pacientes que recibirán exclusivamente tratamiento con pentoxifilina y vitamina E) para poder determinar si la adición del tratamiento con oxígeno hiperbárico mejora los resultados respecto al tratamiento farmacológico.

4.8. Análisis estadístico.

Este trabajo ha requerido la construcción de una base de datos, donde se almacenaron todas las variables que posteriormente fueron analizadas.

En primer lugar se analizaron las variables categóricas, como los diferentes diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio expresadas con frecuencias y porcentajes.

Las variables cuantitativas han sido expresadas con medias y desviaciones estándar.

La asunción de normalidad de los valores de la muestra se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Esta prueba se utiliza para comprobar si se verifica la hipótesis de normalidad necesaria para que el resultado de los análisis sea fiable. Es la más utilizada y se considera uno de los test más

potentes para muestras mayores de 30 casos. En este test la hipótesis nula (H_0) es que el conjunto de datos sigue la distribución normal.

La asociación entre variables ordinales se estimó con la prueba de Spearman. Se trata de una correlación no paramétrica, donde se ha valorado la correlación entre el grado de toxicidad clínica a nivel de tejido celular subcutáneo según la escala Lent-soma y los valores obtenidos tras el análisis de los diferentes parámetros de las resonancias magnéticas. En este caso planteamos nuestro análisis de forma que la hipótesis nula consiste en que no existe correlación y la hipótesis alternativa confirmaría la existencia de correlación clínico-radiológica. Trabajamos con un nivel de un 5% de significancia o, lo que es lo mismo, si $p < 0.05$ deducimos que existe correlación.

Las comparaciones de proporciones y/o las comparaciones de variables categóricas ordinales se llevaron a cabo con la prueba de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. La prueba de Chi-cuadrado se usa para comparar la posible diferencia entre las frecuencias observadas en la distribución de una variable con respecto a las esperadas, en razón de una determinada hipótesis.

El test exacto de Fisher permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación de la Chi-cuadrado sea adecuada.

La prueba de Jonkheere-Terpstra fue utilizada para valorar las diferencias entre los pacientes de ambos grupos en lo que se refiere a la toxicidad en tejido celular subcutáneo y piel a lo largo del tiempo. Esta prueba no paramétrica es más poderosa que la H de Kruskal- Wallis cuando *a priori*, hay un ordenamiento natural (ascendente o descendente) de las poblaciones. Además fue utilizada para el análisis de la valoración subjetiva de los pacientes.

La prueba de Wilcoxon se utilizó para comparar los valores obtenidos por las resonancias magnéticas en los diferentes momentos en que se llevaron a cabo.

La prueba de Friedman fue utilizada para valorar la evolución del T1, T2 y densidad protónica estimada de las secuencias T1 y T2 de las resonancias magnéticas. Esta prueba es una extensión de la de Wilcoxon para incluir datos registrados en más de dos periodos de tiempo. La prueba examina los rangos de los datos generados en cada periodo de tiempo para determinar si las variables comparten la misma distribución continua de su origen. Es especialmente útil cuando la variable dependiente es continua pero su distribución se encuentra sesgada.

Para analizar la existencia de diferencias significativas a lo largo del tiempo entre los dos grupos de pacientes se utilizó el análisis de varianzas para medidas repetidas.

Los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS v. 17.0 (Chicago, Ill) y StatXact v. 5.0.3. (Cytel Co., MA) (144).

5. RESULTADOS:

5.1. Pacientes incluidos en el estudio.

Este estudio consta de un total de 37 pacientes, de los cuales 26 completaron el estudio (11 pacientes fueron excluidos) (Figura 5.1; tabla 5.1). El estudio se realizó sobre 28 hombres y 9 mujeres, con edades comprendidas entre 39 y 70 años (tabla 5.2 y tabla 5.3).

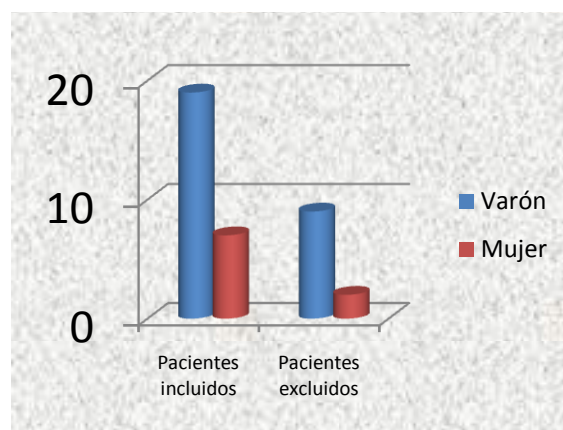


Figura 5.1 Clasificación de los pacientes incluidos y excluidos del estudio según sexo.

Tabla 5.1 Pacientes incluidos y excluidos del estudio clasificados según el sexo.

	VARÓN	MUJER	Total
Pacientes incluidos	19	7	26
Pacientes excluidos	9	2	11
Total	28	9	37

Tabla 5.2 Edades de los 37 pacientes incluidos en el estudio.

Edad Sexo	<40 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70 años	Total
Hombre	1	5	8	12	2	28
Mujer	0	1	5	2	1	9
Total	1	6	13	14	3	37

Tabla 5.3 Edad media, mediana y desviación estándar de los 37 pacientes incluidos en el estudio.

Edad Media	Mediana	Desviación estándar
58,02 años	59 años	8.15

Respecto al diagnóstico de los 37 pacientes incluidos se encuentran 13 pacientes diagnosticados de carcinoma de cavidad oral, 3 carcinomas de nasofaringe, 4 carcinomas de orofaringe, 8 carcinomas de hipofaringe, 4 carcinomas de laringe y 5 metástasis cervicales (uno de ellos metástasis cervicales de un carcinoma cutáneo, otro de un schwannoma maligno y tres de primario desconocido) (Figura 5.2 y tabla 5.4).

Con el diagnóstico de cavidad oral se hace referencia a los carcinomas de amígdala, mucosa yugal, lengua y glándula submaxilar.

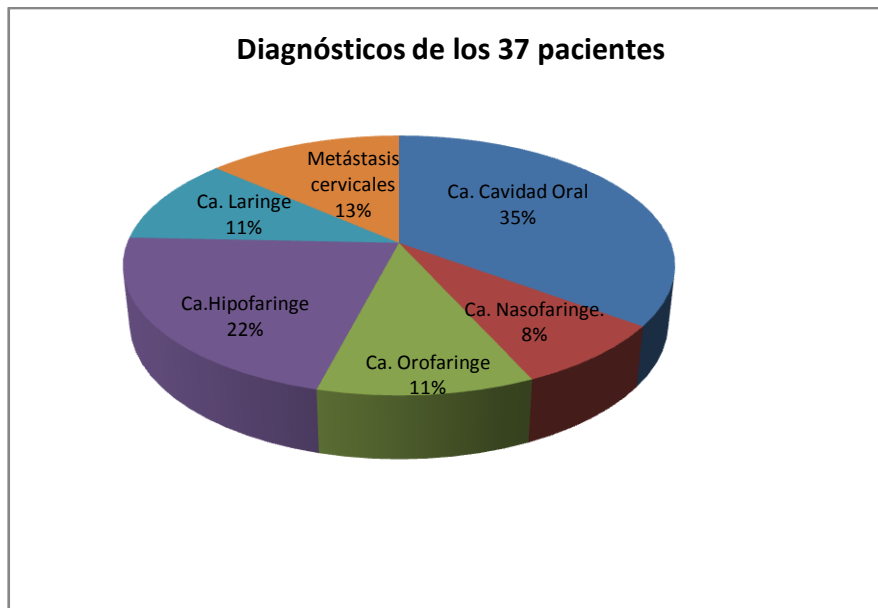


Figura 5.2 Clasificación de los 37 pacientes incluidos en el estudio según su diagnóstico.

Tabla 5.4 Diagnóstico de los 37 pacientes incluidos en el estudio.

Diagnóstico	Nº pacientes
Ca. Cavity Oral	13
Ca. Nasofaringe	3
Ca. Orofaringe	4
Ca. Hipofaringe	8
Ca. Laringe	4
Metástasis cervicales	5

Veinte pacientes fueron intervenidos de forma quirúrgica y 17 pacientes no fueron intervenidos.

Los 37 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia con intención radical, 16 pacientes mediante radioterapia hiperfraccionada (1.15

Gy por fracción) y 21 pacientes con radioterapia con fraccionamiento convencional (1.8 – 2 Gy por fracción).

La dosis de radiación que recibieron los pacientes en el tumor primario se encontraban entre 50 y 80,5 Gy. Además se calculó la dosis media, mediana y desviación estándar a nivel del tumor (tabla 5.5).

Tabla 5.5 Dosis media, mediana y desviación estándar a nivel del tumor de los 37 pacientes incluidos en el estudio.

Dosis Media	Mediana	Desviación estándar
64.59 Gy	66.7 Gy	9.02

La dosis que recibieron los pacientes a nivel de cadenas ganglionares cervicales oscilaron entre 45 y 67,8 Gy. Además se calculó la dosis media, mediana y desviación estándar a nivel de cadenas ganglionares cervicales (tabla 5.6).

Tabla 5.6 Dosis media, mediana y desviación estándar a nivel de cadenas ganglionares cervicales de los 37 pacientes incluidos en el estudio.

Dosis Media	Mediana	Desviación estándar
55.68 Gy	56 Gy	6.17

Un total de 25 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia concomitante a la radiación (19 pacientes mediante el esquema cisplatino-5FU y 6 pacientes con cisplatino semanal).

La fecha de finalización del tratamiento de los 37 pacientes incluidos osciló entre junio de 1999 y septiembre de 2010.

De los 37 pacientes que fueron incluidos en el estudio 11 no completaron el estudio, los motivos de exclusión fueron los siguientes:

- 2 pacientes: intolerancia a fármacos.
- 1 paciente: diagnóstico de neoplasia de esófago.

- 1 paciente: recidiva de neoplasia de suelo de boca.
- 1 paciente: diagnóstico de neoplasia de recto.
- 6 pacientes: abandono voluntario del estudio.

En el momento de ser excluidos:

- Los 11 pacientes se habían realizado la resonancia magnética inicial.
- Solo 2 pacientes se habían realizado la segunda resonancia magnética (la correspondiente con los tres meses).

5.2. Pacientes que concluyeron el estudio.

Un total de 26 pacientes han concluido el estudio sin incidencias.

Entre los 26 pacientes se encuentran 19 hombres y 7 mujeres, con edades comprendidas entre 39 y 70 años (tabla 5.7).

Tabla 5.7 Edades de los 26 pacientes que finalizaron el estudio

Edad Sexo	<40 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70 años	Total
Hombre	1	5	6	5	2	19
Mujer	0	1	5	1	0	7
Total	1	6	11	6	2	26

Además se calculó la edad media, mediana y desviación estándar de los 26 pacientes que concluyeron el estudio (tabla 5.8).

Tabla 5.8 Edad media, mediana y desviación estándar de los 26 pacientes que concluyeron el estudio.

Edad Media	Mediana	Desviación estándar
56,07 años	57.5 años	8.67

El diagnóstico de los 26 pacientes incluidos ha sido: 10 pacientes con carcinoma de cavidad oral, 2 carcinomas de nasofaringe, 2 carcinomas de orofaringe, 5 carcinomas de hipofaringe, 3 carcinomas de laringe y 4 metástasis cervicales (figura 5.3 y tabla 5.9).

De la misma forma se ha englobado los carcinomas de amígdala, mucosa yugal, lengua y glándula submaxilar en el conjunto denominado carcinoma de cavidad oral.

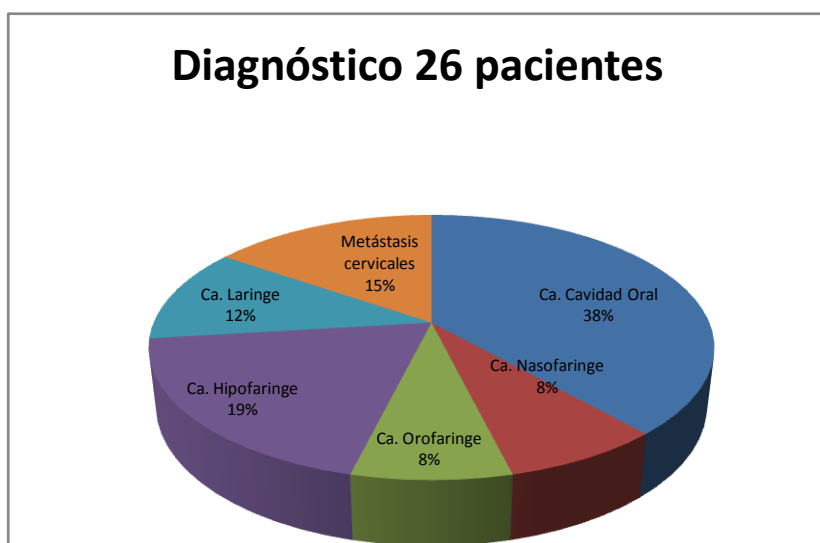


Figura 5.3 Clasificación de los 26 pacientes que concluyeron el estudio según su diagnóstico.

Tabla 5.9 Diagnóstico de los 26 pacientes que concluyeron el estudio.

Diagnostico	N° Pacientes
Ca. Cavidad Oral	10
Ca. Nasofaringe	2
Ca. Orofaringe	2
Ca. Hipofaringe	5
Ca. Laringe	3
Metástasis cervicales	4

Catorce pacientes fueron intervenidos de forma quirúrgica y 12 pacientes no fueron intervenidos.

Los 26 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia con intención radical, 12 pacientes mediante radioterapia hiperfraccionada (1.15 Gy por fracción) y 14 pacientes con radioterapia con fraccionamiento convencional (1.8 – 2 Gy por fracción).

La dosis de radiación que recibieron los pacientes en el tumor primario se encontraba entre 50 y 80,5 Gy. Además se calculó la dosis media, mediana y desviación estándar a nivel del tumor (tabla 5.10).

Tabla 5.10 Dosis media, mediana y desviación estándar a nivel del tumor de los 26 pacientes que concluyeron el estudio.

Dosis Media	Mediana	Desviación estándar
64.88 Gy	66.35 Gy	8.76

La dosis que recibieron los pacientes a nivel de cadenas ganglionares cervicales oscilaron entre 45 y 67.8 Gy. Además se calculó la dosis media, mediana y desviación estándar a nivel del tumor (tabla 5.11).

Tabla 5.11 Dosis media, mediana y desviación estándar a nivel de cadenas ganglionares cervicales de los 26 pacientes que concluyeron el estudio.

Dosis Media	Mediana	Desviación estándar
56.07 Gy	56.6 Gy	6.01

De los 26 pacientes recibieron radiación en cadenas ganglionares cervicales yugulares de forma bilateral un total de 20 pacientes y sólo 6 pacientes recibieron radiación en un solo lado del cuello (4 en el lado derecho y 2 en el lado izquierdo).

Un total de 17 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia concomitante a la radiación (13 pacientes mediante el esquema cisplatino-5 Fluorouracilo y 4 pacientes con cisplatino semanal).

La fecha de finalización del tratamiento de los 37 pacientes incluidos osciló entre septiembre de 2000 y octubre de 2010.

5.3. Análisis de los resultados clínicos:

Aunque el estudio iba enfocado a valorar la evolución de la fibrosis del tejido celular subcutáneo como principal efecto secundario del tratamiento con radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello, también se ha valorado la toxicidad en piel, membrana mucosa, glándula salival y laringe (según la escala LENT-SOMA).

5.3.1. Valoración de la evolución de la toxicidad en piel.

Al valorar la toxicidad en piel de los 26 pacientes a los tres meses del inicio todos se encontraban igual salvo un paciente del grupo 2 (fámacos y

oxígeno), que presentó mejoría respecto al momento inicial. Ningún paciente se encontraba peor (tabla 5.12) .

A los seis meses presentaron mejoría dos pacientes (uno perteneciente al grupo 1 y otro perteneciente al grupo 2), y los 24 pacientes restantes no presentaron cambios (12 pacientes del grupo 1 y 12 pacientes del grupo 2). Ningún paciente se encontraba peor.

Tabla 5.12 Valoración de la toxicidad en piel según escala Lent-Soma a los 3 y 6 meses.

		Toxicidad en piel (Lent-soma)	
		3 meses	6 meses
MEJOR	Sin O₂		1 paciente
	Con O₂	1 paciente	1 paciente
IGUAL	Sin O₂	13 pacientes	12 pacientes
	Con O₂	12 pacientes	12 pacientes
PEOR	Sin O₂		
	Con O₂		
		26 pacientes	26 pacientes

Los dos pacientes que presentaron mejoría de la toxicidad a nivel de la piel lo hicieron en un grado de la escala Lent-Soma.

Al valorar la evolución de la toxicidad en la piel no se obtuvieron resultados significativos en ninguno de los grupos (figuras 5.4 y 5.5) .

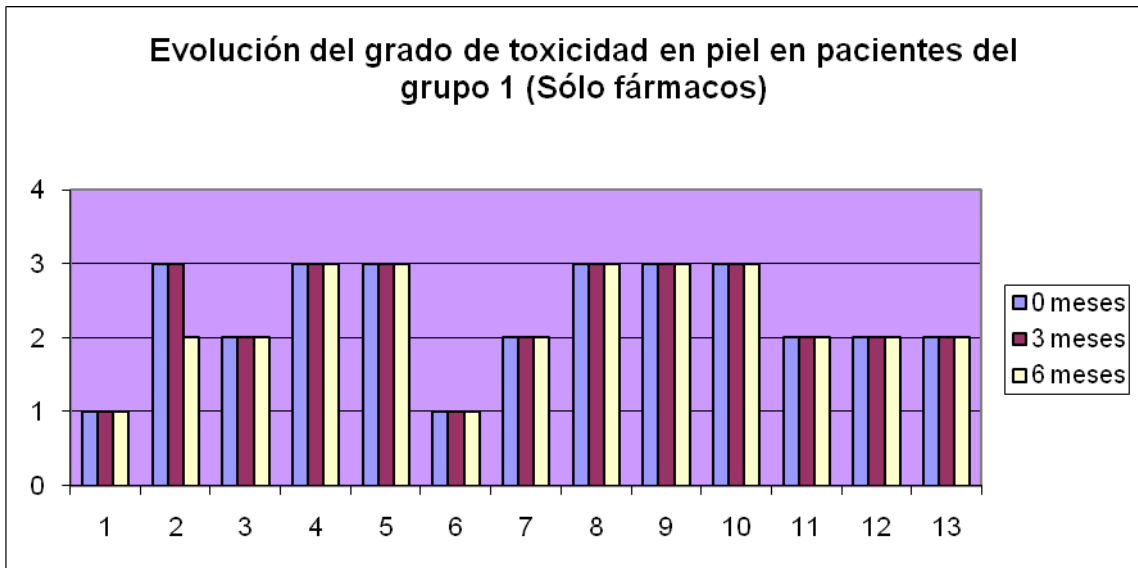


Figura 5.4 Evolución del grado de toxicidad en piel según la escala Lent-Soma GRUPO 1.

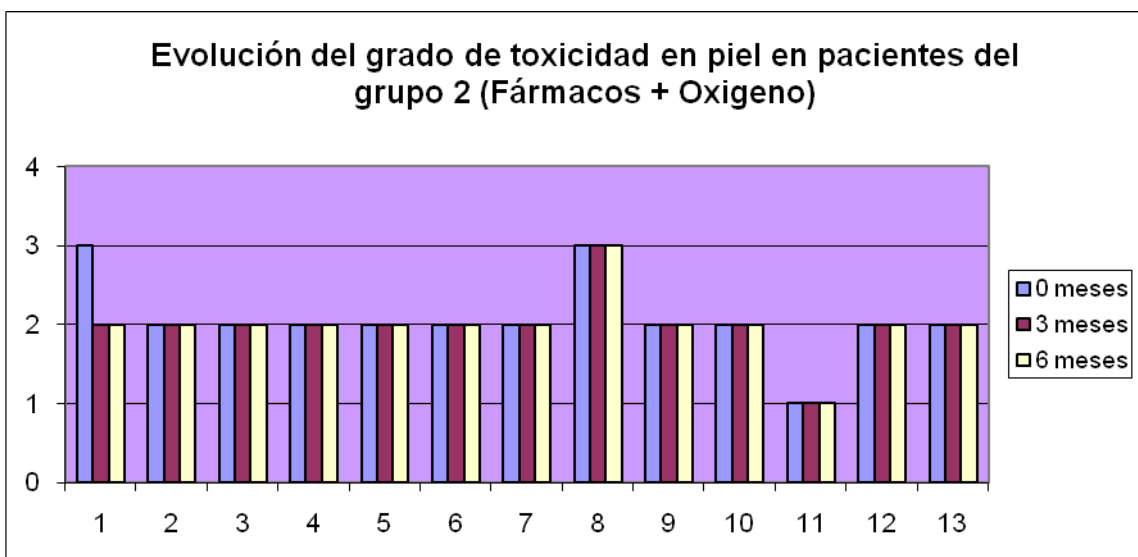


Figura 5.5 Evolución del grado de toxicidad en piel según la escala Lent-Soma GRUPO 2.

Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Jonkheere-Terpstra se comprobó que no existían diferencias significativas entre los grupos ($p=0,99$).

5.3.2. Valoración de la evolución de la toxicidad en tejido celular subcutáneo.

Al valorar la toxicidad en tejido celular subcutáneo de los 26 pacientes a los tres meses del inicio se observó que siete pacientes se encontraban mejor (un paciente del grupo 1 y seis pacientes del grupo 2) y 19 pacientes se encontraban igual (doce pacientes del grupo 1 y siete pacientes del grupo 2) respecto al momento inicial. Todos aquellos pacientes que presentaron mejoría de la toxicidad según la escala Lent-Soma, habían disminuído el nivel desde Grado III a Grado II. Ningún paciente se encontraba peor (tabla 5.13).

Tabla 5.13 Valoración de la toxicidad en tejido celular subcutáneo a los 3 meses según escala Lent-Soma.

	MEJOR	IGUAL	Total
SIN OXÍGENO	1	12	13
CON OXÍGENO	6	7	13
Total	7	19	26

Al valorar la toxicidad en tejido celular subcutáneo a los seis meses, 14 pacientes se encontraban mejor (4 del grupo 1 y 10 del grupo 2) y 12 pacientes se encontraban igual (9 del grupo de 1 y 3 del grupo 2). Los 14 pacientes que mejoraron lo hicieron bajando de Grado III a Grado II. Ningún paciente se encontraba peor (tabla 5.14) (figuras 5.6 y 5.7).

Los valores fueron analizados mediante la prueba de Jonkheere-Terpstra, observando que a los tres meses de haber iniciado el tratamiento existían diferencias significativas entre los dos grupos con un valor de $p=0,001$, lo que indicó que los pacientes pertenecientes al grupo del oxígeno

se encontraban mejor que los del grupo que sólo recibió tratamiento farmacológico.

Tabla 5.14 Valoración de la toxicidad en tejido celular subcutáneo a los 6 meses según escala Lent-Soma.

	MEJOR	IGUAL	Total
SIN OXÍGENO	4	9	13
CON OXÍGENO	10	3	13
Total	14	12	26

De igual manera se aplicó la misma prueba para valorar la existencia de diferencias significativas entre los dos grupos a los seis meses de haber iniciado el tratamiento, donde también se observaron diferencias significativas a favor del grupo de pacientes que recibieron oxigenoterapia hiperbárica ($p=0.047$).

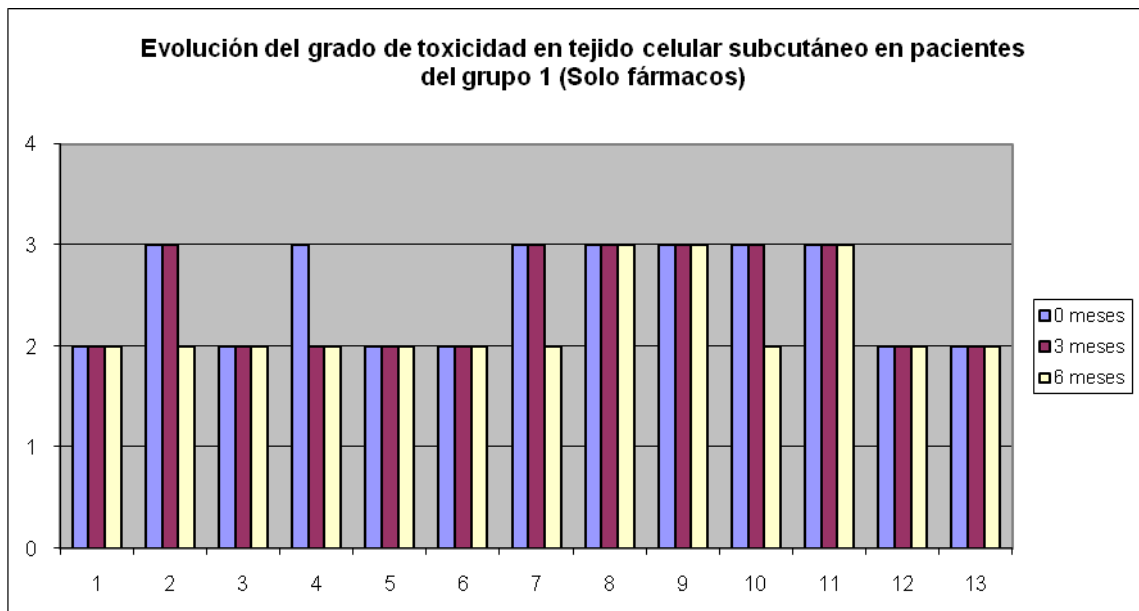


Figura 5.6 Evolución del grado de toxicidad en tejido subcutáneo en pacientes del GRUPO 1.

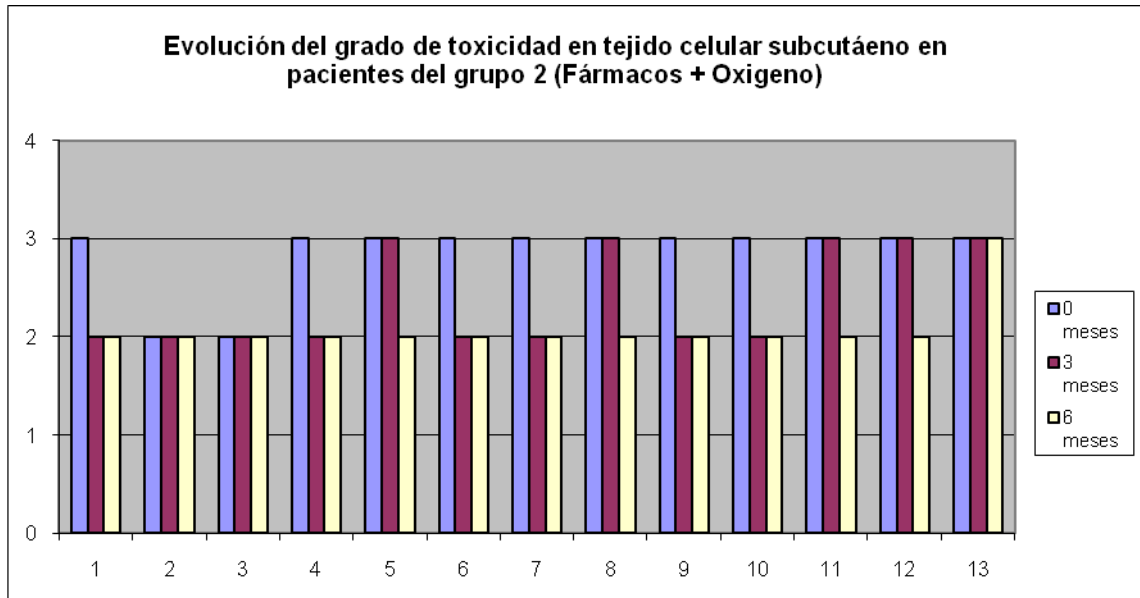


Figura 5.7 Evolución del grado de toxicidad en tejido subcutáneo en pacientes del GRUPO 2.

5.3.2.1. Medida del pliegue cutáneo.

En cada una de las entrevistas con el paciente se tomó la medida del pliegue cutáneo a nivel del ángulo de la mandíbula y en la región anterior del cuello mediante un pie de rey.

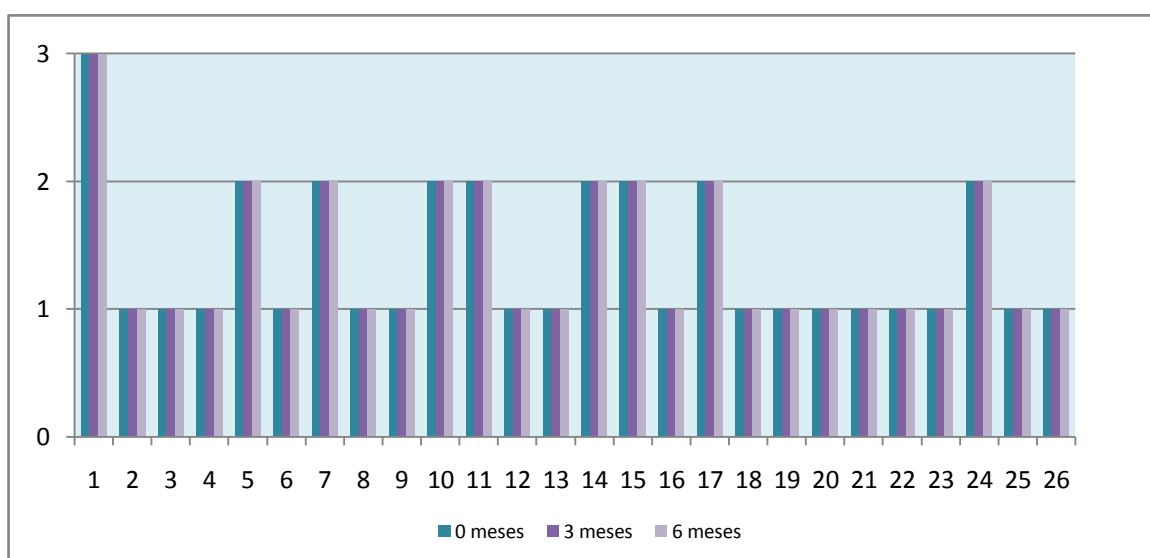
Al analizar los resultados obtenidos se observó que no existían cambios significativos y la desviación era muy elevada, por lo que se asume que probablemente este resultado sea debido a cuestiones metodológicas en el momento de tomar el pliegue. Nos referimos con esto a la dificultad que conlleva el intentar que el grosor del pellizco de la piel y el nivel exacto de la toma del pliegue sean los mismos en cada una de las ocasiones (tabla 5.15).

Tabla 5.15 Valoración de la medida del pliegue cutáneo (media, mediana y desviación estándar).

	Media del grosor del pliegue	Mediana del grosor del pliegue	Desviación estándar
0 meses	1.37 cm	1.12 cm	0.76
3 meses	1.45 cm	1.51 cm	0.52
6 meses	1.47 cm	1.33 cm	0.49

5.3.3. Valoración de la evolución de la toxicidad en membrana mucosa.

Como se observa en la gráfica de barras, todos los pacientes que concluyeron el estudio presentaban la misma toxicidad en membrana mucosa al finalizar el mismo (figura 5.8), por lo que no se observan cambios significativos al valorar la toxicidad a dicho nivel.



5.3.4. Valoración de la evolución de la toxicidad en glándulas salivales.

Tras analizar la valoración objetiva del grado de toxicidad a nivel de glándula salival a los tres meses se observó que todos los pacientes pertenecientes al grupo 1 se encontraban igual, sin embargo, en el grupo 2 (fármacos y oxígeno) dos pacientes presentaron mejoría y once se encontraban igual (tabla 5.16).

Tabla 5.16 Valoración de la toxicidad en glándula salivar según escala Lent-Soma a los 3 meses.

	Mejor	Igual	Total
GRUPO 1	0	13	13
GRUPO 2	2	11	13
Total	2	24	26

Al valorar la toxicidad a nivel de glándula salival a los seis meses se observó que de los pacientes pertenecientes al grupo 1 (sólo fármacos), tres se encontraban mejor y diez se encontraban igual, sin embargo, en el grupo 2 (fármacos y oxígeno) cuatro pacientes presentaban mejoría y nueve se encontraban igual (tabla 5.17).

Tabla 5.17 Valoración de la toxicidad en glándula salivar según escala Lent-Soma a los 6 meses.

	Mejor	Igual	Total
GRUPO 1	3	10	13
GRUPO 2	4	9	13
Total	7	19	26

Todos aquellos pacientes que presentaron mejoría subjetiva de la toxicidad en glándula salival según la escala Lent-Soma, habían disminuido un grado el nivel de toxicidad (figura 5.9).

Cabe destacar que ningún paciente presentó empeoramiento de la toxicidad a este nivel. No se encontraron diferencias significativas.

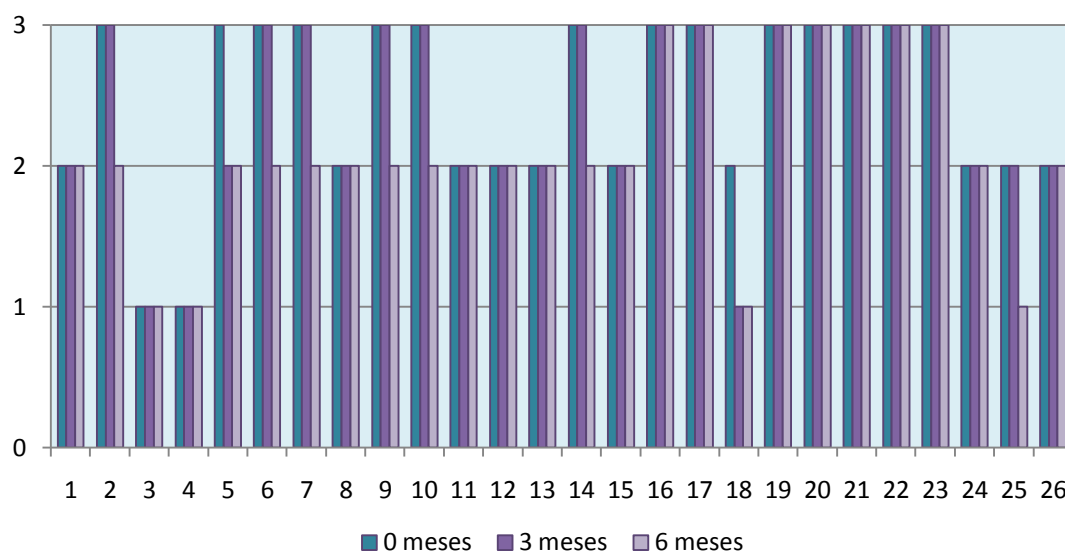


Figura 5.9 Evolución del grado de toxicidad en glándula salival según la escala Lent-Soma.

5.3.5. Valoración de la evolución de la toxicidad en laringe.

Al valorar la toxicidad en laringe de todos los pacientes que concluyeron el estudio, se observó que todos conservaban el mismo grado de toxicidad a este nivel (figura 5.10).

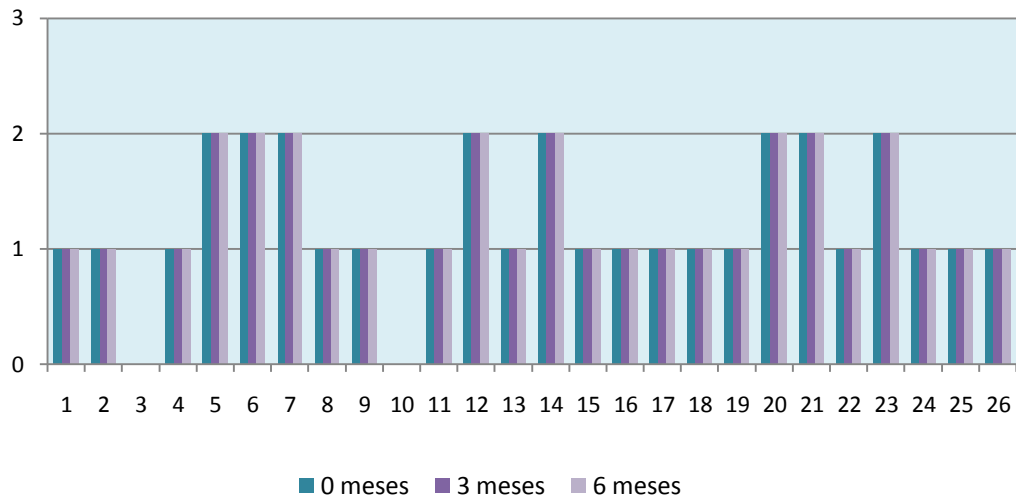


Figura 5.10 Evolución del grado de toxicidad en laringe según la escala Lent-Soma.

5.3.6. Valoración subjetiva del paciente respecto a la mejoría a los seis meses.

Valorando la puntuación aportada por los trece pacientes pertenecientes al grupo 1 se observa que once de ellos referían mejoría subjetiva a los seis meses y dos se encontraban igual. Sin embargo, los trece pacientes del grupo de Oxigenoterapia referían mejoría de los síntomas a los seis meses (tabla 5.18) (figura 5.11 y 5.12).

Tabla 5.18. Valoración subjetiva del paciente respecto a la mejoría a los seis meses.

		Valoración subjetiva
GRUPO 1 (Solo fármacos)	MEJOR	11 pacientes
	IGUAL	2 pacientes
	PEOR	0
GRUPO 2 (Fármacos y O ₂)	MEJOR	13 pacientes
	IGUAL	0
	PEOR	0
		26 pacientes

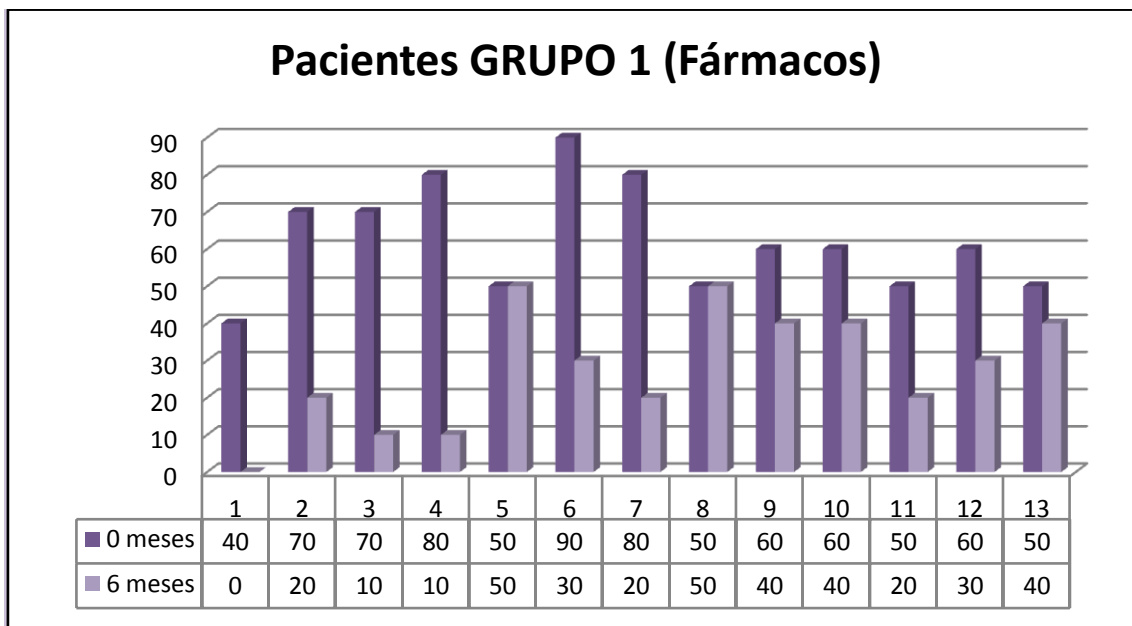


Figura 5.11 Diferencias en la valoración subjetiva de los pacientes del grupo 1 entre el inicio y los seis meses.

Pacientes GRUPO 2 (Fármacos y Oxígeno)

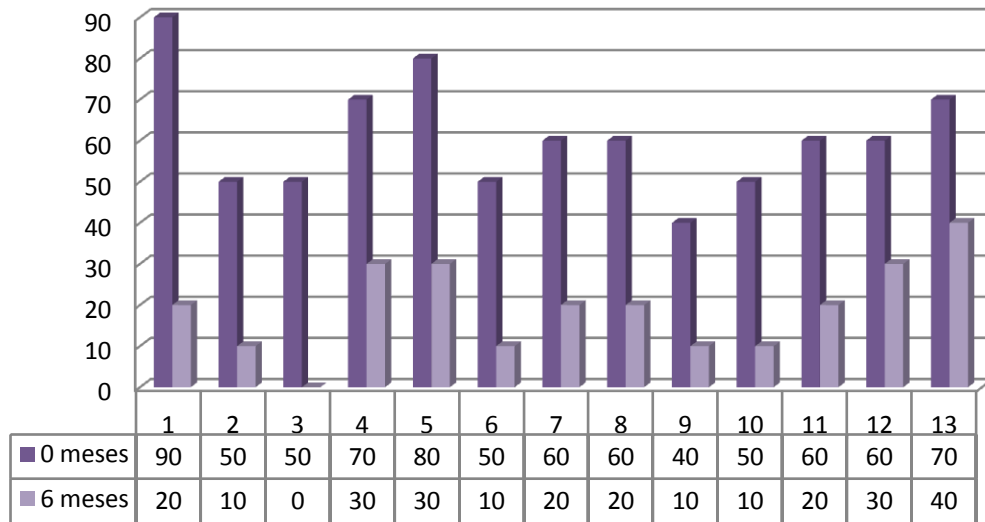


Figura 5.12 Diferencias en la valoración subjetiva de los pacientes del grupo 2 entre el inicio y los seis meses

Para evaluar con más precisión la valoración subjetiva de los pacientes que refirieron mejoría, fueron clasificados en dos grupos tal y como se expone a continuación (tabla 5.19):

- Aquellos que referían una mejoría menor o igual a cuatro puntos, fueron incluidos en el grupo que “se encuentra mejor”.
- Aquellos que referían una mejoría mayor a cuatro puntos, fueron incluidos en el grupo que “se encuentra mucho mejor”.

Tabla 5.19 Clasificación del grado de mejoría subjetiva o empeoramiento de los pacientes.

	GRUPO 1	GRUPO2	Total
Se encuentran mucho mejor	5	3	8
Se encuentran mejor	6	10	16
Se encuentran igual	2	0	2
Se encuentran peor	0	0	0
Se encuentran mucho peor	0	0	0
Total	13	13	26

Al finalizar los seis meses se observó que fueron ocho los pacientes que se encontraban mucho mejor, cinco de ellos pertenecientes al grupo 1 y tres pertenecientes al grupo 2. Se encontraban mejor un total de dieciséis pacientes, seis del grupo 1 y diez del grupo 2. Y solo dos pacientes refirieron encontrarse igual, ambos pertenecían al grupo 1.

Al realizar el análisis estadístico de los valores aportados por los pacientes de manera subjetiva mediante la prueba de Jonkheere-Terpstra, se constató que en este caso no había diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ($p=0,48$).

5.3.7. Evolución del peso de los pacientes.

Tras analizar la evolución del peso de los pacientes a lo largo del estudio se observó que tanto los pacientes del grupo 1, como los pacientes del grupo 2, no presentaban cambios significativos en su peso.

A continuación se expone de forma gráfica el peso de los pacientes al inicio, a los tres y a los seis meses (figuras 5.13 y 5.14).

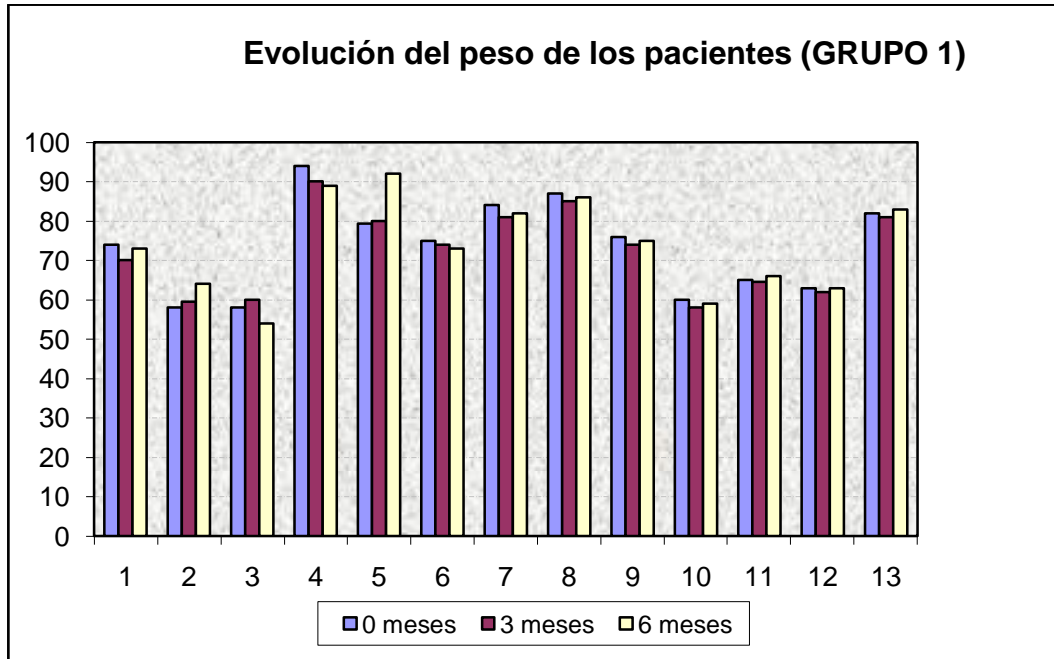


Figura 5.13 Valoración de la evolución del peso de los pacientes del grupo 1.

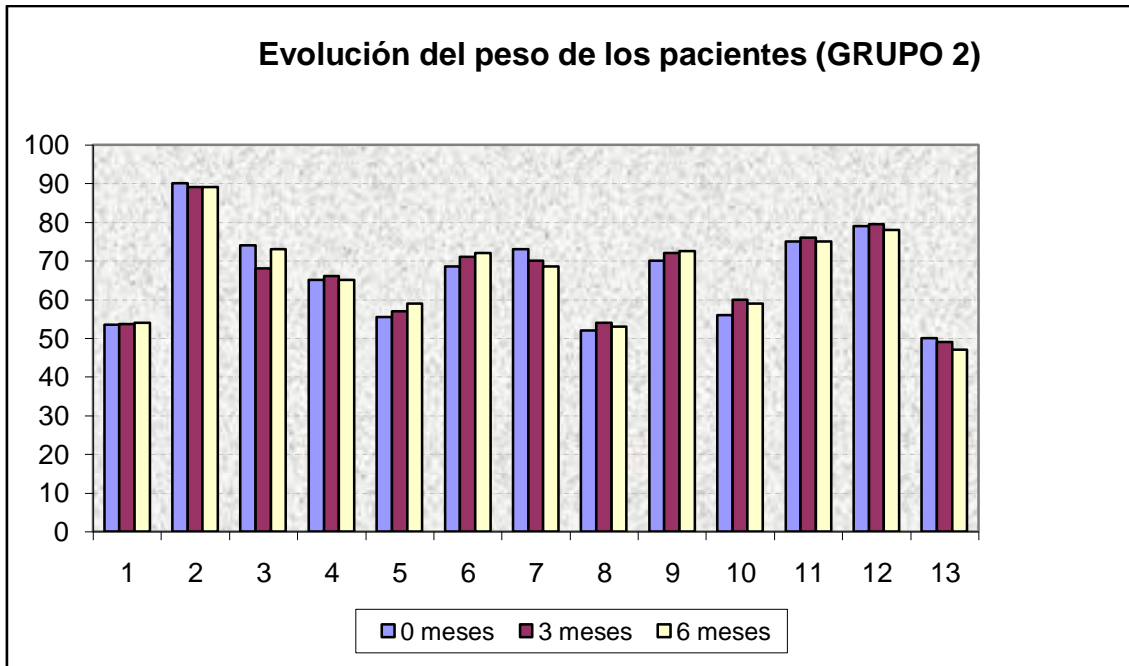


Figura 5.14 Valoración de la evolución del peso de los pacientes del grupo 2.

5.3.8. Evolución de la tensión arterial de los pacientes.

De igual forma que con las medidas previas se valoró al inicio, a los tres meses y a los seis meses la tensión arterial de cada paciente, al igual que con el peso, tampoco se detectaron cambios significativos (tablas 5.20 y 5.21).

Tabla 5.20 Valoración de la evolución de la tensión arterial de los pacientes del grupo 1.

	0 meses	3 meses	6 meses
1	130/70	110/70	120/80
2	120/80	130/80	120/80
3	120/80	125/90	120/80
4	125/85	130/90	120/80
5	130/80	120/80	125/95
6	130/80	120/90	125/90
7	130/90	130/80	120/80
8	110/70	115/75	120/80
9	110/70	120/80	120/70
10	130/90	120/80	125/80
11	110/60	115/80	120/70
12	120/80	125/80	120/80
13	120/80	125/85	120/80

Tabla 5.21 Valoración de la evolución de la tensión arterial de los pacientes del grupo 2.

	0 meses	3 meses	6 meses
1	120/80	110/60	110/70
2	125/85	130/70	120/80
3	130/80	130/70	140/80
4	140/80	125/90	130/80
5	140/85	130/90	130/75
6	160/89	150/90	140/90
7	120/80	130/90	120/80
8	110/60	120/70	115/60
9	120/90	125/70	120/80
10	120/70	125/90	120/70
11	130/90	125/90	130/70
12	125/85	130/90	120/90
13	120/80	125/80	115/80

5.3.9. Evolución de la frecuencia cardiaca de los pacientes.

La frecuencia cardiaca fue medida, al igual que el resto de parámetros, al inicio, a los tres y a los seis meses, observando que ninguno de los grupos presentaba cambios significativos (figuras 5.15 y 5.16).

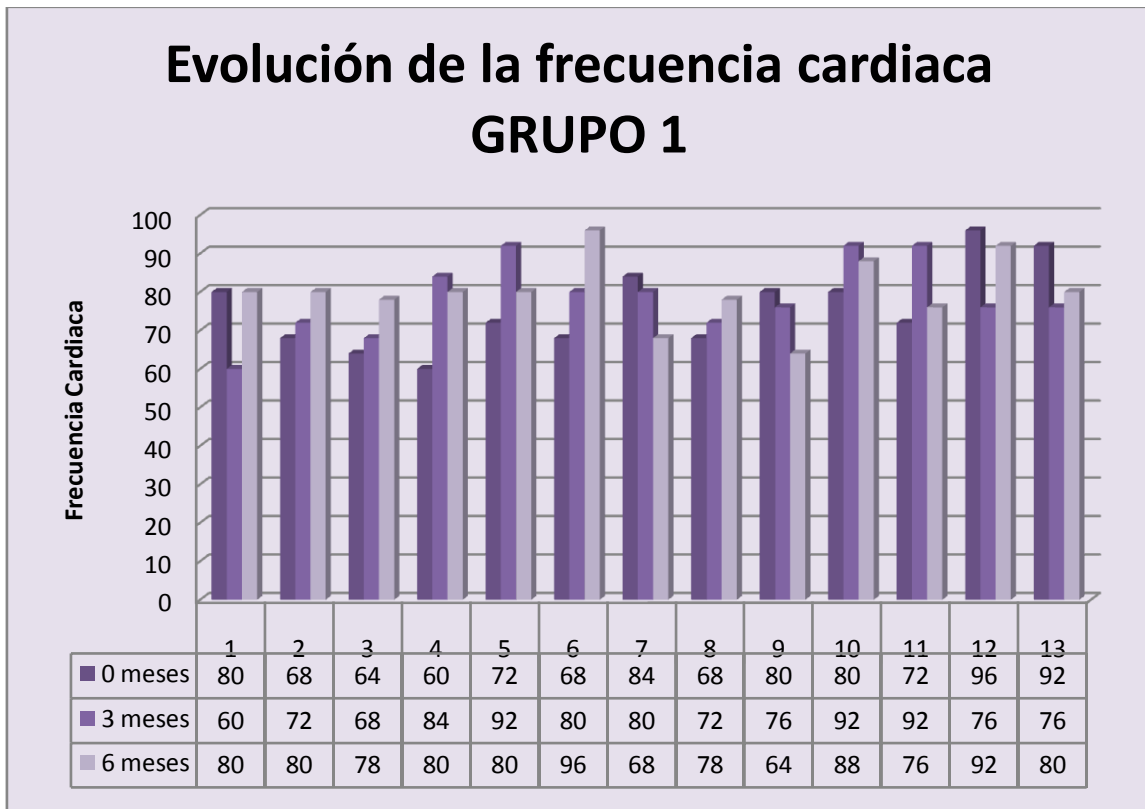


Figura 5.15 Evolución de la frecuencia cardiaca en los pacientes del grupo 1.

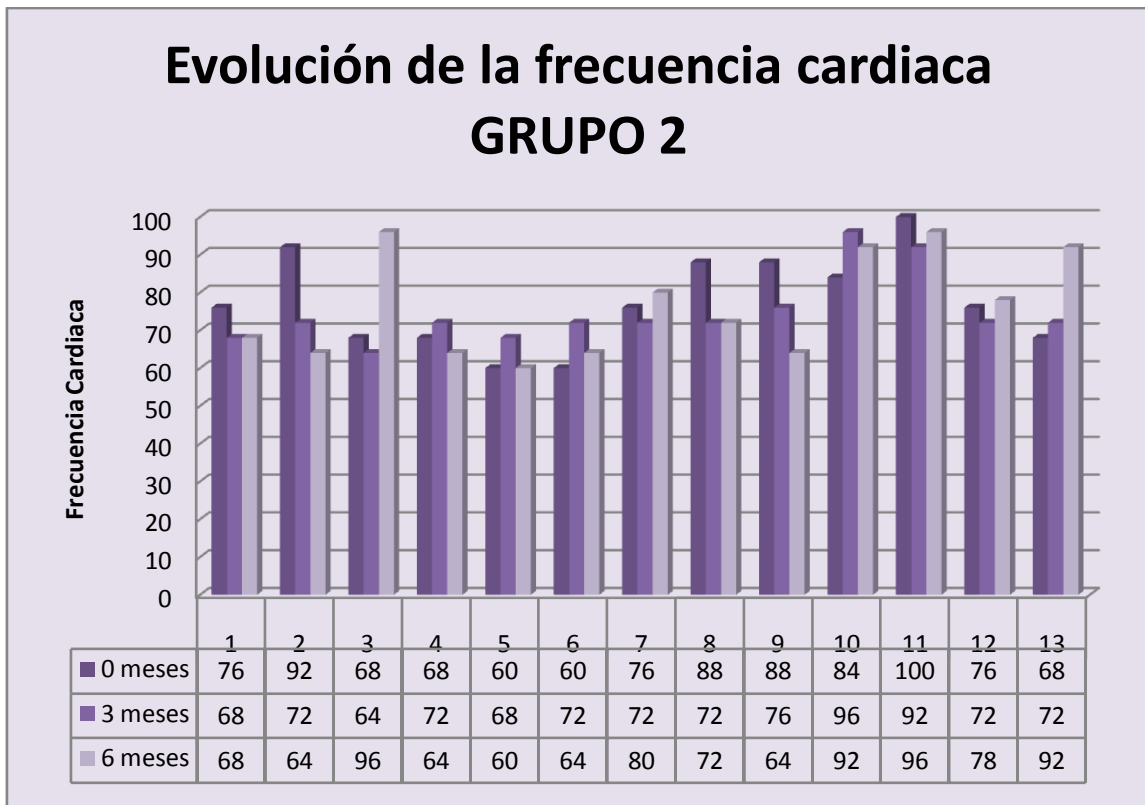


Figura 5.16 Evolución de la frecuencia cardiaca en los pacientes del grupo 2.

5.4. Análisis de los resultados radiológicos.

Para realizar el análisis de los valores obtenidos al analizar las resonancias realizadas a los pacientes, se construyó una base de datos en la que se reflejaron los resultados.

Los datos fueron clasificados en función del grupo al que habían sido asignados los pacientes, es decir, el grupo 1 estaba formado por los pacientes que habían recibido únicamente tratamiento farmacológico y el grupo 2 por aquellos que además recibieron oxigenoterapia hiperbárica.

Se realizó el análisis de los siguientes datos:

1. Grosor de la dermis y epidermis en T1 anatómica de alta resolución.
2. Análisis de valores de T2, T1, Densidad protónica estimada a partir del T2 y T1, calculados como se explica en el apartado 4.7 del Material y Métodos.
3. Valoración de imágenes potenciadas en difusión.

Todos los datos fueron obtenidos de las tres resonancias magnéticas realizadas a cada uno de los pacientes: la inicial (1ª RM) antes de iniciar el tratamiento, la segunda (2ª RM) a los tres meses del inicio del tratamiento y la tercera (3ª RM) a los seis meses, coincidiendo con el final del tratamiento.

A su vez, se relacionaron los parámetros mencionados anteriormente con los valores obtenidos de la valoración clínica del grado de toxicidad a nivel del tejido celular subcutáneo según la escala Lent-Soma, al inicio del tratamiento, a los tres y a los seis meses.

5.4.1. Grosor de la dermis y la epidermis.

La suma del grosor de la dermis y epidermis se intentó medir en la secuencia T1 anatómica de alta resolución, sin embargo, constatamos que el corto T2 de la dermis descrito por algunos autores (142), conlleva que incluso en secuencias con un Tiempo de eco muy corto como la empleada, exista muy poco contraste entre estas capas de la piel y el aire adyacente por la baja señal ruidosa de estos tejidos, aún empleando un Tiempo de eco tan corto como 5 ms. A esto se añade la dificultad de que a nivel del cuello, gran parte de la superficie de la piel presenta curvatura también en dirección supero-inferior. Al adquirir los cortes perpendiculares al cuello, nuestras

medidas no se verán afectadas por la curvatura radial de la piel, pero la curvatura en otros ejes, principalmente cráneo-caudal, llevará a que en muchas localizaciones las mediciones sean diagonales y no perpendiculares al eje de la piel, distorsionando los resultados obtenidos. Estos hechos descritos se incrementan sobremanera con los inevitables pequeños cambios en el ángulo de las adquisiciones de las diferentes resonancias de cada paciente, incrementándose los errores de medición. El conjunto de estos hechos nos llevó a concluir, que con la secuencia empleada, a pesar de su gran resolución, no era posible realizar medidas precisas del grosor de la piel (figura 5.17).

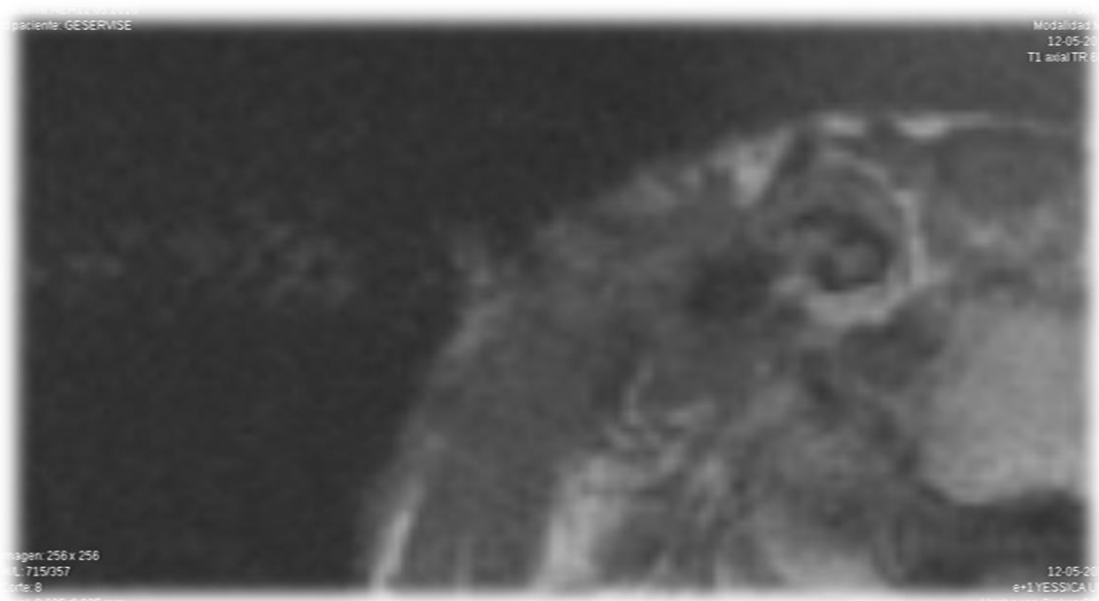


Figura 5.17 Imagen de resonancia magnética (T1 anatómico).

5.4.2. Medición de T2, T1, densidad protónica estimada del T2 y T1.

5.4.2.1. Asunción de normalidad de los valores de la muestra.

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra se determinó si los valores de la muestra tenían distribución normal. Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov observamos que en todos los casos el p-valor es mayor de 0,05 (tablas 5.22 y 5.23).

Grupo 1:

Tabla 5.22 Valores de DP T2, DP T1, T2 y T1 en los pacientes del grupo 1.

	1ª RM	2ª RM	3ª RM
DP T2	0,481	0,587	0,817
DP T1	0,654	0,985	0,272
T2	0,259	0,795	0,854
T1	0,824	0,454	0,617

Grupo 2:

Tabla 5.23 de DP T2, DP T1, T2 y T1 en los pacientes del grupo 2.

	1ª RM	2ª RM	3ª RM
DP T2	0,558	0,864	0,495
DP T1	0,570	0,988	0,839
T2	0,418	0,881	0,489
T1	0,071	0,616	0,535

Si tenemos en cuenta que la hipótesis nula (H_0) siempre es una hipótesis de igualdad o de homogeneidad, y la hipótesis alterna (H_1) es una hipótesis de diferencias, entonces, con este p-valor mayor de 0,05, aceptamos la hipótesis nula, es decir, aceptamos la hipótesis de homogeneidad, y

concluimos en que no hay diferencias entre la distribución de la variable analizada y la distribución normal, confirmándose la distribución normal de nuestros valores.

5.4.2.2. T2, T1, densidad protónica estimada del T2 y T1.

T2 y T1

A continuación se exponen los resultados obtenidos tras realizar la media y la desviación estándar de los valores obtenidos para T2 y T1 en los pacientes pertenecientes al grupo 1 (sólo fármacos) y grupo 2 (fármacos y oxígeno) en cada una de las resonancias realizadas (tabla 5.24).

Tabla 5.24 Valores de media y desviación estándar para T2 y T1 en ambos grupos de pacientes.

		1ª RM	2ª RM	3ª RM
T2	Grupo 1	94,24±38,23	100,01±29,84	87,66±18,11
	Grupo 2	100,23±31,25	101,42±32,99	106,57±34,13
T1	Grupo 1	322,09±98,18	331,18±109,79	328,58±102,98
	Grupo 2	321,35±126,16	303,50±102,99	338,28±115,85

Observando los valores de la media y la desviación estándar, llama la atención lo elevado de los valores de la desviación estándar en relación con las medias, lo que se traduce en una gran variabilidad de los datos.

Al valorar la evolución de los valores de T2 y de T1 mediante la prueba de Friedman comprobamos que no se observan diferencias significativas a lo largo del tiempo, obteniendo $p=0.86$ para T2 y $p=0.45$ para T1 en el análisis de todos los pacientes de forma global. En el análisis de cada grupo por separado tampoco conseguimos resultados significativos,

dado que los valores obtenidos para el grupo 1 fueron $p=0.53$ para T2 y $p=0.96$ para T1; y para el grupo 2 $p=0.82$ para T2 y $p=0.62$ para T1.

Analizando la evolución de T1 y de T2 en función del grupo al que pertenecían los pacientes mediante el análisis de varianzas con medidas repetidas se observó que tampoco existían diferencias significativas entre los dos grupos a lo largo del tiempo, ya que obtuvimos valores de $p=0.50$ para T2 y $p=0.72$ para T1.

DENSIDAD PROTÓNICA ESTIMADA DEL T2 Y T1

De la misma manera se exponen los valores de la media y la desviación estándar para la densidad protónica estimada a partir del T2 y en T1 en los pacientes pertenecientes al grupo 1 (sólo fármacos) y grupo 2 (fármacos y oxígeno) en cada una de las resonancias realizadas (tabla 5.25).

Tabla 5.25 Valores de media y desviación estándar para DP T2 y DP T1 en ambos grupos de pacientes.

		1ª RM	2ª RM	3ª RM
DP T2	Grupo 1	421,43±244,32	472,84±201,78	548,62±192,49
	Grupo 2	554,53±352,23	623,01±298,38	647,88±260,66
DP T1	Grupo 1	335,04±192,30	424,33±183,24	478,46±192,83
	Grupo 2	468,55±185,68	540,25±144,35	614,24±175,72

Analizadas las medias de los valores calculados de DP T1 y DP T2 de cada grupo, se constata un incremento progresivo en el tiempo de las medias tanto del DP T1 como del DP T2 para cada uno grupos de pacientes.

Se comprobó que los valores calculados de la densidad protónica en los pacientes han ido en aumento a lo largo del tiempo de tratamiento al analizar los dos grupos (26 pacientes) de forma conjunta.

Dado que el proceso de fibrosis origina la sustitución del parénquima por una matriz compuesta principalmente por colágeno, podríamos deducir que un mayor grado de fibrosis originaría una menor concentración de agua en los tejidos, al reducirse tanto el contenido de agua intracelular por muerte de las células parenquimatosas como por sustitución de la matriz extracelular normal por otra más densa y con menor contenido en agua. Esto podría explicar los resultados obtenidos de la estimación de la densidad protónica en los tejidos fibróticos. Una mejoría de la fibrosis vendría dada por la sustitución de parte de la matriz extracelular por tejido graso ó nuevo parénquima, ambos con mayor concentración de hidrógeno, dando lugar a esperables aumentos de señal. Los resultados que hemos obtenido se corresponderían entonces con una mejoría clínica de la fibrosis de los pacientes en el análisis global, es decir, sin tener en cuenta el grupo al que pertenece cada uno de ellos.

Al igual que en el análisis de los valores de T1 y T2, también obtenemos una desviación estándar alta.

Utilizando la prueba de Friedman para la comparación de muestras relacionadas, se valoró la evolución de la densidad protónica en T2 y la densidad protónica en T1 en las tres resonancias del conjunto de los pacientes, observando que existen diferencias significativas en ambas (tabla 5.26):

Tabla 5.26 Valor de p en la evolución a lo largo del tiempo de DP T2 y DP T1 de todos los pacientes.

	P
DP T2	0,016
DP T1	0,001

Si representamos de forma gráfica la evolución de la DP T2 obtenemos una imagen como la que se muestra a continuación donde se observa el aumento progresivo de los valores a lo largo del tiempo de tratamiento (figura 5.18).

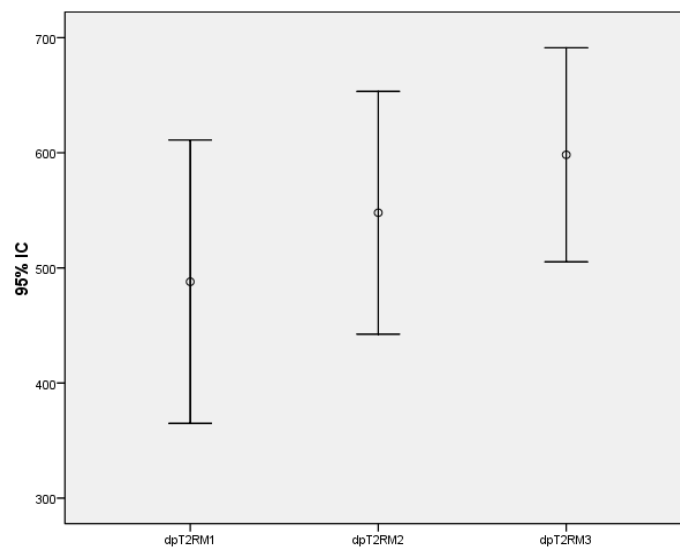


Figura 5.18. Representación gráfica de la evolución de DP T2 a lo largo del tiempo.

De igual manera apreciamos que la evolución de la DP T1, es similar, incrementándose los valores de DP T1 a los tres meses del inicio del tratamiento y haciéndolo nuevamente en el control a los seis meses.

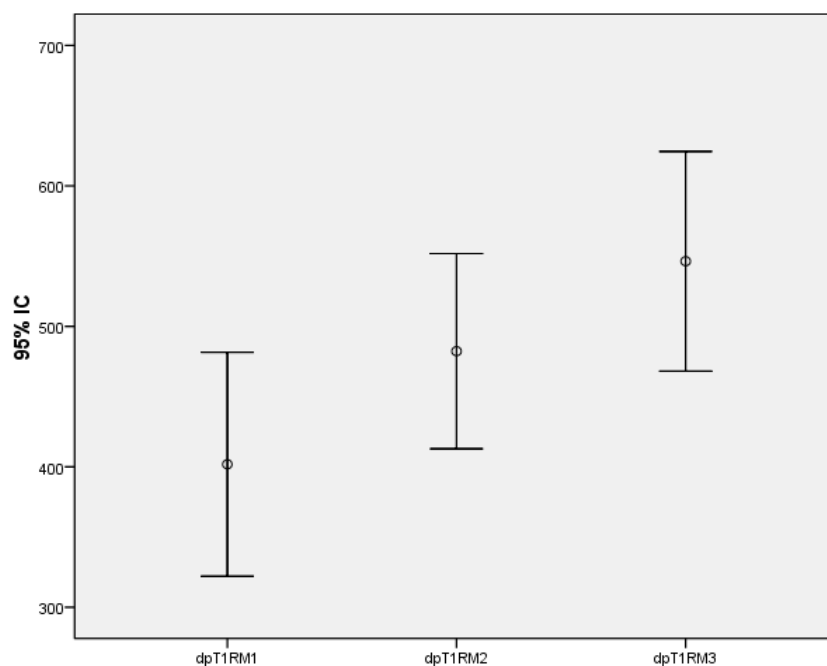


Figura 5.19. Representación gráfica de la evolución de DP T1 a lo largo del tiempo.

Mediante la prueba de Friedman se valoró además la existencia de diferencias significativas entre los valores de DP T2 y DP T1 en las adquisiciones sucesivas a lo largo del tiempo de manera individual para cada grupo, encontrando sólo diferencias significativas en la evolución de los valores de la densidad protónica estimada del T1 tanto para el grupo sin oxígeno como con oxígeno ($p < 0.001$ para el grupo 1 y $p = 0.004$ para el grupo 2). Sin embargo, para los valores de DP estimados del T2 no se encontraron diferencias significativas en la evolución temporal en ninguno de los grupos.

Si comparamos la evolución temporal de los valores estimados de densidad protónica entre ambos grupos, empleando el análisis de varianza con medidas repetidas, se observa que no existen diferencias significativas en la evolución temporal de estos valores entre los dos grupos, obteniéndose una significación de $p = 0.74$ para el tiempo DP T2 y $p = 0.90$ para el tiempo DP T1.

A continuación se analizó la evolución del valor de la densidad protónica estimada del T2 en el conjunto de pacientes, comparando los valores obtenidos en la primera resonancia (realizada al inicio del estudio), la segunda resonancia (correspondiente con los tres meses) y la tercera y última (que coincide con el final de dicho tratamiento).

Para realizar el análisis de la evolución de la densidad protónica en T2 a lo largo del tiempo se utilizó la prueba de rango de Wilcoxon, con la que se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 5.27):

Tabla 5.27 Valor de p en DP T2 entre las diferentes resonancias.

DP T2	1ª RM-2ª RM	1ª RM- 3ª RM	2ª RM- 3ª RM
p	0,062	0,003	0,248

Con todo esto deducimos que existen diferencias significativas entre la primera y la tercera resonancia magnética, y no existen diferencias significativas al contrastar la primera con la segunda resonancia o la segunda con la tercera.

De la misma forma se valoró la evolución de la DP T1 a lo largo del tiempo aplicando también la prueba de rango de Wilcoxon.

Los valores se muestran en la siguiente tabla (tabla 5.28):

Tabla 5.28 Valor de p DP T1 entre las diferentes resonancias.

DP T1	1ª RM-2ª RM	1ª RM- 3ª RM	2ª RM- 3ª RM
p	0,005	0,000	0,016

Se demostró la existencia de diferencias significativas en todos los casos, al comparar los valores obtenidos entre:

- la 1ª RM y la 2ª RM.
- la 2ª RM y la 3ª RM.
- Y especialmente entre la 1ª RM y la 3ª RM.

5.4.2.3. Análisis de la correlación clínico-radiológica de los resultados.

DP T1 / DP T2 vs grado de toxicidad (escala Lent- Soma)

Los valores de los grados de toxicidad clínica según la escala Lent-Soma que presentaron los pacientes fueron analizados asociándolos al valor obtenido de densidad protónica en cada una de las resonancias realizadas.

La asociación entre variables ordinales se estimó con la prueba de Spearman, donde se compararon los resultados obtenidos para DP T1 y DP T2 con los grados de toxicidad que presentaban los pacientes.

Tras analizar los resultados mediante la prueba de correlación de Spearman se comprobó que no existía significación estadística al relacionar los valores de DP T2 y DP T1 con el grado de fibrosis clínica.

Relación entre DP T1 y DP T2 con la toxicidad en tejido celular subcutáneo (tabla 5.29): **Tabla 5.29** Relación entre los valores de DP T2 y DP T1 y el grado de toxicidad a los 0, 3 y 6 meses.

Correlación	DP T2	DP T1
Toxicidad 0 meses	0,35	0,25
Toxicidad 3 meses	0,33	0,43
Toxicidad 6 meses	0,29	0,29

T1 y T2 vs grado de toxicidad (escala Lent- Soma)

Los valores de T1 y T2 de cada una de las resonancias fueron comparados con el grado de toxicidad aportado clínicamente, analizando la correlación entre dichos valores y los grados de toxicidad clínica de la fibrosis de tejido celular subcutáneo según la escala Lent-Soma.

Al realizar la prueba de correlación de Spearman únicamente se observó correlación entre el valor de T1 de la primera resonancia con el grado de toxicidad clínica en el momento inicial ($\rho = 0,42$; $p = 0,016$). En el resto de correlaciones no se evidenciaron resultados significativos (tabla 5.30).

Por tanto, tan solo existe relación entre los valores obtenidos mediante resonancia magnética y el grado de toxicidad clínica mediante la escala Lent-Soma en el análisis de correlación mediante la prueba de Spearman entre el valor de T1 y el grado de toxicidad en el momento del inicio del tratamiento.

Tabla 5.30 Relación entre los valores de T2 y T1 y el grado de toxicidad a los 0, 3 y 6 meses.

Correlación	T2	T1
Toxicidad 0 meses	0,22	0,016
Toxicidad 3 meses	0,137	0,35
Toxicidad 6 meses	0,44	0,33

Hemos comprobado por tanto que tan solo existe relación entre los valores obtenidos mediante resonancia magnética y el grado de toxicidad

clínica mediante la escala Lent-Soma en el análisis de correlación mediante la prueba de Spearman entre el valor de T1 y el grado de toxicidad en el momento del inicio del tratamiento.

5.4.3. Valoración de las imágenes potenciadas en difusión.

Las imágenes potenciadas en difusión fueron adquiridas con la intención de valorar cambios en la difusión de agua en los tejidos fibróticos sometidos a tratamiento, como ya ha sido aplicado a la fibrosis hepática, pero se constató la ausencia de contraste en difusión entre las partes blandas del tejido celular subcutáneo, posiblemente en relación con el bajo contenido en agua de los mismos (tejido graso y fibrosis). Además, dada la compleja anatomía del cuello, al emplear secuencias epiplanares típicas de la difusión, existía cierto grado de artefacto que complicaba la obtención de resultados fiables.

6. DISCUSIÓN.

Proyecto de investigación.

Esta tesis forma parte de un proyecto de investigación con dotación económica por parte del Ministerio y de la Dirección General de Farmacia. El proyecto de investigación titulado “Tratamiento de la fibrosis inducida por radioterapia en tumores de vías aerodigestivas superiores mediante la combinación de pentoxifilina-tocoferol y oxigenoterapia hiperbárica”, con código de protocolo ORT-OXI-2009 y Número EUDRACT 2009-017363-42 (126) ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Canarias. Este comité con fecha de 3 de diciembre de 2009 aceptó la realización del ensayo, considerando que se cumplían los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollaban y por tanto era pertinente su puesta en marcha. Además de cumplir los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, se consideraban justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

Creemos por tanto que se han tomado todas las precauciones éticas y legales en relación con la puesta en marcha y desarrollo del ensayo.

Pacientes excluidos.

Lo primero que llama la atención al analizar los resultados es la cantidad de pacientes excluidos del mismo. Un total de 11 pacientes de los 37 han sido excluidos por las siguientes causas: dos presentaron intolerancia al tratamiento farmacológico, un paciente fue diagnosticado de recidiva de la enfermedad, dos pacientes presentaron un nuevo tumor diferente al que tenían diagnosticado al inicio y seis pacientes abandonaron el estudio de

manera voluntaria. El número total de excluidos se corresponde con el 29% del tamaño de la muestra lo que consideramos un número elevado de exclusiones y desde luego mucho más alto del que se había previsto en el protocolo.

Analizando las razones de la exclusión vemos que tres de los pacientes fueron excluidos por causa tumoral, (uno por recidiva de una neoplasia de suelo de boca y otros dos por nuevos diagnósticos de neoplasia de recto y de esófago respectivamente). Respecto al paciente que ha presentado recidiva de su enfermedad durante el tratamiento, podríamos considerarlo normal, dada la frecuencia de recidivas en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (127).

Aunque la incidencia actual de las recidivas tumorales parece haber disminuido ligeramente, su aparición sigue siendo frecuente y es la principal causa de mortalidad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado (11) (128) y por tanto no debe sorprendernos que una de las recidivas coincidiera precisamente con la inclusión en el ensayo.

En lo que se refiere a los nuevos diagnósticos de enfermedades oncológicas, nos encontramos ante dos casos. El primero de ellos, un paciente diagnosticado de una neoplasia de amígdala fue excluido tras el diagnóstico de cáncer de esófago y el segundo, diagnosticado previamente de neoplasia de seno piriforme, presentó una neoplasia de recto. Los segundos tumores primarios, tal y como se describe en la literatura actual, llegan a ser muy frecuentes, hasta un 16 % de la incidencia total de cáncer, según datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) (129) (130) (131).

Dado que han sido tres los pacientes excluidos de nuestro estudio debido a la aparición de nuevos tumores, hemos analizado la posibilidad de que existiera alguna relación entre la oxigenoterapia hiperbárica y los nuevos diagnósticos de enfermedades oncológicas. Para ello hemos tenido en cuenta el grupo al que pertenecían cada uno de ellos, observando que dos

pertenecían al grupo que sólo recibió tratamiento farmacológico y uno al grupo del oxígeno. Los nuevos diagnósticos de los pacientes pertenecientes al primer grupo tuvieron lugar al mes y a los tres meses respectivamente de haberse incorporado al ensayo. El tercer paciente, asignado al segundo grupo, fue diagnosticado de una neoplasia de esófago a las dos semanas de haber comenzado el tratamiento con los fármacos y sin haber iniciado aún la oxigenoterapia hiperbárica. Con todo esto constatamos que los nuevos diagnósticos han aparecido en pacientes que no habían recibido tratamiento con oxígeno y por tanto, debemos atribuirlos al azar y no a la oxigenoterapia hiperbárica.

Respecto al número de pacientes que ha abandonado el estudio por reacciones adversas al tratamiento farmacológico, encontramos un total de dos pacientes (correspondiente con el 5.4% del total). Hemos de destacar que esta cifra de pacientes excluidos por reacción adversa a los fármacos supera lo descrito por Delanian (1). Los síntomas que presentaron nuestros pacientes consistieron en náuseas, vómitos, diarreas y malestar general, tras conocer la presencia de efectos secundarios de estos pacientes se interrumpió el tratamiento farmacológico durante una semana y se volvieron a reintroducir los fármacos evidenciando que los efectos secundarios, tras desaparecer momentáneamente volvían a aparecer, por lo que no nos queda duda sobre la relación entre la toma de los fármacos y la aparición de los efectos secundarios, que motivaron la exclusión de estos pacientes del estudio. Los dos pacientes habían sido asignados al grupo dos (fármacos y oxígeno), y la exclusión del estudio tuvo lugar tras la primera y segunda semana respectivamente de haber iniciado el tratamiento farmacológico, momento en el que aún no habían iniciado el tratamiento con oxígeno. Según Delanian la tolerancia al tratamiento con pentoxifilina y vitamina E había sido satisfactoria, no siendo necesario interrumpir el tratamiento por efectos adversos en ninguno de sus pacientes. Cabe destacar que en su estudio relata un total de 14 de 44 pacientes (32%) que

presentaron malestar durante las primeras semanas de tratamiento, incluyendo sofocos, náuseas, epigastralgia, astenia, dolor de cabeza y vértigo, con la diferencia que estos pacientes permanecieron en el estudio después de una reducción transitoria de las dosis de los fármacos y en algunos casos tratamiento sintomático con Omeprazol (1). Lamentablemente esto no ocurrió en nuestros pacientes, por lo que nos vimos obligados a excluirlos del estudio.

El mayor número de abandonos (6 pacientes, tres de ellos pertenecientes al grupo 1 y tres al grupo 2) fue por iniciativa personal, todos ellos en el periodo de tiempo comprendido entre el primer y segundo mes de tratamiento tras haberse realizado la primera resonancia magnética. Este alto número que corresponde al 16 % de los pacientes incluidos, es a priori sorprendente pero lo justificamos considerando lo engorroso del seguimiento para el paciente, teniendo en cuenta la duración de la prueba de imagen y que dada la edad de los mismos, muchos de ellos dependían de familiares para su traslado.

Naturalmente tras el abandono, se interrogó a los pacientes para conocer sus motivaciones y la respuesta recibida habitualmente estaba en relación con el seguimiento por resonancia. Se quejaban de que la exploración era muy larga y les producía demasiadas molestias.

Sabemos que la resonancia magnética es un procedimiento diagnóstico que en ocasiones produce rechazo debido a la aparición de claustrofobia, que está reconocida como un problema relativamente común, afectando entre el 1 % y el 15% de todos los pacientes que acuden a dicha prueba (132).

Hay que destacar también el hecho de que cada uno de estos pacientes fue diagnosticado de un carcinoma de vías aerodigestivas superiores para lo que recibieron tratamientos agresivos como son la radioterapia o la quimioterapia, por lo que los síntomas de fibrosis podrían

ser considerados de menor relevancia y haber influido en el abandono del estudio.

Destacamos también el hecho de que todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo 2, los que recibieron el tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica, finalizaron las 25 sesiones pautadas sin ningún tipo de complicaciones, por lo que podemos afirmar que el tratamiento en la cámara hiperbárica no se incluye como causa de interrupción del tratamiento y abandono del estudio en nuestros pacientes.

Efectos secundarios.

Los 26 pacientes que permanecieron con el tratamiento hasta el final (13 de ellos pertenecientes al grupo del tratamiento farmacológico y 13 al grupo que además recibió oxigenoterapia hiperbárica) no presentaron efectos secundarios en el análisis global ni por grupos.

Salvo los dos pacientes excluidos por reacción adversa a los fármacos ninguno de los demás presentó efectos secundarios al tratamiento farmacológico o con oxigenoterapia hiperbárica. Por tanto, podemos considerar que el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes y en particular que no se produjo absolutamente ningún efecto secundario que pudiera ser achacado a la oxigenoterapia hiperbárica (131) (145) (146).

Al analizar la evolución del peso de los pacientes, de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial se comprobó que no hubo cambios significativos al comparar los valores del inicio y tras finalizar el tratamiento.

Valoración subjetiva del paciente y pliegue cutáneo en la medida de la fibrosis.

Uno de los métodos que se utilizaron para valorar la mejoría de la fibrosis subcutánea tras el tratamiento fue el análisis de la valoración

subjetiva aportada por los pacientes mediante la escala visual analógica (EVA), donde se observó que todos los pacientes afirmaban encontrarse mejor, salvo dos de ellos, pertenecientes al grupo que sólo recibió fármacos, que refirieron encontrarse igual. Esta escala se considera una forma válida para medir el dolor tal y como describe John Gallagher en su publicación del año 2002 (122).

Cabe destacar además que los pacientes pertenecientes al grupo 2 (fármacos y oxígeno) fueron los que presentaron mayor mejoría subjetiva de los síntomas respecto al grupo 1 (sólo fármacos). Sin embargo, esto podría estar motivado por el efecto placebo originado en la cámara hiperbárica. Debemos considerar que es un tratamiento realizado de manera conjunta con varios pacientes que se veían diariamente por lo que este resultado podría ser fruto del buen ambiente entre pacientes, enfermeros y médicos responsables de la cámara. Siendo importante, creemos que este dato debería tomarse con precaución ya que podría no corresponderse con una verdadera mejoría de la fibrosis.

Otro de los métodos utilizados para valorar la evolución de los pacientes de manera objetiva fue la medición del pliegue cutáneo. Los resultados obtenidos tras realizar el análisis de estos valores no fueron congruentes. Consideramos que estos cambios por otra parte inexplicables, se deben a cuestiones metodológicas en el momento de la toma del pliegue. En efecto, dado que en cada una de las ocasiones la localización de la medida del pliegue variaba pues no estaba previsto método alguno para objetivarla, y a su vez el grosor del pellizco del pliegue no era el mismo, no debe extrañarnos el fracaso de este método. Tampoco las pautas de medición fueron correctamente establecidas en el primer momento y conforme se iban midiendo los pacientes nos íbamos dando cuenta de la inutilidad de este procedimiento que solo mantuvimos por seguir fieles al protocolo previsto.

Consideramos que la medición del pliegue cutáneo en las condiciones en las que lo habíamos establecido en nuestro protocolo no resultan útiles para valorar la evolución de la fibrosis.

Resonancia magnética.

En cuanto a la resonancia magnética, tras analizar los valores resultantes de las múltiples medidas, observamos que algunos de los datos obtenidos eran los que esperábamos encontrar, como el aumento de los valores estimados para la densidad protónica medida en T1 y T2 a lo largo del tiempo. Sin embargo, los valores obtenidos de la evolución de T1 y T2 no han sido los esperados.

Se trata de resultados preliminares y no descartamos la posibilidad de ampliar el número de pacientes de la muestra y el tiempo de tratamiento para contrastar nuestros resultados con lo que se ha documentado en la literatura actual (133) (134) (135) (136) (137).

Nuestros resultados pueden ser consecuencia de una metodología deficiente en la realización y análisis de la resonancia magnética, que podría perfeccionarse de manera progresiva, pues cabe destacar el hecho de que el radiólogo que ha valorado las resonancias se ha intentado que fuera “ciego” respecto a los pacientes analizados durante todo el ensayo, lo que nos ha impedido profundizar más en el estudio. Por ejemplo el análisis de la prueba de imagen con resonancias de alta resolución T1 no ha tenido en cuenta la dosis ni localización exacta de los campos de radiación a nivel del cuello a la hora de identificar los ROIs. Se consideró que esto supondría un aporte de datos relevantes al radiólogo especialista en Resonancia Magnética que afectaría a la metodología proyectada y que podrían tener influencia en los resultados finales.

Por otra parte, uno de los grandes inconvenientes en este estudio ha sido la duración de la prueba de imagen, que además de motivar

el abandono del mismo, también ha sido la causa de la dificultad de adquisición de los datos. Nos referimos a aquellos pacientes que por motivos que se comprenden bien, no han permanecido totalmente inmobilizados durante la realización de la prueba. El movimiento de los mismos ha producido retrasos y alargamientos de la exploración y ha hecho que surjan artefactos en la imagen que han dificultado en varias ocasiones la colocación de los ROIs que posteriormente serían analizados.

La mayor sorpresa nos la ha producido la muy escasa correlación clínico radiológica que hemos obtenido, dado que esperábamos que la resonancia magnética confirmara lo objetivado clínicamente. Con esto deducimos que o bien la resonancia no es la exploración más adecuada para valorar la evolución de la fibrosis, o las secuencias empleadas por nosotros no han sido las más adecuadas. Aunque diversos autores han descrito alteraciones con secuencias parecidas a las que hemos utilizado nosotros, otros estudios (138) tampoco objetivaron una correcta correlación clínico-radiológica en los resultados.

Resultados clínicos. Escala Lent-Soma.

La evolución de los pacientes fue valorada mediante la utilización de la escala Lent-Soma, publicada en 1995 por la RTOG. Esta escala muy utilizada, ha demostrado ser eficiente para valorar el grado de toxicidad a nivel del cuello después de haber recibido tratamiento con radiación. Mediante esta escala se valoró la evolución del grado de toxicidad a nivel de piel, membrana mucosa, laringe, glándula salival y tejido celular subcutáneo, aportando un valor que oscilaba entre los grados 0 y 5 (siendo grado 0 la ausencia de toxicidad y grado 5 la mayor toxicidad posible, es decir la muerte celular). Esta valoración fue realizada por la misma persona en las tres ocasiones, previo al inicio del tratamiento, a los tres meses y a los

seis meses, y en cada estimación se mantuvo la misma sistemática para intentar que la evaluación fuese lo más exacta posible.

Al valorar la evolución del grado de toxicidad a nivel de piel, mucosa oral y laringe no se evidenciaron cambios significativos a lo largo del tiempo de manera global, ni en el análisis por grupos. Este resultado no nos sorprendió pues coincide con lo descrito por muchos autores.

En lo que se refiere a la valoración del grado de toxicidad a nivel de glándula salival, se observó que siete pacientes se encontraban mejor (cuatro del grupo del oxígeno y tres del grupo que sólo recibió tratamiento farmacológico), encontrándose el resto sin cambios respecto al inicio. Tras el análisis estadístico no se objetivaron resultados significativos.

Los cambios que más relevancia han tenido son los observados a nivel del tejido celular subcutáneo a través de la valoración del grado de toxicidad según la escala Lent-Soma. Se observó que en la evaluación de los tres meses, siete pacientes (un paciente del grupo 1 y seis del grupo 2) habían disminuido su grado de toxicidad. El resto de pacientes, un total de diecinueve, mantenían el mismo grado (doce del grupo 1 y siete del grupo 2). Tras el análisis estadístico se demuestra ($p= 0.001$) que el tratamiento combinado es significativamente mejor. Consideramos relevante el hecho de que en solo 3 meses, casi la mitad de los pacientes que recibieron oxigenoterapia hiperbárica junto con los fármacos hayan mejorado su fibrosis subcutánea en la escala Lent-Soma.

En la valoración realizada a los 6 meses se comprobó que 14 pacientes presentaron mejoría y 12 permanecían igual. Analizados por grupos observamos que 4 de los 13 pacientes (31%) del grupo 1 habían disminuido en un grado su toxicidad mientras que en el grupo de tratamiento combinado 10 de los 13 pacientes (77%) habían mejorado. De nuevo el análisis estadístico demuestra diferencias significativas ($p=0.047$) a favor del grupo que había recibido tratamiento con oxígeno

La mejoría del 31% de pacientes del grupo de tratamiento farmacológico es equiparable a lo encontrado por Delanian que a los seis meses encuentra cifras de mejoría muy similares. Entendemos por tanto que los datos obtenidos en el grupo de control son comparables con los publicados en la literatura actual (33) (1) (88) (72) (90).

Debemos destacar que un 77% de los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento combinado presentaron mejoría a los 6 meses y que al compararlos con los pacientes que sólo recibieron tratamiento farmacológico existen diferencias significativas.

Con estos datos podemos afirmar que el tratamiento combinado ha resultado más eficaz para mejorar clínicamente la fibrosis a nivel del tejido celular subcutáneo en los pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia a nivel de cabeza y cuello tanto a los 3 como a los 6 meses de seguimiento.

Entendemos relevante el hecho de que la combinación de los fármacos (pentoxifilina y vitamina E) y la oxigenoterapia hiperbárica haya sido favorable, puesto que, si bien, en la literatura actual existen estudios que demuestran la utilidad de los fármacos, la eficacia de la combinación de ambos tratamientos nunca había sido descrita con anterioridad.

El hecho de que los estudios de resonancia practicados a los pacientes no hayan resultado adecuados para la valoración objetiva de la evolución de la fibrosis puede restar garantías a lo que estamos afirmando. Para futuras investigaciones podríamos valorar la posibilidad de utilizar otros métodos de medida de la fibrosis, ya sea mediante resonancia magnética con otra metodología o a través de otras medidas.

Para cuestionar nuestros resultados podríamos tener en cuenta que todas las valoraciones del grado de fibrosis han sido aportadas por el mismo observador, que sabía el grupo al que pertenece cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Además existe un componente subjetivo del paciente

en la valoración de los diferentes apartados que se cuestionan. Nos referimos por ejemplo a la presencia de dolor o tirantez a nivel del cuello.

Sin embargo en ese caso tendríamos que dudar del propio valor de la escala Lent-Soma para valorar la fibrosis subcutánea lo cual no parece muy razonable al ser un procedimiento utilizado de manera tan generalizada en Oncología Radioterápica.

Además el hecho de que la mejoría observada en el grupo de solo fármacos coincida con lo publicado en la literatura, refuerza la idea de que los mejores resultados conseguidos con el tratamiento combinado responden a la realidad.

Consideramos por tanto que la integración de ambos tratamientos (fármacos y oxigenoterapia hiperbárica) trae consigo una mejora de los resultados clínicos y deberíamos considerar esta arma terapéutica como parte del tratamiento de los pacientes con fibrosis subcutánea post radioterapia que lo precisen y con ello contribuir a la mejora de su calidad de vida.

7. CONCLUSIONES.

1. El tratamiento con Pentoxifilina y Tocoferol combinado o no con oxigenoterapia hiperbárica es generalmente bien tolerado.
2. La metodología utilizada en nuestro ensayo, sobre todo en relación con la resonancia magnética, es tediosa para los pacientes, lo que ha producido bastantes exclusiones por decisión personal.
3. Se confirma que el tratamiento durante seis meses con Pentoxifilina y Vitamina E es útil para mejorar la fibrosis subcutánea en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de vías aerodigestivas superiores.
4. La adición de oxigenoterapia hiperbárica mejora significativamente los resultados del tratamiento farmacológico en la fibrosis subcutánea a los 3 y 6 meses. La eficacia de la combinación de estos tratamientos no había sido descrita hasta ahora.
5. No se encuentra mejoría clínica significativa sobre los efectos secundarios de la radioterapia en piel, mucosa oral y laringe. Algunos pacientes relataron mejoría de la xerostomía tras el tratamiento.
6. La mayoría de pacientes del grupo de tratamiento farmacológico exclusivo y la totalidad de los de tratamiento combinado señala mejoría de los síntomas relacionados con la fibrosis en la Escala Visual Analógica a los seis meses.
7. La resonancia magnética con las secuencias utilizadas en el ensayo no ha demostrado buena correlación clínico-radiológica para la fibrosis subcutánea.
8. La densidad protónica estimada en T2 y en T1 muestra un incremento significativo a lo largo del tiempo en el análisis global, lo que puede corresponderse con cambios en los tejidos fibróticos. La resonancia magnética sería capaz de detectar la fibrosis del tejido celular subcutáneo, pero su cuantificación demuestra una excesiva variación entre pacientes.

8. ENTIDAD FINANCIADORA:

ESTE TRABAJO HA SIDO FINANCIADO CON UNA AYUDA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE DE LA SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD DEL MISNISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD.

NÚMERO DE REFERENCIA: EC10-242.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Delanian S, Porcher R, Rudant J, Lefaix J. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifiline and tocopherol in patients with superficial radiation induced fibrosis. *Journal Clinical Oncology*. 2005 December; 23(34).
- (2) López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B. Situación del cáncer en España. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Online].; 1975-2006 [cited 2012. Available from: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>.
- (3) Ruiz Alonso A, Rivero Suárez J, Peña Alonso A, Pinar Sedeño B, Hernández Martín M, Lara Jimenez P. *Biocancer Research Journal* ISSN. [Online].; 2004. Available from: <http://www.biocancer.com/journal/210/cancer-de-cabeza-y-cuello>.
- (4) Bailet J, Mark R, Abemayor E, Lee S, Tran L, Juillard G, et al. Nasopharyngeal carcinoma: treatment results with primary radiation therapy. *Laryngoscope*. 1992 Sep; 102(9): p. 965-72.
- (5) Wallner P, Hanks G, Kramer S, McLean C. Patterns of Care Study. Analysis of outcome survey data-anterior two-thirds of tongue and floor of mouth. *Am J Clin Oncol*. 1986 Feb; 9(1): p. 50-7.
- (6) Takagi M, Kayano T, Yamamoto H, Shibuya H, Hoshina M, Shioda S, et al. Causes of oral tongue cancer treatment failures. Analysis of autopsy cases. *Cancer*. 1992 Mar; 69(5): p. 1081-7.
- (7) Adelstein D. Oropharyngeal cancer: the role of chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2003. Feb; 4(1): p. 3-13.
- (8) Forastiere A, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(24): p. 2065-6.
- (9) Yilmaz T, Hosal S, Gedikoglu G, Turan E, Ayas K. Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. *Laryngoscope*. 1998 May; 108(5): p. 764-8.
- (10) Reddy S, Mohideen N, Marks J. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol*. 1998 May; 47(2): p. 161-6.

- (11) Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001. Jun; 111(6): p. 1079-87.
- (12) Leon X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999 May; 21(3): p. 204-10.
- (13) Spiro R, Thaler H, Hicks W, Kher U, Huvos A, Strong E. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg*. 1991 Oct; 162(4): p. 330-6.
- (14) Parsons J, Mendelhall W, Stringer S, Cassini N, Million R. Management of minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jun; 35(3): p. 443-54.
- (15) Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. In.: Wiley-Blackwell; 2009.
- (16) Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2001; 52: p. 201-5.
- (17) Número de pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello. Registro de Tumores. Santa Cruz de Tenerife. Hospital Universitario de Canarias. 2012..
- (18) Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 Feb; 8(2): p. 219-26.
- (19) Hirota S, Tsujino K, Oshitani T, Hishikawa Y, Takada Y, Kono M, et al. Subcutaneous fibrosis after whole neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(4): p. 937-43.
- (20) Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev*. 2003 Feb; 29(1): p. 21-30.
- (21) Creak AL, Harrington K, Nutting C. Treatment of recurrent head and neck cancer: Re-irradiation or chemotherapy? *Clinical Oncology*. 2005 17;; p. 138-147.
- (22) Stubblefield MD. Radiation Fibrosis Syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011 Nov; 3: p. 1041-54.
- (23) Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem*. 2009; 16(2): p.

- 130-43.
- (24) Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*. 2003 Sept; 4: p. 529-36.
- (25) Lederman MV, Faria SL, Malzyner A, Vizeu DM. Time, dose and fractionation factor as an indicator of fibrosis of the abdominopelvic subcutaneous tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 Aug; 8(8): p. 1447-8.
- (26) Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1996 Aug; 40(2): p. 101-9.
- (27) Delanian S, Lefaix J. Current Management for late normal tissue injury: radiation induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol*. 2007 Apr; 17(2): p. 99-107.
- (28) Bentzen SM, Dörr W, Anscher MS, Denham JW, Hauer-Jensen M, Marks LB, et al. Normal tissue effects: reporting and analysis. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Julio; 3(3): p. 189-202.
- (29) Delanian S, Martin M, Bravard A, Luccioni C, Lefaix J. In vitro modulation by liposomal superoxide dismutase of the fibroblast phenotype in human skin with chronic radiotherapy damage. *Radiother Oncol*. 2001 Mar; 58(3): p. 325-31.
- (30) Delattre J, Rosenblum M, Thaler H, Mandell L, Shapiro W, Posner J. A model of radiation myelopathy in the rat. Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. *Brain*. 1988 Dec; 6: p. 1319-36.
- (31) Romero Fernández J. Bases biológicas de la toxicidad en tejidos sanos de la combinación radioquimioterapia. *Oncología*. 2005; 28(2): p. 53-5.
- (32) Crozier E, Sumer BD. Head and neck cancer. *Med Clin North Am*. 2010 Sep; 94(5): p. 1031-46.
- (33) de las Heras González M. Mecanismos generales de interacción entre la radioterapia y la quimioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. IX Congreso SEOM.
- (34) Delanian S, Martin M, Housset M. Iatrogenic fibrosis in cancerology (1): descriptive and physiopathological aspects. *Bull Cancer*. 1993 Mar; 80(3): p. 192-201.
- (35) Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology: a

- systematic review. *Oral Oncol.* 2004 Oct; 40(9): p. 879-89.
- (36) Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. .
- (37) Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. Late effects toxicity scoring: the soma scale. *Int J Radiation Oncology biol Phys.* 1995; 31(5): p. 1043-7.
- (38) Samper Ots PM, Pérez-Escutia MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología.* 2005; 28(2): p. 71-7.
- (39) Chiao T, Lee A. Role of pentoxifylline and vitamin in attenuation of radiation induced fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar; 39(3): p. 516-22.
- (40) Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jul; 13(3): p. 176-81.
- (41) Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol.* 1999 Oct; 17(10): p. 3283-90.
- (42) Gothard L, Cornes P, Brooker S, Earl J, Glees J, Hall E, et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005 Jun; 75(3): p. 334-41.
- (43) Westbury CB, Yarnold JR. Radiation Fibrosis - Current Clinical and Therapeutic Perspectives. *Clin Oncol.* 2012 May.
- (44) Peña Sanchez C. *Oncología (Barcelona)*. Toxicidad en el área ORL. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. [Online].; 2005 [cited 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S0378-48352005000200004>.
- (45) Bentzen SM, Thames HD, Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiother Oncol.* 1989; 15: p. 267-274.
- (46) Bentzen SM, Overgaard M. Clinical radiobiology and normal-tissue morbidity after breast cancer treatment. *Adv Radiat Biol.* 1994; 18: p. 25-51.
- (47) Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer.

- Radiother Oncol. 1997 Aug; 44(2): p. 123-36.
- (48) Van der Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissue, in Stell G. Basic Clinical Radiology. 1997;: p. 32.
- (49) Davis AM, Dische S, Gerber L, Saunders M, Fai Leung S, O'Sullivan B. Measuring Postirradiation Subcutaneous Soft-Tissue Fibrosis: State-of-the-Art and Future Directions. Seminars in Radiation Oncology. 2003 Jul; 13(3): p. 203-13.
- (50) Anthony PP, Ishak KG, Pousen HE, Scheuer PJ, Sobien LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol. 1978; 31: p. 395-414.
- (51) Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. Circulation. 1997 Oct; 96(8): p. 2488-92.
- (52) Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. Int J Biochem Cell Biol. 1997 Jan; 29(1): p. 5-17.
- (53) Weber KT, Sun Y, Dhalla AK, Guntaka RV. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. Left Ventricular Hypertrophy. London. 1998;: p. 37-44.
- (54) Sivan V, Vozenein-Brotans MC, Tricaud Y, Lefaix JL, Cosset JM, Dubray B, et al. Altered proliferation and differentiation of human epidermis in cases of skin fibrosis after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jun; 53(2): p. 385-393.
- (55) Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol. 1995 May; 35(2): p. 83-90.
- (56) Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype. Int J Radiat Biol. 2000 Apr; 76(4): p. 503-9.
- (57) Williams J, Chen Y, Rubien P, Finkelstein J, Okunieff P. The Biological Basis of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment. Seminars in Radiation Oncology. 2003 July; 13(3): p. 182-88.
- (58) Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008 Jan; 214(2): p. 199-210.
- (59) O'Sullivan B, Levin W. Late Radiation-Related Fibrosis: Pathogenesis, Manifestations, and Current Management. Seminars in Radiation Oncology. 2003 July; 13(3): p. 274-89.

- (60) Baluna RG, Eng TY, Thomas CR. Adhesion molecules in radiotherapy. *Radiat Res.* 2006 Dec; 166(6): p. 819-31.
- (61) Meineke V. The role of damage to the cutaneous system in radiation-induced multi-organ failure. *BJR Suppl.* 2008; 27: p. 85-99.
- (62) Sheppard D. Integrin-mediated activation of transforming growth factor-beta(1) in pulmonary fibrosis. *Chest.* 2001 Jul; 120(1): p. 49-53.
- (63) Teller P, White TK. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. *Surg Clin N Am.* 2009 Jun; 89(3): p. 599-610.
- (64) Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol.* 2005; 44: p. 13-22.
- (65) Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006 Feb; 168(2): p. 649-58.
- (66) Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004; 73: p. 119-31.
- (67) Iredale J. Defining therapeutic targets for liver fibrosis: exploiting the biology of inflammation and repair. *Res.* 2008; 58: p. 129-36.
- (68) Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010; 97: p. 149-61.
- (69) Haydont V, Vozenin-Brotons MC. Maintenance of radiation-induced intestinal fibrosis: Cellular and molecular features. *World J Gastroenterol.* 2007 May; 13(19): p. 2675-83.
- (70) Delanian S, Lefaix JL. Reversibility of radiation-induced fibroatrophy. *Rev Med Interne.* 2002 Feb; 23(2): p. 164-74.
- (71) Delanian S, Martin M, Lefaix J. TGF- β 1, collagen I and III gene expression in human skin fibrosis induced by therapeutic irradiation. *Br J Radiol.* 1992; 65: p. 82-3.
- (72) Herskind C, Johansen J, Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J, Bamberg M, et al. Fibroblast differentiation in subcutaneous fibrosis after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol.* 2000; 39(3): p. 383-8.
- (73) Wehrhan F, Grabenbauer GG, Rödel F, Amann K, Schultze-Mosgau S. Exogenous modulation of TGF-beta(1) influences TGF-betaR-III-associated vascularization during

- wound healing in irradiated tissue. *Strahlenther Onkol.* 2004 Aug; 180(8): p. 526-33.
- (74) Lee S, Thiele C. Factors associated with free flap complications after head and neck reconstruction and the molecular basis of fibrotic tissue rearrangement in preirradiated soft tissue. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep; 68(9): p. 2169-78.
- (75) Anscher M. Targeting the TGF-beta1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy. *Oncologist.* 2010; 15: p. 350-9.
- (76) Burger A, Löffler H, Bamberg M, Rodeman HP. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int J Radiat Biol.* 1998 Apr; 73(4): p. 401-8.
- (77) Martin M, Delanian S, Sivan V, Vozenin-Brotans MC, Resdorf P, Lawrence D, et al. Radiation induced superficial fibrosis and TGF-beta1. *Cancer Radiother.* 2000 Sep; 4(5): p. 369-84.
- (78) Lee J, Zoumalan R, Valenzuela C, Nguyen P, Tutela J, Roman B, et al. Regulators and mediators of radiation-induced fibrosis: Gene expression profiles and a rationale for Smad3. *Otolaryng Head Neck.* 2010; 143: p. 525-30.
- (79) Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May; 47(2): p. 277-90.
- (80) Li C, Wilson PB, Levine E, Barber J, Stewart AL, Kumar S. TGF-beta1 levels in pre-treatment plasma identify breast cancer patients at risk of developing post-radiotherapy fibrosis. *Int J Cancer.* 1999 Apr; 84(2): p. 155-9.
- (81) Milliat M, Francois A, Tamarat R, Benderitter M. Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages. *Ann Cardiol Angeiol.* 2008 Jun; 57(3): p. 139-48.
- (82) Haddad P, Kalaghchi B, Amouzegar-Hashemi F. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation induced fibrosis: a phase II clinical trial. *Radiother Oncol.* 2005 Dec; 77(3): p. 324-6.
- (83) Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline: Clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Apr; 30(4): p. 603-21.
- (84) Brooker S, Martin S, Pearson A, Bagchi D, Earl J, Gothard L, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. *Radiother Oncol.* 2006 Apr; 79(1): p. 45-51.
- (85) Gottlöber P, Steinert M, Bähren W, Weber L, Gerngrob H. Interferon gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *Int J Radiation*

- Oncology Biol Phys. 2001; 50(1): p. 159-66.
- (86) Gothard L, Stanton A, MacLaren J, Lawrence D, Hall E, Mortimer P, et al. Non-randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol*. 2004 Mar; 70(3): p. 217-24.
- (87) Carl UM, Feldmeier JJ, Schmitt G, Hartmann KA. Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49: p. 1029-31.
- (88) Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona JA, et al. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con radioterapia y quimioterapia. *Oncología*. 2005; 28(3): p. 147-56.
- (89) Delanian S, Martin M, Bravard A, Luccioni C, Lefaix JL. Cu/Zn superoxide dismutase modulates phenotypic changes in cultured fibroblasts from human skin with chronic radiotherapy damage. *Radiother Oncol*. 2004 Mar; 58(3): p. 325-31.
- (90) Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J, Mortimer P, et al. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2004 Nov; 73(2): p. 133-9.
- (91) Okunieff P, Augustine E, Hicks JE, Cornelison TL, Altemus RM, Naydich BG, et al. Pentoxifylline in the Treatment of radiation induced fibrosis. *J Clin Oncol*. 2004 June; 22(11): p. 2207-13.
- (92) Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation induced trismus. *Am J Clin Oncol*. 2001 Aug; 24(4): p. 366-9.
- (93) Robbins ME, Zhao W. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. *Int J Radiat Biol*. 2004 Apr; 80(4): p. 251-9.
- (94) Ficha técnica Pentoxifilina. *Vademecum*. [Online].; 2009. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p014.htm>.
- (95) Gottlöber P, Krähn G, Korting HC, Stock W, Peter RU. The treatment of cutaneous radiation-induced fibrosis with pentoxifylline and vitamin E. An empirical report. *Strahlenther Onkol*. 1996 Jan; 172(1): p. 34-8.
- (96) Fultran ND, Trotti A, Gwede C. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope*. 1997 Mar; 107(3): p. 391-5.

- (97) Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *The British Journal of Radiology*. 1998; 71: p. 892-4.
- (98) Fischer M, Wohlrab J, Marsch W. Crux medicorum ulcerated radiation-induced fibrosis - successful therapy with pentoxifylline and vitamin E. *Eur J Dermatol*. 2001 Jan; 11(1): p. 38-40.
- (99) Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*. 2003 Jul; 21(13): p. 2545-50.
- (100) Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F, Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Mar; 130(3): p. 351-6.
- (101) Magnusson M, Höglund P, Johansson J, Jönsson C, Killander F, Malmström P, et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2009 Sep; 45(14): p. 2488-95.
- (102) Davis JC, Dunn JM, Gates GA, Heimbach RD. Hyperbaric oxygen. A new adjunct in the management of radiation necrosis. *Arch Otolaryngol*. 1979 Feb; 105(2): p. 58-61.
- (103) King GE, Scheetz J, Jacob RF, Martin JW. Electrotherapy and hyperbaric oxygen: promising treatments for post radiation complications. *J Prosthet Dent*. 1989 Sep; 62(3): p. 331-4.
- (104) Neovius EB, Lind MG, Lind FG. Hyperbaric oxygen for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and a report of 15 consecutive patients. *Head Neck*. 1997 Jul; 19(4): p. 315-22.
- (105) Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, McDonough MJ, Stegmann BJ, Sheffield PJ. Hyperbaric oxygen in the treatment of delayed radiation injuries of the extremities. *Undersea Hyperb Med*. 2000; 27(1): p. 15-9.
- (106) Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol*. 2002 May; 75(893): p. 467-9.
- (107) Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul; 80(3): p. 832-9.

- (108) Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005 Feb; 27(2): p. 114-23.
- (109) Delanian S, Lefaix JL, Maisonobe T, Salachas F, Pradat PF. Significant clinical improvement in radiation-induced lumbosacral polyradiculopathy by a treatment combining pentoxifylline, tocopherol, and clodronate (Pentoclo). *J Neurol Sci*. 2008 Dec; 275(1-2): p. 164-6.
- (110) Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008 June; 46: p. 653-60.
- (111) Georges C, Lefaix JL, Delanian S. Resolution of symptomatic epidural fibrosis following treatment with combined pentoxifylline-tocopherol. *The British Journal of Radiology*. 2004 October; 77: p. 885-7.
- (112) Desola J. Bases y fundamento terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica. *JANO/Medicina*. 1998 Jun; 54: p. 1260.
- (113) Caeiro Muñoz M, Calderón González A, Mojón Ojeda A, López Lóuzara ML, Fernández Bernárdez JR, Alonso Alonso I, et al. Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer. *Oncología*. 2005; 28(1): p. 20-9.
- (114) Desola J, Crespo A, García A, Salinas A, Sala J, Sánchez U. Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. *JANO/Medicina*. 1998 Junio; 54(1260).
- (115) Cuauhtémoc Sánchez Rodríguez E, Telich Vidal J, García Covarrubias L, Crespo Schmidt A. Aplicaciones de la terapia con oxigenación hiperbárica en cirugía plástica. *Cirugía Plástica*. 2001 Abril; 11(1): p. 25-32.
- (116) Farmer JC, Shelton DL, Angelillo JD, Bennett PD, Hudson WR. Treatment of radiation-induced tissue injury by hyperbaric oxygen. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978 Sep; 87: p. 707-15.
- (117) Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH, Janssens GO, Sterk W, Merks w, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Mar; 37(3): p. 255-9.
- (118) Celedón C, Nazar R, Medrano M, Walker K, Pomes J, Contreras M. Terapia de oxigenación hiperbárica en radionecrosis de cabeza y cuello. *Rev Otorrinolaringol. Cir.*

- Cabeza Cuello. 2003; 63: p. 181-8.
- (119) Bem J, Bem S, Singh A. Use of hyperbaric oxygen chamber in the management of radiation-related complications of the anorectal region: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2000 Oct; 43(10): p. 1435-8.
- (120) Ennis RD. Hyperbaric oxygen for the treatment of radiation cystitis and proctitis. *Curr Urol Rep*. 2002 Jun; 3(3): p. 229-31.
- (121) Carl UM, Peusch-Dreyer D, Frieling T, Schmitt G, Kartmann KA. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen: what is the optimal number of HBO treatments? *Strahlenther Onkol*. 1998 Sep; 174(9): p. 482-3.
- (122) Jones K, Evans AW, Bristow RG, Levin W. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. *Radiother Oncol*. 2006 Jan; 78(1): p. 91-4.
- (123) Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, Madsen B, Corman JM. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol*. 2006 Jul; 176(1): p. 87-90.
- (124) Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S, et al. Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2010; 97: p. 101-7.
- (125) Fink D, Chetty N, Lehm JP, Marsden DE, Hacker NF. Hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries in gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar; 16(2): p. 638-42.
- (126) Safra T, Gutman G, Fishley G, Soyfer V, Gall N, Lessing JB, et al. Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clinic Oncol*. 2008 May; 20(4): p. 284-7.
- (127) Bui QC, Lieber M, withers HR, Corson K, Van Rijnsoever M, Elsableh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov; 60(3): p. 871-8.
- (128) Donovan DJ, Huynh TV, Purdom EB, Johnson RE, Sniezek JC. Osteoradionecrosis of the cervical spine resulting from radiotherapy for primary head and neck malignancies: operative and nonoperative management. Case report. *Journal of Neurosurgery Spine*. 2005 Aug; 3(2): p. 159-64.
- (129) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul; 20(3).

- (130) Celik B, Meydan AD, Kefeli M, Gülen EK, Okumu NO. The effects of hyperbaric oxygen treatment on the healing of tracheal anastomosis following irradiation in rats. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec; 58(8): p. 481-5.
- (131) Lin HY, Ku CH, Liu DW, Chao HL, Lin CS, Jen YM. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necroses: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul; 74(4): p. 1077-82.
- (132) Padhani AR, Yarnold JR, Regan J, Husband JE. Magnetic resonance imaging of induration in the irradiated breast. *Radiother Oncol*. 2002 August; 64(2): p. 157-62.
- (133) Glazer HS, Lee JK, Levitt RG, Heiken JP, Ling D, Totty WG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology*. 1985; 156: p. 721-6.
- (134) Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC, Escribano Moriana A. Utilidad de la ecografía cutánea en dermatología. *Piel*. 2003; 18(10): p. 564-73.
- (135) Permanyer Barrier J, Barceló Galíndez P, Martínez Ruiz AI. Introducción a la ecografía de la piel y del tejido celular subcutáneo. *EuroEco*. 2011; 2(3): p. 99-101.
- (136) Unholzer A, Korting HC. High-frequency ultrasound in the evaluation of pharmacological effects on the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Mar-Apr; 15(2): p. 71-84.
- (137) Huang YP, Zheng YP, Leung SF, Choi AP. High frequency ultrasound assessment of skin fibrosis: clinical results. *Ultrasound Med Biol*. 2007 Aug; 33(8): p. 1191-8.
- (138) Leppik A, Jürimäe T, Jürimäe J. Reproducibility of anthropometric measurements in children: a longitudinal study. *Anthropol Anz*. 2004 Mar; 62(1): p. 79-91.
- (139) Amaral TF, Restivo MT, Guerra RS, Marques E, Chousal MF, Mota J. Accuracy of a digital skinfold system for measuring skinfold thickness and estimating body fat. *Br J Nutr*. 2011 Feb; 105(3): p. 478-84.
- (140) Buhling KJ, Doll I, Siebert G, Catalano PM. Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skinfold measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 May; 39(5): p. 558-62.
- (141) Gallagher E, Bijur P, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002 Jul; 20(4): p. 287-90.
- (142) Song HK, Wehrli FW, Ma J. In vivo MR microscopy of the human skin. *Magn Reson*

- Med. 1997 Feb; 37(2): p. 185-91.
- (143) Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 Sep; 46(3): p. 658-65.
- (144) Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Vega-Franco L. Sinopsis de pruebas estadísticas no paramétricas. Cuándo usarlas. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2003 Abril; 70(2): p. 91-9.
- (145) Bradfield JJ, Kinsella JB, Mader JT, Bridges EW. Rapid progression of head and neck squamous carcinoma after hyperbaric oxygenation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Jun; 114(6): p. 793-7.
- (146) Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med*. 2003; 30(1): p. 1-18.
- (147) [Online]. UE Clinical Trials Register. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017363-42.
- (148) Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Fernández Espina H, Alonso Guervós M, Suárez Nieto C, et al. Recidivas en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007; 58(4): p. 156-63.
- (149) Mayne S, Cartmel B. Chemoprevention of Second Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2006; 15(11): p. 2033-7.
- (150) Burgos K, Peña P, Valenzuela M, Bórquez P. Segundos cánceres primarios. *Cuad Cir*. 2009; 23: p. 24-7.
- (151) Nair U, Bartsch H. Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer. *IARC Sci Publ*. 2001; 154: p. 271-90.
- (152) Enders J, Zimmermann E, Fief M, Martus P, Klingebiel R, Asbach P, et al. Reduction of claustrophobia during magnetic resonance imaging: methods and design of the "CLAUSTRO" randomized controlled trial. *BMC MedImaging*. 2011 Feb; 11(4).
- (153) Johansen J, Taagehoj F, Christensen T, Overgaard J, Overgaard M. Quantitative magnetic resonance for assessment of radiation fibrosis after post-mastectomy radiotherapy. *Br J Radiol*. 1994 Dec; 67(804): p. 1238-42.
- (154) Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutierrez V, Fernández Espina H, Alonso Guervós M, Suárez Nieto C, et al. Recidivas en el cáncer escamoso de cabeza y

- cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007; 58(4): p. 156-63.
- (155) Semiz A, Ayanoglu E, Kodalli N, Oysu C, Uneri C, Erzen C. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of posttreatment fibrosis from recurrent carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Imaging.* 2005; 29: p. 307-12.
- (156) Hricak H, Higgings CB, Williams RD. Nuclear Magnetic Resonance Imaging in retroperitoneal fibrosis. *AJR.* 1986 July; 141: p. 35-8.
- (157) Becker M, Schroth G, Zbären P, Delavelle J, Greiner R, Vock P, et al. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *Radiographics. Scientific Exhibit.* 1997 Feb; 17(1): p. 5-26.
- (158) Rabin BM, Meyer JR, Berlin JW, Marymount MH, Palka PS, Russel EJ. Radiation-induced changes in the central nervous system and head and neck. *Radiographics. Scientific Exhibit.* 1996 September; 16(2): p. 1055-72.

10. ANEXOS.

10.1. Anexo1: Hoja de información al paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Tratamiento de la fibrosis inducida por radioterapia en tumores de vías aerodigestivas superiores mediante la combinación de pentoxifilina-tocoferol y oxigenoterapia hiperbárica.

CENTROS: IMETISA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero) por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello con radiaciones ionizantes da lugar a complicaciones tardías que a nivel cutáneo consisten en inflamación y fibrosis, con la consecuente pérdida de elasticidad de los tejidos seguida de una induración progresiva asociada a retracción de los mismos. La aparición y el desarrollo de la fibrosis subcutánea es una complicación tardía habitual en los pacientes que reciben radioterapia.

Antes de iniciar el estudio los pacientes serán divididos en dos grupos, se realizará la asignación al azar en cada uno de los grupos.

Todos los pacientes recibirán el tratamiento de base consistente en Pentoxifilina 800 mg/día via oral y Vitamina E 1000 mg/día via oral. La mitad de los pacientes escogidos aleatoriamente recibirán además Oxigenoterapia hiperbárica con Oxígeno al 100% en 25 sesiones de 90 minutos 5 días por semana a 2,4 Ata en Cámara hiperbárica multipuesto.

El oxígeno hiperbárico consiste en respirar oxígeno a alta presión mediante una mascarilla en una habitación especialmente construida para ello. El tratamiento se administrará en grupos con un número máximo de ocho pacientes por grupo y estará siempre presente un enfermero especializado en cámara hiperbárica. Se ha demostrado que el tratamiento con terapia hiperbárica produce muy pocos efectos secundarios.

Antes del inicio del tratamiento farmacológico se realizará una resonancia magnética a todos los pacientes para medir el grado de fibrosis cutánea, además de una analítica de control (hemograma, bioquímica y coagulación). El seguimiento se realizará mediante resonancia magnética a los tres meses y a los seis meses de haber iniciado el tratamiento farmacológico. Todos los pacientes sabrán a qué grupo pertenecen, y el investigador también será conocedor de dicha información.

El objetivo de este estudio es confirmar la utilidad de la pentoxifilina y la vitamina E en el tratamiento de la fibrosis cutánea y determinar si la

adición de tratamiento con oxígeno a la pentoxifilina y vitamina E mejora los resultados respecto al tratamiento aislado.

Todos los pacientes tendrán la responsabilidad de acudir a la realización de las resonancias magnéticas, que forman parte del control de la evolución de la fibrosis. De la misma manera deberán comunicar cualquier evento adverso que suceda o cambios en la medicación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al finalizar el tratamiento se espera obtener como beneficio una reducción de la fibrosis cutánea.

Respecto a la pentoxifilina, fármaco que actualmente se encuentra comercializado en España, presenta muy pocos efectos adversos. Ocasionalmente se ha detectado náuseas, vómitos, dispepsia, gastralgia, sensación de plenitud, mareos y cefalea.

La vitamina E, también comercializada en España, rara vez presenta efectos secundarios (debilidad, fatiga, dermatitis, alteraciones visuales, diarrea). A dosis elevadas puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales.

La resonancia magnética no expone al paciente a ningún tipo de radiación ionizante, ni es dolorosa. Requiere que el paciente permanezca sin moverse durante 15 minutos. No podrá realizarse esta prueba si usted posee algún implante de un dispositivo electrónico como marcapasos, alguna válvula cardíaca artificial o implantes auditivos metálicos.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Independientemente de que sea asignado al grupo de tratamiento farmacológico o al grupo que recibirá además terapia hiperbárica, no recibirá compensación económica por participar en el estudio pero tampoco se le cobrará nada por los cuidados, exploraciones y sesiones de oxigenoterapia hiperbárica que se le administren.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio, porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos o por cualquier otra razón a juicio de su médico. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación continuará recibiendo el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

10.2. Anexo 2: Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____

(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: _____

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- Accedo a que los resultados de las pruebas obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual:

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha: