Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

GUÍA CLÍNICA DE PATOLOGÍA BENIGNA

GRUPO DE PATOLOGÍA BENIGNA
SEOR

COORDINADOR: DR. RAUL HERNANZ DE LUCAS

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

PRESENTACIÓN

Las radiaciones ionizantes son sin duda un tratamiento eficaz y consolidado en el tratamiento de los procesos oncológicos, pero esto no quiere decir que carezcan de otras aplicaciones, desde su descubrimiento a finales del siglo XIX han tenido infinidad de usos tanto dentro del campo de la medicina como fuera de él

En esta guía repasaremos las principales indicaciones, que no las únicas, de las radiaciones ionizantes en procesos no oncológicos, refrendadas con una amplia literatura científica que avalan estos tratamientos

Si bien nuestro país no ha sido prolijo en estas indicaciones por lo menos de una manera sistemática, países de nuestro entorno y más concretamente centroeuropeos han asumido estos tratamientos integrándoles en la práctica habitual

El desconocimiento, la falta de recursos y el "miedo" al uso de la radiación más allá del tratamiento oncológico han limitado su uso en nuestro país, esta guía pretende minimizar estos factores

Si bien las dosis utilizadas en este tipo de tratamientos son diferentes a las usadas en procesos oncológicos, no nos exime de los mejores controles de calidad de nuestros tratamientos tanto desde el punto de vista clínico como técnico

La radiación a dosis bajas actúa, mediante mecanismos diferentes a cuando se utilizan dosis mayores.

Se pueden observar diferentes procesos que van a explicar el éxito en el tratamiento de patologías muy diferentes, así pues podemos observar un efecto antiinflamatorio, como en el caso de enfermedades osteodegenerativas, antiproliferativo como en los queloides, inmunomodulador como en la orbitopatía de Graves

La posibilidad de tratar procesos no oncológicos con radioterapia va a dar a la especialidad la posibilidad de entablar relaciones con otras especialidades con las que normalmente no solemos interactuar como reumatología, infecciosas, rehabilitación entre otras

Si hablamos de radioterapia y carcinogénesis podemos decir que el riesgo de originar segundos tumores por el uso de radiación a las dosis empleadas es prácticamente nulo como refleja la siguiente tabla:

TIPO DE TUMOR	RIESGO ABSOLUTO DURANTE LA VIDA
Sarcoma	<0.0001% por 10Gy
Piel	<0.1%
Tumor cerebral	0.2 tras 20Gy
Carcinoma de tiroides	1%por Gy en niños<10años
Carcinoma de mama	<5% en una mama por 1Gy y edad<35 años , <3% entre 35y 45 años, 0% en <45 años
Carcinoma de pulmón	1% a los 25 años tras una media de dosis de 1Gy a todo el pulmón

McKeown SR et al. Br J Radiol 2015

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Esperamos que esta guía resulte de utilidad a todo aquel que quiera ahondar en el uso de las radiaciones ionizantes más allá de los procesos oncológicos

Quiero agradecer personalmente a todos los autores que me consta han hecho un gran esfuerzo por desarrollar estas guías.

Dr. Raúl Hernanz de Lucas

Coordinador de Grupo nacional de Patología Benigna

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

ÍNDICE

1 RADIOTERAPIA EN LA BURSITIS TROCANTÉREA

2 OSTEOARTRITIS DE CADERA, MANOS Y PIES

3 GONARTROSIS

4 FASCITIS PLANTAR

5 EPICONDILITIS

6 RADIOTERAPIA EN HOMBRO DOLOROSO

7 QUELOIDES

8 ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

9 ENFERMEDAD DE LEDDERHOSE

10 GINECOMASTIA

11 ENFERMEDAD DE GRAVES

12 FÍSTULA LINFOEPITELIAL

13 ENFERMEDAD DE PEYRONIE

14 HIDROSADENITIS SUPURATIVA

15 SIALORREA

16 PTERIGIUM

17 TUMOR LINFOEPITELIAL QUÍSTICO DE PARÓTIDA

18 HEMANGIOMA VERTEBRAL

19 SINOVITIS VILLONODULAR

20 DOLOR SECUNDARIO A PANCREATITIS CRÓNICA

21 SIALORREA EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES (ELA, PARKINSON)

22 TRASTORNOS FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

23 ARRITMIAS CARDIACAS

24 DEGENERACION MACULAR SENIL

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

ÍNDICE DE AUTORES

ANA ISABEL ALONSO GARCÍA

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

ALBERT BIETE SOLÁ

Catedrático de Radiología y Medicina Física.

Universitat de Barcelona.

Consultor sénior de Oncología Radioterápica.

Hospital Clinic de Barcelona.

JON CAICEDO FERNÁNDEZ DE BOBADILLA

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.

CLARA EÍTO VALDOVINOS

Jefa de Servicio Oncología Radioterápica.

Instituto Oncológico, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao.

RAFAEL GARCÍA GARCÍA

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Ruber Internacional, Madrid.

IOKIN GUTIERREZ BETONDO

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Instituto Oncológico, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao.

RAÚL HERNANZ DEL LUCAS

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital San Francisco de Asis GENESISCARE Mdrid

ARANZAZU IGLESIAS AGÜERA

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

ANGEL MONTERO LUIS

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid.

CARLOS ORTEGA ÁLVAREZ

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

ANA REIG CASTILLEJO

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica.

Hospital del Mar, Barcelona.

DANIEL RIVAS SANCHEZ

Facultativo Especialista de Área, Oncología Radioterápica

GENESISCARE MALAGA

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 1

RADIOTERAPIA EN LA BURSITIS TROCANTÉREA (GTPS)

Autores: Ana Reig, Jon Cacicedo, Albert Biete

El síndrome de dolor trocantéreo (GTPS, acrónimo de *Greater Trochanteric Pain Syndrome*) se define por la presencia de dolor en la cara lateral de la cadera. Tiene una alta incidencia en la población, fundamentalmente femenina alrededor de la cuarta- séptima década. El síntoma fundamental es el dolor. Las causas son múltiples, pero, en su fisiopatología tiene un papel fundamental la entesopatía del tendón del glúteo medio (1-2).

El diagnóstico de la GTPS se basa en el examen clínico y la palpación, (3); la ecografía y la RMN son útiles en el diagnóstico.

El tratamiento no está bien definido, pudiéndose utilizar fisioterapia, AINES, infiltraciones de corticoides, ondas de choque y radioterapia.

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS**

Numerosas publicaciones han confirmado la utilización de radioterapia en enfermedades benignas sobre todo cuando los tratamientos convencionales no han conseguido un adecuado control de la sintomatología. A pesar de la ausencia de ensayos randomizados, hay evidencia suficiente que muestra que la dosis baja de radioterapia es útil en el tratamiento de la bursitis trocantérea.

Sin embargo, su utilización no está bien establecida e incluso ha estado considerada con escepticismo por parte de la comunidad mundial de oncólogos radioterapeutas a excepción de Alemania.

Biete et al. (1-2) mostraron en 60 pacientes un 37% de respuestas clínicas completas y un 50% de respuestas parciales, con un mantenimiento de respuesta a los 24 meses superior al 70%, administrando dosis de 10 Gy a 1 Gy/fr.

Glatzel et al. (4) en 34 pacientes, administrando 6 Gy a 1 Gy/fr, observaron un 38% de respuestas completas y un 18% de respuesta parcial.

Olschewski and Klein (5) en 26 pacientes, mostraron una tasa global de respuesta de 73% (23% completas frente a 50% parciales).

Las dosis bajas de radiación (2-6 Gy, 0.5-1Gy/fr) son especialmente eficaces en los procesos iniciales de la inflamación caracterizados por la aparición de fenómenos de vasodilatación, edema e infiltración leucocitaria (6-9).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

La delimitación del PTV no está todavía perfectamente establecido (10).

Las guías alemanas recomiendan incluir las bursas superficiales y profundas de la región del glúteo mayor, así como las bursas de los tendones de los glúteos medio y menor y el cuello femoral (3-10).

La planificación se realizará 3D mediante TC y técnicas de radioterapia conformada, utilizando fotones de 6 MV. La dosis recomendada oscila entre 3-6 Gy en 6 fracciones de 0.5-1 Gy, a días alternos, y se recomienda utilizar la menor dosis posible. La valoración del tratamiento será a los 3 meses, y se puede repetir la irradiación con el mismo esquema en caso de persistencia del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Izaskun Valduvieco, Albert Biete, Luis A Moreno et al. Is anti-inflammatory radiotherapy an effective treatment in trochanteritis? Department of Radiation Oncology, Hospital Clínic, Institute of Haematology and Oncology, Institut d'Investigacions Biomediques Br J Radiol 2017; 90(1069).

2.- Albert Biete, Izaskun Valduvieco, Meritxell Arenas et al. Low dose radiotherapy as an effective treatment of trochanteric bursitis in elderly patients. Department of Radiation Oncology, Hospital Clínic, Department of Radiation Oncology hospital San Joan de Reus Annals of radiation Therapy and Oncology Juny 2017 volume1 (1):1003.

3. - DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders Cooperative Strahlenther Onkol 2015 Jan 91(1) 1-6.

4. - Glatzel M, Baesecke S, Krauss A et al. Results of radiotherapy for refractory insertion tendinitis at trocánter major. Strahlenther Onkol. 2000; 176(1):92.

5. - Olschewski T, Klein H. Functional radiotherapy for bursitis trochanterica Strahlenther Onkol. 2010; 186(1):40.

6. - Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB et al Radiotherapy for benign diseases: Patterns of care study in Germany Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000/ 47; 195-202.

7. - Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, Ellis TJ. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. Clin J Sport Med 2011; 21: 447–53.

8.- Arenas M, Sabater S, Hernández V, Rovirosa A, Lara PC, Biete A, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. Strahlenther Onkol 2012; 188: 975–81.

9. - Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines Br J Radiol 2015; 88.

10. - Alexander Kalternborn, Ulrich Martin Carl, tanja Hinsche, et al. Low dose external beam radiotherapy for greater trochanteric pain síndrome: Target volumen definition and treatment outcome Strahlenther Onkol 2017; 193(4):260-268.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 2

OSTEOARTRITIS DE CADERA (OA) MANOS Y PIES

Autores: Ana Reig, Jon Cacicedo, Albert Biete

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular, pudiendo afectar cualquier articulación, la más frecuente rodilla y cadera (1). La OA de cadera afecta al 30% de la población adulta, predominantemente mujeres con edad > 60 años (2,3). La OA es una alteración crónica que engloba diferentes procesos desde inflamación hasta destrucción ósea y del cartílago articular (1,4).

El síntoma fundamental es el dolor con impotencia funcional, y rigidez en sus estadios más avanzados (5-7).

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad: Se recomienda ejercicio físico, mantener peso, calor local, ondas de choque, AINES, infiltraciones de corticoides y en sus etapas más evolucionadas recambio de la articulación (1-4).

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS.**

Las dosis bajas de radiacion (3-6 Gy, 0.5-1 Gy/fr) son especialmente eficaces en los procesos iniciales de la inflamación caracterizados por la aparición de fenómenos de vasodilatación, edema e infiltración leucocitaria (4, 7,8). La radioterapia mejora el dolor causado por la inflamación, pero no influye en los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan la evolución de la enfermedad (4, 8,9).

El miedo a la aparición de segundas neoplasias ha sido la causa de su baja aceptación; sin embargo, el riesgo es prácticamente inexistente (9,10).

Diecinueve estudios retrospectivos muestran que la dosis baja de irradiación es una opción útil en el tratamiento de la osteoartritis refractaria a otras opciones terapéuticas. Resultados publicados con 895 pacientes, muestran mejoría del dolor tras la irradiación en 24-89% de pacientes (4).

Las guías alemanas recomiendan tratamiento con dosis bajas de radioterapia en la OA de cadera (2). En la literatura, numerosos estudios han descrito el efecto de las dosis bajas de radioterapia en el tratamiento del dolor en OA de rodilla y cadera (Figura 1).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

	Nºpacientes	Tratamiento RT	Resultados a corto plazo	Resultados a largo plazo
Lidner et al	158	1-2Gy/4-10Gy	81-91%mejoría	61%mejoría al año
Sautter-Bahl et al	42	0.5-1Gy/6Gy	62%mejoría	71% al año
Mucke et al	5069	0.25-3Gy/3-12Gy	60%mejoría	78% al año
Keller et al.	1037	0.5-1.5G/0.5-10Gy	50% mejoría	25% a las 52 semanas

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

La delimitación del PTV debe incluir el cartílago articular, sinovial, hueso, tejido conectivo y muscular de alrededor. La energía dependerá del diámetro de la articulación. Se recomiendan dosis entre 0.5-1Gy hasta 3-6 Gy, 3 veces por semana. En relación a los resultados de Ott et al. (1,2) se recomienda utilizar la dosis más baja posible. Se recomienda protección de las gónadas.

La valoración del tratamiento será a los 3 meses, y se puede repetir la irradiación con el mismo esquema en caso de persistencia del dolor. Tras la irradiación, puede aumentar el dolor, pero el dolor desaparece en la primera semana tras finalizar el tratamiento.

- **<u>OSTEOARTRITIS DE MANOS Y PIES (OA)</u>**

La OA de dos dedos afecta a un 20-40% de la población de edades >60-70 años generalmente mujeres. (7,11). Esta enfermedad degenerativa articular se asocia a una inflamación que afecta hueso, ligamentos cartílago y sinovial. Es una condición heterogénea con etiología multifactorial. (11) La OA de la mano puede afectar a numerosas articulaciones; las más frecuentemente afectadas son: rizartritis, (15% de mujeres con edad >70 años) (12), la primera interfalángica, la primera metacarpofalángica y la primera articulación carpometacarpiana. En etapas evolucionadas puede haber crecimiento óseo (nódulos de Bouchard y de Heberden). La OA de tobillo y articulaciones del pie son infrecuentes El tratamiento es con AINES, corticoides.

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS.**

Recientemente 2 randomizados de OA de mano y rodilla han mostrado resultados negativos (13)

Un reciente estudio prospectivo publicado muestra que dosis bajas de radioterapia mejoran el dolor y la funcionalidad en OA refractarias, utilizando dosis que oscilan entre 0.5-1 Gy con dosis totales de 3-6 Gy (7, 12,14). Alrededor de un 50% de pacientes con OA de manos y pies han mostrado mejoría del dolor durante más de 5 años, y 80% de pacientes se han beneficiado de

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

una reirradiación (3,11). No hay aumento en la tasa de segundas neoplasias tras la irradiación (5,9-10).

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

Para la delimitación del PTV se recomienda incluir la articulación afecta, sinovial, hueso y tejidos blandos de alrededor.

Protección del lecho ungueal (6, 12,15).

La valoración del tratamiento será a los 3 meses, y se puede repetir la irradiación con el mismo esquema en caso de persistencia del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Ott OJ, Jeremias C, Gaipl US et al. Radiotherapy for benign achillody. Long term results of the E rlangen Dose Optimization trial. Strahlenther Onkol 2015; 191(12):979-984.

2. - Ott OJ, Niewald, Weitmann H et al. DEGRO guidelines for radiotherapy of non malignant disorders. Part II. Painful degenerative skeletal disorders. Strahlenther Onkol 2015; 191(1)1-6.

3. - Mucke R MO, Seegenschmidt M. DEGRO guidelines (Radiotherapy for Benign diseases) 2018.

4.- Minten MJM, Mahler E den Broeder AA et al. The efficacy and safety of low dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis. A systematic review Rheumatol Int 2016; 36(19):133-142.

5. - Reichi B, Block A schafer U et al. DEGRO practice guidelines for radiotherapy for nonmalignant disorders Part I Physical principles, radiobiological mechanisms and radiogenic risk. Strahlenther Onkol 2015 (191) 701-709.

6. - Montero A, Sabater S, Rodel F et al. Is it time to redefine the role of low dose radiotherapy for benign diease? Ann Rheumatic Diseases 2018.

7. - Rogers S, Eberle, B, Vogt DR et al. Prospective evaluation of changes in pain levels, quality of life and functionality after low dose radiotherapy for epicondylitis, plantar fasciitis and finger osteoarthritis. Front Med 2020 (7):195.

8. - Seegensschmidt MH, katalinic A Makoski H et al. Radiation therapy for benign diseases Patterns of care study in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 (47):195-202.

9. - Arenas M, Sabater S, Hernandez V et al. Antiinflammatory effects of low dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanims involved. Strahlenther Onkol 2012 (188): 975-981.

10. - Mc Keown SR, Hatfield P, Prestwich et al. Radiotherapy for benign disease: assessing the risk of radiation induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol 2015:88.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

11. - Marshall M, Watt FE Vincent TL et al. Hand osteoarthritis: clinical phenotipes, molecular mechanisms and disease management. Nat Rev Reumatol 2018, (14): 641-56.

12. - Haara MM, Heliovaara M, Kroger H et al. Osteoartrhitis in the carpometacarpal jointof the thumb. Prevalence and associations with disability and mortality. J Bone Joint Surg 2004; 86(7) 1452-1457.

13. - MInten MJ, Leseman, Hoogenboom, Kloppenburg M et al. Lack of beneficial effects of low dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflamation: a randomized blinded, sham-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 2018 (26): 283-90.

14. - Kloppenburg M, Kwok WY, hand osteoarthritis. A heterogeneous disorder Nat Rev Rheumatol 2011 (8): 22-31.

15. - Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. Evidence based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: Report of the task force of ESCISIT Ann Rheumat Dis 2009 (68): 8-17.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 3

GONARTROSIS

Autores: Ana Reig, Jon Cacicedo, Albert Biete

A diferencia del hombre doloroso, en la rodilla predomina la afectación osteoarticular sobre las estructuras blandas como los tendones o las bursas. La degeneración cartilaginosa, con disminución de su espesor, las irregularidades óseas y osteofitos, las alteraciones de la sinovia y estructuras ligamentosas y capsulares conllevan a la aparición del cuadro generalmente conocido como gonartrosis. Dolor intenso en la rodilla, más localizado habitualmente en la cara anterior y limitación a veces severa de la funcionalidad son los síntomas habituales. La ecografía y la RMN son las exploraciones radiológicas que permiten el diagnóstico y, en nuestro caso, identificar la localización de las principales afectaciones. En los casos en que se descarta la implantación de prótesis, la radioterapia (RDT) antinflamatoria representa una buena opción de tratamiento sintomático. No suele ser la localización más frecuente entre las que se indica RDT, ya que por ejemplo en la serie multicéntrica más amplia publicada (1) que incluye un total de 31,925 casos, solo el 8% eran gonartrosis.

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS**

En una serie española recientemente publicada (2) el 18% de casos (33) son gonartrosis. La tasa de respuestas obtenida con radioterapia ha sido del 88%. La EVA media pre-RDT ha sido de 7,59+/-1,30 y la post-RDT de 3,21+/-2,21. En general la tasa de respuestas con buen efecto antiálgico, parcial o completo, es alta. Repasemos algunas series publicadas:

Autor	pacientes	% de respuestas	% reirradiaciónes
Glatzel (3)	114	68	15
Ruppert (4)	34	63	100
Keller (5)	1037	79	36
Micke (6)	80	28	8
Keinert (7)	290	81	-

Vemos que el porcentaje de respuesta antiálgica es muy satisfactoria, entre 63 y 81%, con una frecuencia de retratamiento de un 8 a 36%. Llama la atención la tasa de respuestas tan baja de Micke, (6) pero quizá lo puede explicar, aunque sea parcialmente, el escaso número de reirradiaciones (8%) comparado con el resto de autores. En el estudio multicéntrico publicado por Muecke (8) incluye un total de 5.069 casos de gonartrosis irradiada con una tasa de respuestas parciales o completas que oscila entre el 58 y el 91%. También es relevante resaltar que en la numerosa serie de Keller, citada en la tabla, el 49% de los pacientes mantiene la respuesta en un periodo entre 2 y 14 años. Solo se ha publicado un estudio aleatorizado (9) en esta localización con resultados negativos, pero debemos comentar que adolece de defectos

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

serios: escaso número de pacientes en cada brazo, tiempo escaso de valoración (3 meses), no reirradiación en los no respondedores y finalmente algunos PTV considerados inadecuados. Recordemos finalmente que la alta prevalencia de la gonartrosis convierte la radioterapia en un tratamiento eficaz y de bajo coste (10).

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS.**

El volumen de tratamiento debe comprender la articulación, los cóndilos femorales y la meseta tibial, así como la rótula en su totalidad. En este volumen deben quedar incluidas las estructuras blandas tales como los ligamentos, la sinovia y la cápsula articular, así como las inserciones y tendones de los músculos que se insertan en la rodilla. Al disponer de la facilidad de la simulación y planificación 3D es adecuado, pese a que la dosis es muy baja, preservar algo de tejido subcutáneo, principalmente en la cara posterior (hueco poplíteo). La técnica es de irradiación conformada con el empleo de 2 o 4 campos de entrada. La energía más utilizada es de fotones de 6MV y las dosis por fracción entre 0.5-1Gy con una frecuencia de 3 fracciones por semana. También puede emplearse un régimen de 2 por semana hasta un total de 3 a 6Gy.

En el seguimiento emplearemos la ecografía o la RMN, realizando la primera exploración a los 3 meses de finalizar la radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Kriz J. Seegenschmiedt M.H. Bartels A. Micke O. Muecke R. Schaefer U. Eich H.T. Updated strategies in the treatment of benign diseases: A patterns of care study of the German cooperative group on benign diseases. Adv. Radiat. Oncol 2018;3 (3) ; 240-244.

2.- Alvarez B. Montero A. Aramburu F. Calvo E. de la Casa M.A. Valero J. Hernando O. Lopez M. Ciérvide R. García-Aranda M. Rodríguez S. Sánchez E. Chen X. Alonso R. García de la Peña P. Rubio C. Radiotherapy for ostheoarticular degenerative disorders: When nothing else works. Osteoarthritis and Cartilage Open (2020) 100016.

3. - Glatzel M. Frohlich D. Kraub A. Basecke S. Results of radiotherapy for gonarthrosis. Benign News 2002, 3 9-11, 43.

4. - Ruppert R. Seegenschniedt M.H. Sauer R. Radiotherapy of osteoarthritis: Indication, technique and clinical resultsDer Orthopäde 2004; 33 (1) 56-62.

5. - Keller S. Müller K. Kortmann R.D. Wolf U. Hildebrandt G. Liebmann A. Baaske D. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthritis: experiences from a retrospective East German bicenter studyRadiat. Oncol.2013; 8 (1) 29.

6. - Micke O. Seegenschmiedt M.H. Adamietz I.A. Kundt G. Fakhrian K. Schaefer U. Muecke R. Low dose radiation therapy for benign painful disorders: the typical treatment for the elderly patient? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.2017; 98 (4) 958-963.

7. - Keinert J. Schalldach U. Schumann E. Results of irradiation therapy of arthrosis deformans of the knee-joint. Deutsch Gesundheitsw Z. Klin.1982, 37 445-447.

8. - Muecke R. Seegenschmiedt M.H. Heyd R. et al Radiotherapy in painful gonarthrosis. Results of a national patterns of care study. Strahlenther. Onkol.2011, 186, (7) 17.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

9. - Mahler E.A.M. Minten M.J. Leseman-Hoogenboom M.M. Poortmans P. Leer J.W. Boks S.S. et al. Effectiveness of low dose radiotherapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, sham-controlled trial.Ann. Rheum Dis. 2019, 78, (1); 83-90

10.- Loza E. López-Gómez J.M. Abasolo L. Maese J. Carmona L. Batlle-Gualda E. Artrocad Study Group. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. Arthritis Reum. 2009 61, 2 158-165.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 4

FASCITIS PLANTAR

Autores: Jon Cacicedo, Albert Biete, Ana Reig

La fascia plantar es una estructura que conecta el calcáneo con los dedos del pie creando el arco plantar. Los cambios degenerativos en la fascia plantar como consecuencia de edad o la sobrecarga local, pueden provocar el denominado ¨síndrome doloroso en el talón¨. El abordaje terapéutico incluye calzado ortopédico, empleo de antiinflamatorios (tanto esteroideos como no esteroideos) o la fisioterapia, entre otras. En este contexto, se han publicado diversos estudios retrospectivos (1,2) y prospectivos (3–7) demostrando como la radioterapia a dosis bajas puede ser un tratamiento útil en el alivio del dolor producido por esta patología. En términos generales, diversos estudios han demostrado un alivio parcial o completo del dolor tras el tratamiento con radioterapia que oscila entre el 60-90% (1–3).

Miszczyk y cols. (1) han demostrado la utilidad de la radioterapia, en una de las series más largas con un total de 856 pacientes (1624 irradiaciones), utilizando una dosis por fracción entre 1-3 Gy, recomendando no exceder la dosis total de 9 Gy. Más recientemente, Kedzierawski y cols. (2) presentaron una serie de 47 pacientes irradiados, alcanzando una dosis total de 6Gy a 1Gy por fracción en un total de 12 días. La respuesta en la primera valoración tras la radioterapia fue un alivio completo del dolor en 37/47 pacientes (78.7%) (2).

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS**

Cabe destacar, la publicación de dos estudios randomizados (5,6):

Heyd y cols. (5) aleatorizaron un total de 130 pacientes a dos esquemas de radioterapia: dos fracciones a la semana de 0.5Gy hasta alcanzar una dosis total de 3Gy en 3 semanas vs 2 fracciones semanales de 1 Gy hasta alcanzar una dosis total de 6Gy en 3 semanas. Ambos esquemas demostraron ser efectivos sin diferencias estadísticamente significativas entre el esquema de baja y de alta dosis.

Niewald y cols. (6) en un total de 66 pacientes compararon el efecto analgésico de dos esquemas de radioterapia realizado mediante dos campos opuestos de 6MV: 6 fracciones de 1Gy (dos fracciones semanales durante 3 semanas) con otro esquema de muy baja dosis que consistía en 6 fracciones de 0.1Gy (en 3 semanas) encontrando una mejoría significativa en el control del dolor a favor del esquema de dosis más alta en el seguimiento a 12 meses post-radioterapia (6).

Posteriormente, Niewald y cols. realizaron otro estudio randomizado (7) de 127 pacientes en 2 brazos de tratamiento: 6Gy en 6 fracciones de 1Gy (dos sesiones semanales) vs 6Gy en 12 sesiones de 0.5Gy (3 sesiones semanales) sin encontrar diferencias significativas en la respuesta al dolor entre ambos brazos.

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

En conclusión, podemos afirmar que la radioterapia es efectiva en el alivio del dolor producido por la fascitis plantar. En base a los estudios randomizados, se recomienda la administración de

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

radioterapia mediante campos opuestos (4-6MV) con prescripción a la línea media del talón, mediante dos sesiones semanales de 0.5-1Gy hasta alcanzar una dosis total de 3-6Gy. El volumen de irradiación según un reciente estudio randomizado (6) incluye el calcáneo y la aponeurosis plantar adyacente con el margen craneal por debajo del tobillo (5). Otros autores recomiendan volúmenes de tratamiento que incluyan la inserción de la fascia plantar junto con el espolón calcáneo y un margen a su alrededor (sin necesidad de incluir el hueso calcáneo de forma completa) (1). En este contexto, se precisa un estudio randomizado entre estos dos volúmenes (calcáneo completo vs inserción de la fascia plantar) para poder determinar realmente la equivalencia clínica.

En caso de no obtener una respuesta satisfactoria tras el tratamiento, se puede valorar la re-irradiación, que ha demostrado ser efectiva y segura (6,8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miszczyk L, Jochymek B, Wozniak G. Retrospective evaluation of radiotherapy in plantar fasciitis. BJR (Internet). 2007 (cited 2020 Sep 23); 80:829–34. Available from: http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/79800547.

2. Kędzierawski P, Stando R, Macek P. Retrospective evaluation of the effectiveness of radiotherapy in patients with plantar fascitis (heel spurs). Reports of Practical Oncology & Radiotherapy (Internet). 2017 (cited 2020 Sep 23); 22:209–11. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1507136716301729.

3. Ott OJ, Jeremias C, Gaipl US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for calcaneodynia: Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. Strahlenther Onkol (Internet). 2013 (cited 2020 Sep 25); 189:329–34. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00066-012-0256-3.

4. Ott OJ, Jeremias C, Gaipl US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for benign calcaneodynia: Long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. Strahlenther Onkol (Internet). 2014 (cited 2020 Sep 25); 190:671–5. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00066-014-0618-0.

5. Heyd R, Tselis N, Ackermann H, Röddiger SJ, Zamboglou N. Radiation Therapy for Painful Heel Spurs: Results of a Prospective Randomized Study. Strahlenther Onkol (Internet). 2007 (cited 2020 Sep 23); 183:3–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00066-007-1589-1.

6. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graeber S, Muecke R, Schaefer V, et al. Randomized, Multicenter Trial on the Effect of Radiation Therapy on Plantar Fasciitis (Painful Heel Spur) Comparing a Standard Dose With a Very Low Dose: Mature Results After 12 Months' Follow-Up. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics (Internet). 2012 (cited 2020Sep23);84:e455–62.Availablefrom: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301612008486.

7. Niewald M, Holtmann H, Prokein B, Hautmann MG, Rösler H-P, Graeber S, et al. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. Radiat Oncol (Internet). 2015 (cited 2020 Sep 23); 10:174.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

8. Hautmann MG, Neumaier U, Kölbl O. Re-irradiation for painful heel spur syndrome: Retrospective analysis of 101 heels. Strahlenther Onkol (Internet). 2014 (cited 2020 Sep 23); 190:298–303.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 5

EPICONDILITIS

Autores: Jon Cacicedo, Albert Biete, Ana Reig

El síndrome de codo doloroso se produce por una irritación de la inserción del tendón tanto en el epicóndilo medial como lateral (más frecuentemente) del húmero, que puede acompañarse de signos degenerativos.

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS**

Se han publicado numerosas series en las que se ha demostrado la utilidad de la radioterapia en esta patología presentando una respuesta al dolor (incluyendo respuestas completas y parciales) en aproximadamente el 80% de los casos de forma temprana (1–3), y alcanzando hasta un 90% de respuestas de forma diferida (hasta 6 semanas post-radioterapia) (3).

Heyd y cols. han descrito una respuesta satisfactoria al dolor con radioterapia (6 fracciones x1 Gy durante 3 semanas) en el 68.9% de los casos (1), especialmente en situación de reposo, más que con el dolor desencadenado durante el ejercicio físico. Seegenschmiedt y cols (2) han publicado en una serie de 93 pacientes con una respuesta del 80% mediante la administración de un esquema de 6 fracciones x 1Gy (3 sesiones semanales) hasta alcanzar una dosis total de 12 Gy.

Se ha publicado un estudio randomizado (3), en el que 216 pacientes con dolor en el codo se aleatorizaron a recibir dos posibles esquemas de radioterapia: 6 fracciones x1Gy (durante 3 semanas) vs 6 fracciones x 0.5Gy (durante 3 semanas). La respuesta al dolor fue satisfactoria en ambos brazos con una respuesta global (incluyendo respuestas parciales y completas) del 80% al finalizar la radioterapia y del 91% de forma diferida a las 6 semanas del fin de la radioterapia. No hubo diferencias significativas en la respuesta entre los dos brazos del estudio. Se han publicado los resultados del control del dolor a largo plazo (4) de este estudio randomizado, mostrando una respuesta al dolor del 94% con una mediana de seguimiento de 35 meses (rango: 9-57 meses), de nuevo sin diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento. Por tanto, desde el punto de vista de radioprotección puede indicarse de forma preferente utilizar el esquema de tratamiento que no exceda 3Gy (4).

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

Podemos concluir afirmando que la radioterapia es un tratamiento eficaz en el manejo del síndrome del codo doloroso especialmente en pacientes que de forma persistente no se benefician de otro tipo de tratamiento conservador. Se recomienda administrar una dosis total entre 3-6Gy, a una dosis por fracción de 0.5-1Gy, administradas durante 3 semanas (se recomienda un intervalo entre fracciones de al menos 2 días). Se puede realizar el tratamiento con una técnica de ortovoltage, normalmente empleando un campo único directo (entre 6-8 cm) sobre el epicóndilo doloroso (3). Si se realiza el tratamiento con un acelerador lineal, se puede emplear un campo único o dos campos ortogonales (con fotones de baja energía) en que

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

deben incluir el epicóndilo doloroso (medial o lateral) junto con un margen de hueso y tejido muscular adyacente.

En el caso de no presentar una buena respuesta a las 6 semanas del fin de tratamiento, se puede evaluar la administración nuevamente de otro tratamiento de radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Heyd R, Schopohl B, Kirchner J, Straßmann G, Böttcher HD. Strahlentherapie der Epicondylopathia humeri. Dtsch med Wochenschr (Internet). 2008 (cited 2020 Sep 25); 122:247–52. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1047604.

2. - Seegenschmiedt MH, Keilholz L. Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. Radiotherapy and Oncology (Internet). 1998 (cited 2020 Sep 25); 47:17–28. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814097001825.

3. - Ott OJ, Hertel S, Gaipl US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Benign painful elbow syndrome: First results of a single center prospective randomized radiotherapy dose optimization trial. Strahlenther Onkol (Internet). 2012 (cited 2020 Sep 25); 188:873–7. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00066-012-0179-z.

4. - Ott OJ, Hertel S, Gaipl US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. The Erlangen Dose Optimization trial for low-dose radiotherapy of benign painful elbow syndrome: Long-term results. Strahlenther Onkol (Internet). 2014 (cited 2020 Sep 25); 190:293–7. Available from: http:/link.springer.com/10.1007/s00066-013-0504-1.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 6

RADIOTERAPIA EN EL HOMBRO DOLOROSO

Autor: Albert Biete, Jon Cacicedo, Ana Reig

La patología dolorosa de la articulación escápulo-humeral es compleja y diversa, así como resistente a numerosas maniobras terapéuticas. De forma simple podemos diferenciar los procesos artrósico-degenerativos, que afectan fundamentalmente a las estructuras osteoarticulares y los inflamatorios, que radican en ligamentos, tendones y bursas. Las patologías más frecuentes son las tendinitis, sobre todo las que interesan el manguito de los rotadores, las tendinosis con calcificaciones y roturas fibrilares y las bursitis del espacio subacromial. Pese a sus buenos resultados la radioterapia antinflamatoria a dosis bajas sigue muy mal conocida en nuestro país y su uso poco frecuente.

- **RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS**

En un artículo español reciente de Alvarez et al (1) en que publican los resultados de RDT en 184 casos de diversa localización, recogidos entre 2015 a 2018, hay solo 16 de hombro (9%). Refieren obtener respuesta antiálgica en el 91% con una EVA que desciende de una media de 7.7 a 3.7. En 2000, Seegenschmiedt publicó (2) la experiencia de varios hospitales alemanes entre 1994 y 1996. 12.600 correspondían a patología osteoarticular, de los que 2.711 (22%) eran periartritis escápulo-humerales. En 2014 se revisó de nuevo la experiencia alemana con la inclusión de 31.925 patologías osteo-degenerativas (3). Entre ellas, el 16% se localizaban en el hombro. La edad media de los pacientes publicados en distintos estudios oscila entre los 55 y 65 años y la casuística alrededor de un centenar de casos, excepto Ott con 312 (4) y la serie alemana citada con 2711. La respuesta antiálgica se obtiene entre el 60 y el 85% de los pacientes. Niewald presenta una serie de 141 casos tratados con 6Gy en 6 fracciones de 1Gy y obtiene un 69% de respuestas, de las que un 19% son con analgesia completa (5).

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS**

El volumen de tratamiento debe abarcar las estructuras óseas, ligamentosas, tendinosas y musculares de interés. La cabeza humeral, la cavidad glenoidea, el acromion y la apófisis coracoides entre las primeras. Es fundamental englobar el manguito de los rotadores y el espacio subacromial, en que asientan las bursas que evitan el rozamiento tendinoso con la superficie ósea. Recordemos también las inserciones de bíceps, supra e infraespinoso y redondo menor. La ecografía y la RMN son las dos exploraciones de valor para conocer en detalle la lesión, en especial las tendinitis y bursitis.

La planificación se hará 3D mediante TAC y técnicas de RDT conformada en que habitualmente se emplearan dos o tres campos de irradiación. La energía más adecuada es de fotones de 4 a 6MV. Las dosis recomendadas son variables, pero predominan los esquemas de 3 o 6 Gy en 6 fracciones de 0,5 o 1Gy a días alternos. Incluso hay esquemas en que solo utilizan 2 fracciones semanales. En el seguimiento recomendamos la ecografía a los 3 meses y posteriormente 6

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

meses después, para pasar a control anual. También puede utilizarse la RMN pero es mucho más costosa.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Alvarez B. Montero A. Aramburu F. Calvo E. de la Casa M.A. Valero J. Hernando O. Lopez M. Ciérvide R. García-Aranda M. Rodríguez S. Sánchez E. Chen X. Alonso R. García de la Peña P. Rubio C. Radiotherapy for ostheoarticular degenerative disorders: When nothing else works. Osteoarthritis and Cartilage Open (2020) 100016.

2. - Seegenschmiedt M.H. Katalinic A. Makoski H.B. Haase W. Gademann G. Hassenstein E. Radiation Therapy for Benign Diseases: Patterns of care study in Germany Int J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 47 (2000) 195-202.

3. - Kriz J. Seegenschmiedt M.H. Bartels A. Micke O. Muecke R. Schaefer U. Eich H.T. Updated strategies in the treatment of benign diseases: A patterns of care study of the German cooperative group on benign diseases Adv. Radiat. Oncol. 3. 3 (2018) 240-244.

4. - Ott O.J. Hertel S. Gaipi U.S. Frey B. Schmidt M. Fietkau R. The Erlangen dose optimization trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome Strahlenther. Onkol. 190 (4) (2014) 394.

5. - Niewald M. Fleckenstein J. Naumann S. Ruebe C. Long-term results of radiotherapy for periarthritis of the shoulder: a retrospective evaluation Radiat. Oncol. 2 (1) (2007) 34.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 7

QUELOIDES

Autor: Ana Isabel Alonso, Clara Eito, Aranzazu Iglesias,Iokin Gutierrez

Los queloides están considerados tumores benignos que se caracterizan por una excesiva proliferación de tejido conectivo (fibroblastos), generalmente en respuesta a una lesión cutánea (traumatismo, incisión quirúrgica, quemadura). La cicatrización de heridas implica tres fases distintas bien descritas de inflamación, proliferación y remodelación o maduración. Se cree que una respuesta excesiva o prolongada de la fase inflamatoria es la causa de la formación de estas cicatrices anormales (1). La proliferación excesiva de fibroblastos está mediada por macrófagos, células de proliferación celular (Ki-67), vascular (CD34), citoquinas y factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), de fibroblastos (FGF), de las plaquetas (PDCF) y TGFb entre otros. Desde el punto de vista histopatológico, el tejido conjuntivo está aumentado, se observan fibras de colágeno grandes, agrupadas y desordenadas.

Está relacionado con predisposición genética y herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, habiéndose identificado un loci de susceptibilidad en los cromosomas 2 y 7.

El queloide es un problema frecuente, que afecta al 4,5- 16% de la población general (2). Es más frecuente en raza negra y oriental (los pacientes de descendencia afroamericana o asiática son especialmente propensos a la formación de queloides, por lo que se ha postulado una predisposición genética a padecerlos) (3), con una edad de aparición entre los 10 y los 30 años y predilección por el sexo femenino. La localización más frecuente es en la cara, el tronco y el pabellón auricular.

Son conocidos los diferentes factores pronósticos clínicos relacionados con el fallo local del queloide: varón, raza negra, antecedentes familiares, localización en tronco y pabellón auricular, tamaño > 2cm, la radioterapia externa (RTE) a bajas dosis (< 15 Gy) o radioterapia administrada > 24h post-cirugía.

Por otro lado, es conocida la implicación de factores moleculares (vías de activación) en el desarrollo de los queloides que nos ha permitido un mayor conocimiento sobre su comportamiento biológico (pronóstico) y terapéutico (predictivo).

Imagen 1: Queloide en lóbulo de la oreja izquierda

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

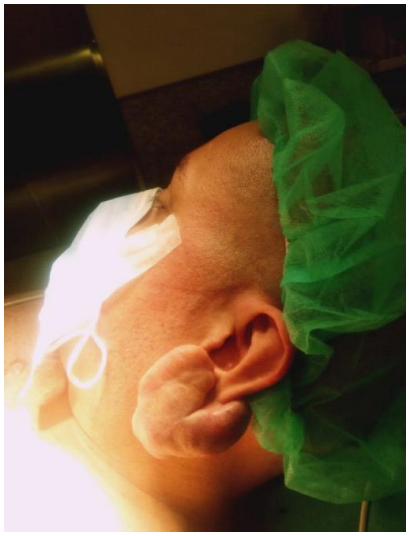


Imagen 2: Queloide resecado y catéter colocado para el tratamiento con braquiterapia

DIAGNÓSTICO

Clínicamente se presenta como un tumor rojizo, duro, deformado, hipersensible, que puede ir acompañado de dolor y prurito. La localización más frecuente es cara, tronco y pabellón auricular. La proliferación de tejido en los bordes suele sobrepasar la cicatriz y no suelen remitir espontáneamente (a diferencia de la cicatriz hipertrófica). Aunque algunos solo tienen consecuencias estéticas, pueden provocar sintomatología e importantes limitaciones funcionales. Cuando son graves pueden ocasionar un trauma psicológico, con importantes repercusiones sobre la calidad de vida del paciente.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO

Existen muchos tratamientos locales para el queloide, pero ninguno de ellos ha conseguido tasas de controles satisfactorias a largo plazo; todos los tratamientos posibles en la actualidad presentan una tasa de recidiva entre 40-100% (4).

-Dentro de las técnicas locales utilizadas se encuentra: la presión local de la cicatriz durante varias semanas (5), el uso local de láser carbón-dióxido (6,7), inyecciones de corticoides (8,9), crioterapia (10), aplicaciones de silicona (11), ácido retinoico (12), o vendas elásticas compresivas.

-La cirugía como único tratamiento presenta una tasa de recidiva entre el 80 y 100%, siendo la recidiva generalmente más grande que la inicial (13). Por esta razón la cirugía no debe ser utilizada como tratamiento único en el queloide. El bajo porcentaje de control local post-cirugía generó el uso de tratamientos adyuvantes "no radioterapia" en los últimos años con resultados poco satisfactorios.

Técnica	Tasa recidiva
Silicona (11, 14)	90%
Terapia presión (5)	40%
Corticoides intralesión (8,9)	58%
Crioterapia (10)	48%
Láser carbón (6)	40%
Cirugía (13)	90%

Tabla 1. Tratamiento no radioterápico en el queloide y resultados en términos de recidiva

-El tratamiento que produce una mayor efectividad es la radioterapia después de realizar la cirugía, con tasas de recidiva inferiores al 30%. El queloide es una de las muchas patologías benignas con indicación de radioterapia que en este caso actuaría produciendo un efecto inhibidor de la proliferación de fibroblastos (pterigium, desmoides, queloides). Su mecanismo de acción se basa en la generación de microtrombosis e inflamación aguda junto con el control de la proliferación e inducción prematura de la muerte celular de los fibroblastos (15) y la destrucción de las células basales de la dermis, produciendo así una disminución de la síntesis de colágeno.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

La técnica de RT puede ser externa con fotones de bajo voltaje (100-125 Kv), rayos-X (16,17,18) de unidades de ortovoltaje o la utilización de electrones (6MeV) de aceleradores lineales y también con braquiterapia (BT) de baja (LDR) o alta tasa de dosis (HDR).

Estudios recientes han demostrado que la asociación de cirugía y BT de HDR produce un control local alto con una morbilidad mínima, lo que hace de esta técnica una modalidad muy interesante para el tratamiento de los queloides.

- **VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS.**

En las últimas décadas diferentes técnicas de radioterapia se han utilizado en el tratamiento del queloide con diferentes resultados:

1. Radioterapia externa

- Se puede emplear la radioterapia externa: ortovoltaje 100-125 Kv (24) o electrones a través de un acelerador lineal (19).

- La dosis de radioterapia externa varía entre 15 y 20 Gy post-cirugía en 4-5 fracciones, 5 días a la semana. Kovalic y Perez, publicaron una tasa de recidivas del 30% con radioterapia externa post-cirugía con dosis igual o inferior a 12 Gy en comparación a un 19% con dosis superiores a 12 Gy.

- En caso de no ser tratado con cirugía, la dosis de radioterapia recomendadas es de 25-30 Gy en 5-6 fracciones de 5 Gy, una o dos veces al día en 3-6 días.

Autor	Dosis RT	Tasa de recidiva
Ollstein et al (16)	15Gy/3fx (rayosX)	28%
Emhamre y Hammar (17)	Dosis varias (rayosX)	11%
Borok et al (20)	Dosis varias (rayosX)	8%
Kovalic y Perz (21)	Dosis varias (rayosX)	27%
Sallstrom et al (18)	18Gy/3fx (rayosX)	8%
Lo et al (22)	8/15Gy (electrones)	13%
Doornbos et al (23)	Dosis varias	15%

Tabla 2. Resultados clínicos de la radioterapia externa en el queloide

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

2. Braquiterapia

La braquiterapia de baja tasa de dosis ha caído en desuso siendo reemplazada por la braquiterapia de alta tasa de dosis (Iridio 192) en el tratamiento de los queloides.

La braquiterapia de alta tasa de dosis (BT-HDR) es una técnica que permite administrar una dosis de irradiación muy conformada a la lesión sin afectar a los tejidos circundantes. En los últimos años, el tratamiento de los queloides con BT-HDR (post-cirugía) ha demostrado un mayor control local (80 – 100%) que los obtenidos con otras técnicas de tratamiento y unos resultados estéticos aceptables.

La ventaja de la BT-HDR es administrar una dosis de irradiación en toda la cicatriz (post-cirugía). Para ello durante el acto quirúrgico, se coloca un catéter-guía (tubo plástico) en la dermis y cierre posterior con técnica de sutura intradérmica de la cicatriz. La irradiación se administra < 6h después de la cirugía en tres dosis separadas 6h cada una. Posteriormente se retira el catéter-guía (tubo plástico) y se realizan los controles de seguimiento. La dosis de BT-HDR que mejor control produce son 18 Gy (6 Gy por fracción).

El tratamiento de los queloides con BT de alta tasa está indicada en casos de pacientes que no han respondido a tratamiento tópico (corticoides tópicos, silicona…) y que presentan:

- síntomas como dolor, picor y molestias locales
- alteraciones estéticas importantes
- impotencia funcional
- repercusión psicológica y emocional

La BT-HDR permite administrar unas dosis elevadas de radiación a la lesión cercana a la fuente de irradiación (192 Ir). El efecto biológico de la BT-HDR es producir apoptosis y fibrosis sobre la lesión. Una de las ventajas de la BT-HDR es que las dosis administradas son muy conformadas sobre la cicatriz del queloide y los tejidos circundantes reciben una dosis muy baja. Otra de las ventajas de la BT-HDR es que el tiempo de irradiación es reducido y el tratamiento se realiza en régimen ambulatorio.

Una de las series más amplias (169 pacientes) utilizando braquiterapia HDR pertenece a un estudio de Guix y Henríquez et al (24), en la que se administraban 12 Gy (a 1 cm del centro del catéter) en cuatro fracciones de 300 cGy en 24 h (a las 09.00 a.m., 15.00 p.m, 21.00 p.m, y 09.00 a.m, del día siguiente). La primera fracción era administrada de 30 a 60 min desde la cirugía. El tratamiento fue optimizado usando la optimización estándar geométrica.

AUTOR	PACIENTES	DOSIS
Van Leeuwen et al (25)	67	2 fracciones × 600 cGy/ 24 horas

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Ogawa et al (26,27)	174	4 fracciones de 500 cGy en 4 días 2 fracciones de 500 cGy en 2 días
Narkwong y cols (28)	16	3 fracciones de 500 cGy a 0,5 cm
Guix, Henríquez et al (24)	169	4 fracciones x 300 cGy a 1 cm /24 horas
Veen et al (29)	35	3 fracciones x 600cGy/24h

-Ogawa et al (27) en 2007 defendía protocolos de dosis personalizadas por localización. Según sus resultados los sitios de cicatrices hipertróficas y queloides intratables con un alto riesgo de recurrencia deben ser tratados con 20 Gy en 4 fracciones durante 4 días y el lóbulo de la oreja debe ser tratado con 10 Gy en 2 fracciones durante 2 días.

-Narkwon et al (28) prescribe dosis de 15 Gy a 5 mm del eje de la herida y distribuidas en 4 fracciones separadas al menos por 6 horas, mientras que Van Leeuwen et al (25) prescribe 12 Gy en 2 fracciones en 24 horas.

- Veen et al (29) recomienda que la dosis biológica equivalente (DBE) sea alrededor de 30 Gy, ya que se obtienen el menor número de recidivas.

La dosimetría se puede realizar por cálculo manual o basada en el TAC de planificación.

-Es muy importante que la 1ª fracción de dosis sea precoz, a ser posible no más de 4 horas tras la cirugía (preferiblemente 90 minutos).

-Cuando se realiza el cálculo dosimétrico de forma manual definiremos la distancia a la que queremos prescribir la dosis desde el centro de la fuente que puede ser 5mm, 7mm o 10 mm.

En resumen, aunque no existe consenso en cuanto a la dosis óptima en el tratamiento del queloide con BT-HDR post-cirugía, los autores recomiendan:

- 12 Gy (4 Gy x 3fx) a 7-10mm de la fuente (cálculo manual), preferiblemente en queloides pequeños (< 3cm), iniciando la primera fracción a los 90 minutos post-cirugía, con fracciones entre 4-6h. (La DBE a 5 mm es 24.6 Gy y la DBE a 7mm es 15.6 Gy).

- 18 Gy (6 Gy x 3fx) con TAC planificación a Dmax, preferiblemente en queloides grandes, iniciando la primera fracción a los 90 minutos post-cirugía, con fracciones entre 4-6h. (La DBE es 28.8 Gy).

CONCLUSIÓN

Los queloides son tumores benignos, que surgen por una alteración en el proceso normal de cicatrización, generalmente secundaria a una lesión quirúrgica o un trauma tisular. Aunque algunos solo tienen consecuencias estéticas, pueden provocar sintomatología e importantes limitaciones funcionales. El tratamiento suele ser complejo debido a su gran tendencia a

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

recidivar. Entre las terapias más utilizadas destacan las infiltraciones con corticoides, la presoterapia, la crioterapia, el láser, el gel de silicona y la cirugía combinada con radioterapia. El tratamiento radioterápico puede administrarse mediante radioterapia externa (RTE), braquiterapia de alta tasa (HDR-BT) o braquiterapia de baja tasa (LDR-BT), siendo la HDR-BT adyuvante una de las técnicas más recomendadas cuando los queloides no responden a tratamientos convencionales.

La radioterapia postoperatoria es un procedimiento bien aceptado por los pacientes y sin efectos secundarios graves. Es una opción de tratamiento para queloides de gran tamaño, de difícil manejo o que han recidivado tras el empleo de otras medidas más conservadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. Burns. 2014; 40(7):1255-1266.

2. - Asawanonda P, Khoo LS, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. Arch Dermatol 1999; 135: 348-349.

3. - Bennett KG, Kung TA, Hayman JA, Brown DL. Treatment of Keloids With Excision and Adjuvant Radiation: A Single Center Experience and Review of the Literature. Ann Plast Surg 2017; 78(2):157-161.

4. - From L, Assaad D. Neoplasms, pseudoneoplasms, and hyperplasia of supporting tissue origin. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. MxGraw-Hill, NY, 1993; pp 1196-1209.

5. - Apfelberg DB, Maser MR, White DN, Lash H. Failure of carbondioxide laser escisión of keloids. LasersSurgMed 1989; 9:382-388.

6. - Sherman R, Rosenfeld H. Experience with the Nd: YAG laser in the treatment of keloid scars. Ann PlastSurg 1988; 21:231-235.

7. - Kiil J. Keloids treated with topic alinjections of triamcinolone acetonide. Scand J Plast ReconstrSurg 1977; 169-172.

8. - Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, et al. Hypertrophicscars, keloids, and contracturas. The celullar and molecular basis for therapy. SurgClin North Am 1997; 77:701-730.

9. - Zouboulis CC, Blume U, Buttner P, et al. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars: a prospective consecutive trial of case series. Arch Dermatol 1993; 129: 1146-1151.

10. - Mercer NS, Silicone gel in the treatment ok keloid scars. Br J Plast Surg 1989; 42:83-87.

11.- Panabiere-Cataing MH. Retinoic acid in thetreatment of keloids. J Dermatol Surg Oncol 1988; 14:1275-1276.

12. - Cosman B, Crikelair GF, Ju DMC, Gaulin JC, Lattes R. The surgical treatment of keloids. Plas Reconstr Surg 1961; 335-358.

13. - Ohmori S. Effectiveness of silastic sheet coverage in the treatment of scar keloid (hypertrophicScar). AestheticPlastSurg 1988; 12:95-99.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

14. - Ji J, Tian Y, Zhu YQ, Zhang LY, Ji SJ, Huan J, et al. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. J Dermatol. 2015; 42(1):56-63.

15. - Ollstein RN, Siegel HW, Gillooley J, et al. Treatment of keloids by combined surgical escision and immediate postoperative X-ray therapy. Ann PlastSurg 1981; 7:281-285.

16. - Emhamre A, Hammar H. Treatment of keloids with postoperative X-ray irradiation. Dermatologica 1983; 167:90-94.

17. - Sallstrom KP, Larson O, Heden P, et al. Treatment of keloids with surgical escisión and postoperative X-ray radiation. Scand J Plast Reconstr Surg Hand 1989; 23:221-214.

18. - Doornbos JF, Stoffel TJ, Has AC, et al. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:833-839.

19. - Flickinger JC. A radiobiological analysis of multicenter data for postoperative keloid radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2011; 79:1164-70.

20. - Borok TL, Bray M, Sinclair I, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. Int J Radiat Onco lBiolPhys 1988; 15:865-870.

21. - Kovalics JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: A 20 year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 77-80.

22. - Lo TCM, Seckel BR, Salzman FA, Wright KA. Single-dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars. Radiother Oncol 1990; 19:267-272.

23. - Guix B, Henríquez I, Andrés A, et al, Treatment of keloidsbyhigh-dose-rate brachytherapy: a seven-years study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50:167-72.

24.- VanLeeuwen MC, Stokmans SC, Bulstra AE, et al. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of recalcitrant keloids: a unique, effective treatment protocol. PlastReconstrSurg. 2014; 134(3):527.

25. - Ogawa R, Huang C, Akaishi S, etal. Analysis of surgical treatments for ear lobe keloids: analysis of174 lesions in 145 patients. PlastReconstrSurg. 2013; 32(5): e818-25.

26.- Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, et al. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. Ann PlastSurg.2007; 59(6):688-91.

27. - Narkwong L, Thirakhupt P. Postoperative radiotherapy with high dose rate iridium 192 mould for prevention of ear lobe keloids. JMedAssoc Thai. 2006; 89(4):428-33.

28. - Veen RE, Kal HB. Post-operative high-dose brachytherapy in the prevention of keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69:1205-8.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 8

ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

Autores: Iokin Gutierrez Ana Isabel Alonso, Clara Eito, Aranzazu Iglesias

La enfermedad de Dupuytren es un desorden fibro-proliferativo que afecta a la fascia palmar con la formación de nódulos y cordones fibrosos (1). Estas formaciones fibrosas pueden progresar hasta causar deformaciones a modo de flexiones y contracturas dolorosas en las articulaciones de la mano.

La causa de la Enfermedad de Dupuytren es desconocida (2). Afecta de manera predominante a personas con ancestros del norte de Europa y se ha objetivado una predisposición genética a la enfermedad en los pacientes que la padecen. Se ha estudiado la sobreestimulación de la vía de señalización de Wnt, la cual está relacionada con la proliferación celular, como una de las posibles causas de la proliferación excesiva de fibroblastos.

Se ha identificado la relación entre la Enfermedad de Dupuytren y las siguientes patologías (3):

- Trabajos que sufren traumas repetidos o vibración que afecte a las manos.
- Adultos con Diabetes Mellitus.
- Fibrosis en otras localizaciones (fibromatosis nodular plantar, Enfermedad de Peyronie, fascitis poplitea).
- Consumo elevado de alcohol y tabaco.

A nivel patológico, se caracteriza por un engrosamiento de la fascia palmar secundaria a una proliferación fibroblástica y depósitos de colágeno.

En la fase inicial de la enfermedad se forma uno o varios nódulos en la fascia, siendo estos signos patognomónicos (4). Estos nódulos están formados por fibroblastos, miofibroblastos y colágenos de tipo III. Los niveles de prostaglandinas están elevados en estos nódulos fibróticos y pueden favorecer a la contracción de los miofibroblastos. Los tendones flexores no están afectados por los nódulos fibrosos, pero la invasión de la dermis por la proliferación fibrosa causa la característica contracción de las articulaciones palmares.

Por otra parte, la presencia de linfocitos CD3 positivos y la expresión del complejo de histocompatibilidad (MHC) tipo II, sugieren la acción de una respuesta autoinmune mediada por células T (5).

La mayoría de casos se presentan en personas mayores de 50 años, de raza blanca. Aproximadamente el 80% de los casos se da en varones y se estima que el 5-10% de los varones mayores de 50 años está afectado por la enfermedad (4).

La enfermedad se presenta como un engrosamiento o nódulo indoloro en la palma de la mano. Desde la aparición de este engrosamiento hasta la contractura de las articulaciones pueden

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

pasar años o incluso décadas. La región cubital es la más frecuentemente afectada, siendo típica la contractura de la falange proximal del 4º y 5º dedo.

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de la Enfermedad de Dupuytren es clínico, y se llevará a tras detectar una pérdida de extensión de los dedos, indolora, que asocia alguno de los siguientes hallazgos en la exploración física:

-El primer signo de la enfermedad es la aparición de pliegues en la piel sobre un tendón flexor, más frecuentemente a la altura de la base de la falange proximal.

-Se pueden palpar discretos nódulos siguiendo el trayecto de los tendones flexores.

-La presencia de un cordón fibroso a nivel subcutaneo que impide la completa extensión de las articulaciones metacarpo-falángicas.

-Los nódulos iniciales pueden ir progresando hasta formar cordones fibrosos que lleguen hasta las falanges produciendo contracturas interfalángicas.

-Ausencia de signos inflamatorios.

Para la clasificación de la Enfermedad de Dupuytren podemos utilizar la clasificación de Tubiana (6):

CLASIFICACIÓN DE TUBIANA

FASE	DESCRIPCIÓN
0	Exploración normal
N	Nódulo palmar sin flexión patológica
1	Déficit de extensión de 0-45º
2	Déficit de extensión de 45-90º
3	Déficit de extensión de 90-135º
4	Déficit de extensión mayor de 135º

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren es la restauración de la movilidad de la mano. Se deberá decidir teniendo en cuenta la fase de evolución de la enfermedad e individualizando cada caso, puesto que la evidencia de los distintos tratamientos utilizables es limitada.

Los tratamientos que más frecuentemente se emplean en la enfermedad de Dupuytren son los siguientes (7):

1- CIRUGÍA

La cirugía ha sido el tratamiento de elección en los casos de enfermedad avanzada. Las intervenciones que se realizan con más frecuencia son:

- Fasciotomía: resección de los cordones fibrosos.
- Fasciectomía: resección de los cordones y fascia afectada, con o sin resección de la piel sobre la zona afectada.

Los resultados iniciales de la cirugía son buenos (8), pero la tasa de recurrencia es alta. Se han propuesto los siguientes parámetros como indicación de cirugía:

- Flexión deformada de >30-40 grados a nivel de la articulación metacarpo-falángica.
- Flexión deformada de >20 grados a nivel de la articulación interfalángica.

2- APONEUROTOMÍA PERCUTANEA

Esta es una técnica menos invasiva que las mencionadas en el apartado anterior. Mediante una aguja se procede a romper la continuidad de los cordones fibrosos para disminuir la tensión que ejercen sobre las articulaciones.

Los datos que se disponen sobre esta técnica son muy limitados y sugieren que los resultados son peores que los de la fasciotomía en cuanto a ganancia de grados de extensión. Aún así, los datos muestran equivalencia en cuanto a satisfacción del paciente y PRO (patient reported outcomes) (9).

3- INYECCIONES DE COLAGENASA

El tratamiento con inyecciones de colagenasa es más efectivo en pacientes con grados bajos de contractura (<50 grados) o estadios más iniciales. Produce un beneficio en los grados de contractura, pero no se consigue la resolución completa. Se desconoce su papel en la enfermedad recurrente.

La inyección de colagenasa con Clostridium Histolítica es otra forma de una intervención mínimamente invasiva (10), siendo una buena alternativa a la cirugía en los casos iniciales.

La efectividad del tratamiento de Radioterapia depende de la fase en la que se encuentre la enfermedad. El efecto antiproliferativo es mayor en las fases iniciales, cuando la actividad celular en el tejido a tratar es mayor.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

A lo largo de los últimos años se han publicado varios estudios sobre el uso de la radioterapia en la Enfermedad de Dupuytren. En el año 2017 se publicó una revisión sistemática sobre los estudios publicados (11) hasta la fecha.

•RESULTADOS CLÍNICOS PREVIOS.

En esa revisión se analizan los estudios existentes, y se seleccionan 6 que cumplen los criterios de calidad establecidos por los autores de la revisión. Los estudios son los siguientes (12, 13, 14, 15, 16, 17):

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NIVEL DE EVIDENCIA	DOSIS TOTAL	Nº SESIONES	DOSIS POR SESIÓN (Gy)	MEDIANA DE SEGUIMIENTO (AÑOS)
Herbst and Regler (1986)	Cohorte retrospectiva	3	<42Gy	3-14	3	1,5
Keilholz et al. (1996)	Cohorte retrospectiva	3	30Gy	10	3	6
Adamietz et al. (2001)	Cohorte retrospectiva	3	30Gy	10	3	10
Seegenschmiedt et al. (2001)	Estudio randomizado controlado	2	30Gy	10	3	1
			21Gy	7	3	
Betz et al. (2010)	Cohorte retrospectiva	3	<30Gy	2	3	13
Zirbs et al. (2015)	Cohorte retrospectiva	3	32Gy	4	8	4

En total se analizan 698 pacientes con Enfermedad de Dupuytren con un total de 770 manos irradiadas. La edad media de los pacientes es de 58,5 años y se utiliza la clasificación de Tubiana. La dosis total de radioterapia varía desde 21Gy hasta 42Gy, siendo 30Gy la dosis más utilizada. Las dosis por fracción varían desde 3Gy a 8Gy. La mediana de seguimiento es de 5 años.

Se establecen tres posibles resultados: mejoría del número y dureza de los nódulos, estabilidad y progresión. Tres estudios reportan los resultados sin tener en cuenta las fases de la

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

enfermedad, y objetivan una mejoría entre el 0%-56%; estabilidad entre el 37%-98% y progresión entre el 2%-20%. Los otros tres estudios clasifican los resultados según fase de la enfermedad, mostrando los siguientes resultados:

El rango de dosis utilizado en los diferentes estudios es amplio (desde 21Gy hasta 42Gy). El estudio de mayor calidad a la hora de estudiar la dosis de radioterapia es el realizado por Seegenschmiedt et al. (2001). Este estudio (15) divide a los pacientes en dos grupos con dos esquemas de radioterapia diferentes. Grupo A: 10 fracciones de 3Gy (dosis total 30Gy) y Grupo B: 7 fracciones de 3Gy (dosis total de 21Gy).

Los resultados se valoraron mediante exploración física para valorar diferencias en movilidad, mejoría de cordones y nódulos fibrosos, tensión de la piel y el grado de extensión, y se compararon con los resultados previos a la radioterapia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos esquemas de radioterapia. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la toxicidad (se describe radiodermitis grado I en torno a 20%-40% de los casos sin presentar toxicidad a largo plazo. No se ha reportado ningún caso de tumores radioinducidos. Se conoce que el riesgo de desarrollar una neoplasia radio inducida es baja (18), pero sigue siendo recomendable la vigilancia prolongada y la educación del paciente en este aspecto.

Otro estudio publicado en 2012, proporciona otro fraccionamiento con resultados similares (19). En este caso se evalúa un fraccionamiento de 21Gy en 7 fracciones de 3Gy con otro que se administra en 2 series, 5 fracciones de 3Gy en cada serie, separadas por 12 semanas y un tercer grupo que no se trata con radioterapia a modo de control. Después de una media de seguimiento de 8 años, se reporta un empeoramiento en la contractura del 35% en el grupo de control, del 7% en el grupo de 21Gy y del 4% en el grupo de 30Gy.

•VOLÚMENES, TÉCNICA Y DOSIS.

El volumen de tratamiento debe abarcar los nódulos y cordones fibrosos palpables con un mínimo de 5 - 10mm de margen en todas las direcciones.

La radioterapia se puede realizar con electrones (4-6Mev), así como con rayos X de baja energía (11-150kV). Es recomendable utilizar un blindaje de plomo para la piel y estructuras cercanas que no estén contempladas dentro del volumen de tratamiento.

Se recomiendan dosis de 3Gy por fracción con una dosis total de 21Gy - 30Gy. También se puede valorar el fraccionamiento en 2 series, de 5 fracciones de 3Gy cada serie, separadas por 12 semanas (dosis total de 30Gy).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CONCLUSIÓN

Pese a que la evidencia es limitada, la radioterapia se puede plantear en la enfermedad de Dupuytren con el objetivo de desacelerar la progresión de la fibrosis y retrasar el momento de la cirugía únicamente en las fases iniciales de la enfermedad (N/I).

Son necesarios estudios randomizados para dilucidar la efectividad de este tratamiento y su papel en el manejo basado en la evidencia de la Enfermedad de Dupuytren.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gudmundsson KG, Jónsson T, Arngrímsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. Lancet. 2003 Jul 12; 362(9378):165-8. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)13871-8. PMID: 12867120.

2. Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. Nat Rev Rheumatol. 2010 Dec; 6(12):715-26. Doi: 10.1038/nrrheum.2010.180. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21060335.

3. Liss GM, Stock SR. Can Dupuytren's contracture be work-related? Review of the evidence. Am J Ind Med. 1996 May; 29(5):521-32. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0274(199605)29:5<521: AID-AJIM12>3.0.CO;2-2. PMID: 8732927.

4. Ross DC. Epidemiology of Dupuytren's disease. Hand Clin. 1999 Feb; 15(1):53-62, vi. PMID: 10050242.

5. Baird KS, Alwan WH, Crossan JF, Wojciak B. T-cell-mediated response in Dupuytren's disease. Lancet. 1993 Jun 26; 341(8861):1622-3. Doi: 10.1016/0140-6736(93)90760-e. PMID: 8099992.

6. Renu, Arandes. (2010). Enfermedad de Dupuytren. Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano. 38. 065-085. 10.1055/s-0037-1606768.

7. Kníže, J & Miletín, J & Nejedlý, A & Chorvát, M & Novotná, Klara & Ticha, Pavla & Fibír, A & Sukop, Andrej & Knížetová, A. (2018). CURRENT TREATMENT OPTIONS OF DUPUYTREN´S DISEASE. Acta chirurgiae plasticae. 59. 142-148.

8. Townley WA, Baker R, Sheppard N, Grobbelaar AO. Dupuytren's contracture unfolded. BMJ. 2006 Feb 18; 332(7538):397-400. Doi: 10.1136/bmj.332.7538.397. PMID: 16484265; PMCID: PMC1370973.

9. Van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in dupuytren's disease. J Hand Surg Br. 2006 Oct; 31(5):498-501. Doi: 10.1016/j.jhsb.2006.03.174. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16766101.

10. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med. 2009 Sep 3; 361(10):968-79. Doi: 10.1056/NEJMoa0810866. PMID: 19726771.

11. Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. J Hand Surg Eur Vol. 2017 Sep; 42(7):689-692. Doi: 10.1177/1753193417695996. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28490266.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

12. Herbst M, Regler G. Dupuytrensche kontraktur. Radiotherapie der frühstadien. Strahlenther Onkol. 1986, 161: 143–7.

13. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapy for pre- vention of disease progression in early-stage Dupuytren's con- tracture: initial and long-term results. Int J Radiate Oncol Biol Phys. 1996, 36: 891–7.

14. Adamietz B, Keilholz L, Grünert J, Sauer R. Radiotherapy of early stage Dupuytren disease. Long-term results after a median follow-up period of 10 years. Strahlenther Onkol. 2001, 177: 604–10.

15. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Radiotherapy optimization in early-stage Dupuytren's contracture: first results of a randomized clinical study. Int J Radiate Oncol Biol Phys. 2001, 49: 785–98.

16. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long- term results after 13 years. Strahlenther Onkol. 2010, 186: 82–90.

17. Zirbs M, Anzeneder T, Bruckbauer H et al. Radiotherapy with soft x-rays in Dupuytren's disease – successful, well-toler- ated and satisfying. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015, 29: 904–11.

18. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, Shaffer RE, Taylor RE. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol 2015; 88: 20150405.

19. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M et al (2012) Long- Term outcome of radiotherapy for early stage Dupuytren's dis- ease: A Phase III clinical study. In: Eaton C et al (eds) Dupuytren's disease and related hyperproliferative disorders. Springer, Berlin, pp 349–371

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 9

ENFERMEDAD DE LEDDERHOSE

Autores: Clara Eíto, Autores: Iokin Gutierrez Ana Isabel Alonso, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

La enfermedad de Ledderhose (EL) es una distrofia benigna caracterizada por una hiperproliferación de fibroblastos y colágeno a nivel de la aponeurosis plantar, descrita por primera vez en 1897 por el cirujano Georg Ledderhose.

Tiene un crecimiento lento y forma parte de las fibromatosis superficiales, entre la que se encuentran: enfermedad de Dupuytren, la fibromatosis peneana o enfermedad de Peyronie y la de los cojinetes cutáneos o almohadillas de los nudillos.

Por tanto, tal y como se ha comentado, la EL es el equivalente a la enfermedad de Dupuytren (ED), pero a nivel plantar (1).

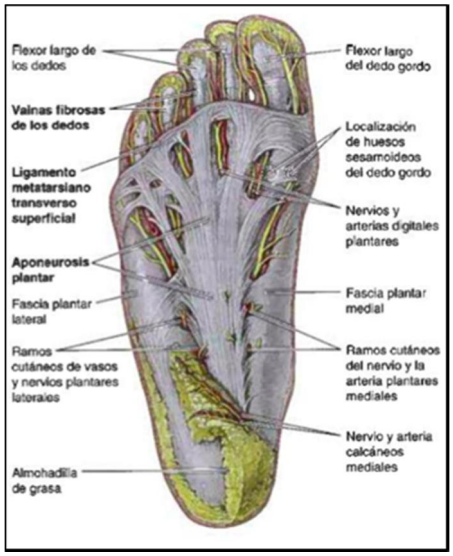


Figura 1: Fascículos de la fascia plantar (2)

La incidencia no es tan conocida como en la ED. Afecta con mayor frecuencia en raza blanca y en varones (dos veces más frecuente que en la mujer) y rara vez aparece en niños o adolescentes.

Fue descrita y registrada en EE. UU como enfermedad rara, presentando una incidencia total de menos de 200.000 casos en la población de EE. UU (3).

La afectación de la fibromatosis plantar aumenta con la edad, siendo la edad media de aparición para los varones la sexta década y para las mujeres la séptima década de la vida. En España se

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

encontró una prevalencia del 9,9% entre individuos de 45-54 años que se elevó al 25,5% en mayores de 75 años (4). Es causa frecuente de aparición de nódulos en la planta del pie.

El 50% de los casos de enfermedad de Ledderhose padecen además ED, pero inversamente la fibrosis palmar se acompaña de la plantar sólo en el 3% de los casos. La coexistencia de la fibromatosis de la aponeurosis plantar con la fibromatosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie es rara (5-6).

Su etiología es desconocida, aunque se ha establecido cierta asociación con traumas repetidos, diabetes, alteraciones en la cicatrización, enfermedad hepática secundaria a alcoholismo, tabaquismo (5) y también cierta relación con origen genético en el que se ha descrito una herencia autosómica dominante, aunque son raros los casos de fibromatosis plantar familiar.

La EL se puede presentar como un único nódulo fusiforme o fibroma, como varios fibromas o como una masa infiltrante (fibromatosis). Su localización más común es la parte central y medial de la fascia plantar. Las lesiones más superficiales son de menor tamaño, mejor definido y menos agresivo que las profundas. Estas ultimas pueden afectar al músculo, estar peor definidas y no detectarse por su profundidad hasta hacer efecto masa y provocar dolor.

Las formas indoloras que no producen molestias son las más frecuentes Puede ser asintomático en un comienzo y después apreciarse una sensación de cuerpo extraño en el zapato, dificultad para calzarse y, a medida que aumenta de tamaño, dolor a la bipedestación y a la marcha. El tamaño es variable. Al contrario de lo que sucede en la mano, la fibrosis plantar no suele generar una flexión de los dedos del pie.

Por lo general, la EL aparece de manera unilateral, la presencia de fibromatosis en los dos pies se observa en el 25% de los casos (7).

DIAGNÓSTICO

Tras presentar una clínica compatible, es esencial realizar una adecuada exploración física. A la palpación, los nódulos se suelen deslizar bajo la piel, tras una larga evolución terminan por adherirse. Al tensionar la aponeurosis con la extensión de los dedos del pie, permite apreciar mejor el nódulo. No se acompaña de signos inflamatorios, la piel subyacente es normal y no hay cambios de temperatura (8).

La ecografía permite observar los nódulos encastrados en la aponeurosis plantar, que casi siempre se localizan en la zona superficial de ésta y respetan las fibras profundas. Cuando persiste alguna duda respecto al origen de la tumefacción plantar, después de la ecografía el mejor examen es la resonancia magnética, la cual permite obtener mayor precisión de la extensión en partes blandas (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento médico se basa en varias opciones terapéuticas según el tamaño y la sintomatología del paciente desde una simple adaptación al calzado, fisioterapia, colocación de ortoprótesis, toma por vía oral de AINEs, aplicaciones tópicas de productos antinflamatorios o infiltraciones de esteroides y anestesia para disminuir el dolor.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

En caso de fracaso del tratamiento médico u ortopédico, cuando el nódulo es doloroso por su tamaño o localización y supone limitación en la vida diaria, se puede valorar realizar un tratamiento quirúrgico, mediante fasciectomía parcial o total. Los resultados de ésta en cuanto al riesgo de recidiva son mejores si la aponeurectomía es extensa.

Tras la exéresis quirúrgica, el estudio patológico y el análisis inmunohistoquímico son útiles para confirmar el diagnóstico si fuera necesario. Las características histológicas son poco específicas, pero con ayuda de la inmunohistoquímica es posible descartar los diagnósticos diferenciales.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El tratamiento radioterápico puede realizarse en caso de progresión clínica y después de la cirugía. Se disponen de pocos datos sobre el uso de RT exclusiva como tratamiento primario en EL.

Un estudio retrospectivo analizó 25 pacientes (36 pies) tras administración de dos ciclos de RT de 5 fracciones por 3Gy/fracción para una dosis total de 30Gy. Después de una mediana de seguimiento de 38 meses (rango: 12-67 meses), en ninguno se evitó la progresión de la enfermedad. En general 28/36 pies respondieron con disminución del dolor y sensibilidad y en 8/36 pies los síntomas fueron estables (10).

Otro estudio proporcionó resultados de 24 pacientes (33 pies) tratados con dos ciclos de RT de 5 fracciones por 3Gy/fracción para una dosis total de 30Gy (N =20) o dos fracciones individuales de 4Gy en días consecutivos, repetidos a intervalos de 4 semanas a dosis acumuladas que oscilan entre 24 y 32 Gy (n=4). Después de una mediana de seguimiento de 22,5 meses (rango: 6 a 76 meses), ninguno de los pacientes experimentó progresión del número y tamaño de las lesiones o de los síntomas (11).

Las recomendaciones actuales sobre radioterapia establecen que el volumen blanco debe incluir todos los elementos palpables o detectables por pruebas configurando el GTV. Se debe crear un margen de 3-5mm de seguridad para el PTV. Los electrones de baja energía y los rayos X pueden ser opciones adecuadas para la radiación. Los blindajes de los tejidos blandos circundantes por individuo deben realizarse. La dosis de prescripción recomendada varía entre dosis única de 2-3Gy o dosis de 15-21Gy en 5 sesiones por semana (7).

CONCLUSIÓN

La radioterapia se puede administrar en la enfermedad de Ledderhose de una forma segura y eficaz, tras la cirugía o en caso de progresión. El rango de dosis de prescripción varía desde dosis única a dosis de 15 a 21 Gy.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1.- Lee TH, Wapner KL, Hecht PJ. Plantar fibromatosis. J Bone Joint Surg Am. 1993; 75 (7): 1080-4.

2. - Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía Humana con Orientación Clínica. 6aed. Barcelona; Editorial Médica Panamericana; 2007.

3.- Buller E, Buller E, Cabello J. Enfermedad de Ledderhose familiar. Rev Clin Med Fam 2013; 6(3): 175-177.

4. - Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Sigfusson N et al. Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological and social assessment. The Reykjavik study. J Clin Epidemiol 2000; 54:291-6.

5. - Fausto de Souza D, Micaelo L, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Ledderhose disease: an unusual presentation. J Clin Aesthet Dermatol 2010; 3 (9): 45-7.

6.- Graells Estrada J, García Fernández D, Badia Torroella F, Moreno Carazo A. Familial plantar fibromatosis. Clin Exp Dermatol. 2003; 28 (6): 666-70.

7. - Seegenschmiedt MH, Micke O, Niewald M et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part III: Hyperproliferative disorders. Strahlenther Onkol (2015) 191:541–548.

8. - Chokshi FH, Jose J, Clifford PD. Plantar fibromatosis. AM J Orthop 2009; 38 (9): 475-9.

9. - Morrison W. Schewitzer M, Wapner K. Plantar fibromatosis: A bening aggresive neoplasm with characteristic appearance on MR images. Radiology 1994:193:841-5.

10. - Seegenschmiedt MH, Attasi M. Radiation therapy for Morbus Ledderhose- indication and clinical results. Strahlenther Onkol. 2003; 179(12):847-53.

11. - Heyd R, Dorn AP, Herkstroter M et al. Radiation therapy for early therapy stages of morbus Ledderhose. Strahlenther Onkol. 2010; 186 (1): 24-9.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 10

GINECOMASTIA

Autores: Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Clara Eito, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

La ginecomastia es el agrandamiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre; es la patología mamaria más frecuente y la causa más habitual de masa palpable en el sexo masculino.

La ginecomastia es común y está presente en el 30-50% de los hombres sanos. Los varones obesos también suelen desarrollar una pseudoginecomastia (acúmulo de grasa subareolar), normalmente en la pubertad desde los 11 o 14 años hasta los 20 o 21.

Puede ser un hallazgo incidental, un agrandamiento agudo unilateral o bilateral sensible de la mama o un agrandamiento progresivo indoloro de la mama masculina

Con frecuencia es un fenómeno habitual dentro de la fisiología normal del varón, especialmente en neonatos, peripúberes y adultos mayores de cincuenta años. La ginecomastia es común entre niños recién nacidos debido a su exposición al estrógeno de la madre. También puede presentarse en los niños que están pasando por la pubertad. En ambos casos, generalmente desaparece por sí sola. En adultos, es más común en hombres mayores de 50 años

Se define como el aumento del tamaño del pecho debido a la proliferación de los ductos y el estroma mamario, cuya etiología se debe a un desequilibrio de los niveles de estrógenos en relación con los de andrógenos, aunque en muchos casos su etiología es idiopática.

Causas de ginecomastia: (1)

A. Medicamentosa: en ocasiones puede aparecer en personas que están tomando determinados medicamentos, como un efecto secundario de los mismos:

-Antiandrogenos: bicalutamida, flutamida, finasteride, dutasteride

-Antihipertensivos: espironolactona, y bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino, diltiazem, felodipina, nifedipia, verapamilo)

-Antiretrovirales: inhibidores de las proteasas (saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir), inhibidores de la transcriptasa inversa (stavudine, zidovudine, lamivudine)

-Exposiciones ambientales: fenotrin (antiparásito).

-Hormonas exógenas: estrógenos, prednisona, gonadotrofina corioica humana.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

-Fármacos gastrointestinales: bloqueantes del receptor de histamina H2 (cimetidina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol).

-Analgésicos: opioides.

-Antimicóticos: ketoconazol, (empleo oral prolongado).

-Antihipsicoticos: haloperidol (aumento de prolactina), olanzapina, paliperidona (dosis altas), risperidona (dosis altas), ziprasidona.

-Quimioterápicos: metotrexate, agentes alquilantes, alquilantes - ej, ciclofosfamida, melfalan (antiandrogénicos) carmustina, etoposida, citarabina, bleomicina, cisplatino (antiandrogénicos), vincristina (antiandrogénico), procarbazina.

- Otras: fitotoestrógenos (productos a base de soja), marihuana, anfetaminas, heroína, methadone, alcohol.

B. Insuficiencia gonadal: El hipogonadismo produce insuficiencia de la función testicular:

Las causas del hipogonadismo primario son los traumatismos, la quimioterapia y el daño por inflamación. La causa cromosómica es el síndrome de Klinefelter.

El hipogonadismo secundario es causado por insuficiencia del eje hipotálamo-hipofisario. Entre sus causas están los adenomas hipofisarios no funcionantes.

La hiperprolactinemia puede producir hipogonadismo secundario y galactorrea por efecto directo sobre el tejido mamario.

C. Otras causas de ginecomastia:

-Disfunción tiroidea

-Cirrosis hepática

-Insuficiencia renal

-Tumores secretores de hormonas

-Obesidad

D. Otras enfermedades asociadas con ginecomastia: colitis ulcerosa, fibrosis, síndrome de realimentación tras un tiempo prolongado de desnutrición, infiltración testicular—tuberculosis, hemocromatosis.

El 10-20% de los casos de ginecomastia son inducidas por fármacos. La causa más frecuente de la aparición de ginecomastia es el uso de la terapia anti-androgénica para el cáncer de próstata, pudiendo ocurrir en el 60-70% de los pacientes. La ginecomastia hormono- inducida suele ser bilateral y acompañada de hinchazón dolorosa.

El uso de bicalutamida 150 mg en el tratamiento del cáncer de próstata produce ginecomastia en el 66% y dolor mamario en el 73% (2) los pacientes. Aunque rara vez se trata de una clínica severa, estos síntomas obligan a la retirada del medicamento en un 16% de los casos.

En cuanto a la anatomía patológica la ginecomastia muestra el mismo patrón evolutivo independientemente de la causa; al principio hay una proliferación de los ductos con hiperplasia

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

epitelial y aumento del estroma y tejido conectivo periductal asociado con incremento de la vascularización y edema periductal y se suele asociar con dolor o sensibilidad en las mamas. Después de que la ginecomastia lleva instaurada alrededor de un año se puede producir fibrosis e hialinización del estroma, dilatación de ductos y marcada reducción de la proliferación epitelial y puede llegar a ser irreversible

FISIOPATOLOGÍA

La ginecomastia es consecuencia de un desequilibrio relativo, sistémico o local, entre estrógenos y andrógenos que puede ser consecuencia tanto de un aumento absoluto de los estrógenos libres, como de un descenso de andrógenos libres endógenos; un aumento relativo en el ratio estrógeno libre/andrógeno libre; insensibilidad androgénica o sustancias que imitan los efectos de los andrógenos, etc.

Muchas veces estos desequilibrios forman parte de la fisiología normal en el varón en determinadas etapas de la vida, presentando una distribución trimodal con tres picos claros de prevalencia que son (3):

•Primer pico: edad neonatal e infantil. Se estima que la prevalencia de la ginecomastia transitoria, secundaria al ambiente hiperestrogénicointraútero durante el embarazo, es del 60-90%. Se cree que se debe a la transformación placental de sulfato de dehidroepiandrosterina y dehidroepiandrosterona (derivado de la madre y el feto) en estrona y estradiol, que entran en la circulación fetal y estimulan la proliferación glandular en la mama del feto. Lo más frecuente es que desaparezca a las 2-3 semanas del nacimiento, aunque entra dentro de la normalidad su persistencia durante el primer año. Además, un 5-10% de los casos presentan galactorrea asociada.

•Segundo pico: pubertad. Ocurre en más del 50% de los varones. Suele iniciarse entre los diez y los doce años, con un pico máximo en torno a los trece años. Suele autolimitarse en un período máximo aproximado de dieciocho meses, si bien puede persistir en la edad adulta en el 20% de los individuos.

Suele haber una historia familiar de ginecomastia en un 58% de los pacientes que presentan ginecomastia puberal persistente. Se debe a la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipofisario que causa estimulación de las células de Leydig (que secretan más estrógenos que testosterona) por parte de la LH hipofisaria, así como a un aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos circulantes. Es más frecuente y prolongada en chicos con sobrepeso (por aromatización de los andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo).

•El tercer pico tiene lugar en el hombre de mediana edad y anciano. La mayor prevalencia se da entre los 50 y los 80 años, cuando un 24-65% de hombres están afectados. Se debe, generalmente, a la disminución progresiva de la función testicular.

Grados de ginecomastia: La ginecomastia se clasifica en grados. (4)

•Grado I o leve- Se trata de la primera fase de ginecomastia. El aumento que se observa en los pezones no es muy pronunciado y además no se observa exceso de piel.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

•Grado II o moderada- En esta fase ya es observable una hipertrofia moderada de las glándulas mamarias y el aumento puede venir acompañado de una acumulación de grasa en la región.

•Grado III o severa- Presenta grasa y tejido glandular excesivo, así como flacidez y exceso de piel en el lugar.

DIAGNÓSTICO

Un historial médico general y un examen físico cuidadoso, a menudo son suficientes para la evaluación en pacientes sin síntomas o con agrandamiento de las mamas descubierto de manera incidental. La mamografía puede ayudar a diferenciar la verdadera ginecomastia de una masa tumoral;

Si la ginecomastia es de aparición reciente, es necesaria una evaluación más detallada, que incluya pruebas de laboratorio seleccionadas para buscar una causa subyacente.

TRATAMIENTO

Se han utilizado diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de la ginecomastia como el tamoxifeno (TMX) que parece ser seguro y eficaz; El tamoxifeno ha mostrado eficacia en la prevención y el tratamiento de la ginecomastia hormona-inducida en un pequeño estudio (5).

En otro estudio concluyen que, aunque TMX fue dos veces más eficaz en la prevención de la ginecomastia, la radioterapia representa una opción de tratamiento eficaz y seguro, a tener en cuenta principalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o diátesis trombótica (6).

También se ha visto beneficio con el uso de otras sustancias como dihidrotestosterona, danazol, clomifeno, e inhibidores de la aromatasa, pero han sido menos estudiados y utilizados. Un ensayo de 42 niños púberes demostró una reducción del 57% en el volumen de las mamas con tratamiento con anastrozol (7); Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio de 80 participantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre el anastrozol y el placebo (8).

Desde el punto de vista de la cirugía, la técnica más comúnmente utilizada es la mastectomía subcutánea que implica la resección del tejido glandular vía peri-areolar o trans-areolar con sin liposucción asociada la cantidad de tejido graso es importante. El objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir un aspecto normal del tórax masculino, con la menor cicatriz posible. El tratamiento quirúrgico suele producir buena cosmesis y es bien tolerado (9).

En las pseudo-ginecomastias, dado que el aumento de la mama es debido a la acumulación de grasas, la liposucción suele ser suficiente para el tratamiento (en mamas agrandadas solo por exceso de grasa sin hipertrofia glandular).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Otra opción de tratamiento para la ginecomastia inducida por tratamientos hormonales es la radioterapia en dosis bajas. Este es un método eficaz tanto para la prevención como para el tratamiento de la ginecomastia (10, 11).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Las radiaciones ionizantes se han utilizado para prevenir el crecimiento de la mama en experimentos realizados con animales a principios de los años 1900. También se descubrió de forma incidental que el uso de radioterapia en las niñas a nivel de la mama producía aplasia o hipoplasia de la glándula mamaria.

La radiación es más eficaz si se administra de forma profiláctica antes de la administración de antiandrógenos, pero también se ha utilizado con cierto éxito para pacientes con ginecomastia existente: El mayor estudio randomizado que compara el uso de la radiación para la prevención de la ginecomastia versus tratamiento de la ginecomastia ya existente, se realizó en 2003 (12). En el brazo de prevención, la tasa de ginecomastia disminuyó del 71% al 28%. En el grupo que trató la ginecomastia existente, el 33% de los pacientes tuvo una mejoría visible a la exploración y el 39% experimentó una mejoría del dolor.

En la siguiente tabla se resumen los estudios más importantes con los resultados obtenidos con el empleo de la radioterapia tanto de forma profiláctica como para el tratamiento:

ESTUDIO	Nº PACIENTES	DOSIS	RESULTADOS
Ozen et al 2010	125 (RT profiláctica vs no RT	12 Gy/1 fx	15,8% tuvieron ginecomastia en el brazo RT y 50,8% en el brazo de no RT profiláctica (p<.001) Dolor de mama 36,4% y 49,2% en brazo de RT y no RT respectivamente
Perdona et al 2005	151 antiandrógeno (AT) solo vs AT más tamoxifeno vs AT más RT	12 Gy/1 fx	69% desarrollaron ginecomastia en el brazo de antiandrógeno solo, 1% en el brazo de tamoxifeno y 34% en el brazo de RT
Van Poppel et al 2005	65 pacientes con ginecomastia	12 Gy/1 fx	La ginecomastia mejoró o se resolvió en 33% y el dolor mamario mejoró o se resolvió en 39%
Tyrrell et al 2004	106 (RT profiláctica vs no RT)	10 Gy/1 fx	Tasa de ginecomastia: 52% vs 85% (p>.001)
Widmark et al 2003	253 (RT profiláctica vs no RT)	12-15 Gy/1 fx	Tasa de ginecomastia: 28% vs 71% (p>. 001)

Eng Ty, Abugideiri M, Chen TW, Madden N, Morgan N, Tanenbaum D, Wandrey N, Westergaard S, Xu K, Sudmieier L. Radiation Therapy for benign disease: Arteriovenous malformations, desmoid tumor, Dupuytren contracture, Graves Ophthalmopathy, Ginecomastia, Heterotopic ossification, Histiocitosis Oncol Clin North Am. Of North America, Oct 2019, 34(1):229-251(13)

La dosis suele oscilar entre 12 Gy en 2 fracciones y 20 Gy en 5 fracciones para ginecomastia existente (14-15).

Para la profilaxis, se han publicado estudios con dosis de 10 a 15 Gy en 1 a 3 fracciones (16-18).

Los campos de irradiación deben cubrir toda la mama. La mayoría de los estudios de la profilaxis y el tratamiento de la ginecomastia se han realizado usando fotones, aunque es preferible usar

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

electrones ya que permiten irradiara a poca profundidad y asi se minimiza la dosis que reciben tejidos profundos como costillas, corazón y pulmones. La energía de los electrones debe elegirse según el grosor de la mama o de la pared, normalmente de 6 MeV a 12 MeV (19-21).

El tratamiento es bien tolerado y los efectos secundarios suelen ser mínimos siendo el más común el eritema leve. La posibilidad de segundos tumores, en particular cáncer de mama es muy bajo (22, 23).

CONCLUSIÓN

La radioterapia se puede administrar de una forma segura y eficaz tanto para la prevención como el tratamiento de la ginecomastia. La dosis de prescripción recomendada puede variar entre 12 Gy en 2 sesiones, hasta 20 Gy en 5 sesiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. - GretchenDickson, Gynecomastia, Am Fam Physician. 2012 Apr 1; 85(7):716-722.

2.- See WA, Wirth MP, McLeod DG, et al. Bicalutamide as immediatetherapy as adjuvan tto standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: First analysis of the early prostate cáncer program. J Urol 2002; 168:429–435.

3. - Johnson, Murard, Gynecomastia: pathophysiolog, evaluation and management, Mayo ClinicProc 2009; 84(11):1010-1015

4. - Braunstein, Gynecomastia, The New England Journal of medicine 1993, vol 328, 490-495.

5.- Perdona S, Autorino R, De Placido S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapyforprevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostatecancer: a randomised controlled trial, Lancet oncol 2005; 6 295-300.

6. - Arruda G, Godoi L, Stefano E. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation the rapyin prostatecancer: tamoxifeno radiotherapy? Int J RadiatOncolBiolPhys 2012 Jul 15; 83(4): e519-24.

7.- Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, Emeribe U, Agbo F, Lowe E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(8):2975–2978.

8.- Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(9):4428–4433.

9.- Prezioso D, Piccirillo G, Galasso R, et al. Gynecomastia due to hormone therapy for advanced prostate cancer: a report of ten surgically treated cases and a review of treatment options. Tumori 2004; 90:410–5.

10. - Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynaecomastia caused by antiandrogen monotherapy. LancetOncol 2003; 4:30–36

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

11. - Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostatecancer. Eur Urol 2005; 47:587–92.

12. - Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. Urology 2003; 61:145–51.

13. Eng TY, Abugideiri M, Chen TW, Madden N, Morgan T, Tanenbaum D, Wandrey N, Westergaard S, Xu K, Jane Sudmeier L. Radiation Therapy for Benign Disease: Arteriovenous Malformations, Desmoid Tumor, Dupuytren Contracture, Graves Ophthalmopathy, Gynecomastia, Heterotopic Ossification, Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2020.

14. - Chou JL, Easley JD, Feldmeier JJ, et al. Effectiveradiotherapy in palliatingmammalgiaassociatedwith ginecomastia after DES therapy. Int J RadiatOncolBiolPhys 1988; 15:749–51.

15.- Join Y Luh, Michael W Harmon, Tony Y Eng; Mayo Clin Proc 2010 Apr; 85(4):398-9; authorreply 399.Radiation therapy for ginecomastia.

16.- Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. Int J RadiatOncolBiolPhys 2004; 60:476–83.

17.- Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivationtherapy in prostate cancer: tamoxifeno radiotherapy? Int J RadiatOncolBiolPhys 2012; 83:519–24.

18. - Ozen. H, Akyol F, Toktas G, Eskicorapci S, Unluer E, Kuyumcuoglu U, Abay E, Cureklibatur I, Sengoz M, Yalcin V, Akpinar H, Zorlu F, Sengor F, Karaman I. Is prophylactic breast radiotherapy necessary in all patients with prostate cancer and gynecomastia and/or breast pain? J Urol. 2010 Aug; 184(2):519-24.

19. - Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy OncologyGroup (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol BiolPhys 1995; 31:1341–6.

20. - Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol BiolPhys 1991; 21:109–22.

21. - Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat OncolBiol Phys 2010; 76: S10–9.

22. - Aksnessaether BY, Solberg A, Klepp OH, et al. Does prophylactic radiation therapy to avoid gynecomastia in patients with prostate cáncer increase the risk of breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 101:211–6.

23.- Fass D, Steinfeld A, Brown J, Tessler A. Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-inducedgynecomastia: a study of late séquela. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986 Mar; 12(3):407-8. Doi: 10.1016/0360-3016(86)90359-7.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 11

ENFERMEDAD DE GRAVES

Autores: Iokin Gutierrez Ana Isabel Alonso, Clara Eito, Aranzazu Iglesias.

DEFINICIÓN

La enfermedad de Graves u oftalmopatía de Graves (OG) es una patología inflamatoria de la órbita y es la manifestación clínica extra-tiroidea más frecuente de la Enfermedad de Graves.

La Enfermedad de Graves es un proceso autonimune, pero el mecanismo patogénico no se conoce con exactitud. Los auto-anticuerpos generados contra el receptor de la tirotropina (TSHR) son considerados los responsables de la enfermedad, pero el receptor IGF-1 (IGF-1R) parece estar también involucrado en este proceso autoinmune (1).

El efecto autioinmune a nivel de la órbita está producido por linfocitos T auto-reactivos al interaccionar con antígenos presentes tanto en la tiroides como en la órbita. En la OG, estos auto-anticuerpos afectan a ambas órbitas, incluyendo el tejido orbitario, los músculos extraoculares, el tejido conectivo y graso periorbitario, así como las glándulas lacrimales (2).

A nivel histológico se objetiva un infiltrado inflamatorio, sobreproducción de citoquinas y depósitos de glicosaminoglicanos que favorecen un proceso inflamatorio en la órbita. Además, estos tejidos son infiltrados por linfocitos y macrófagos. El resultado macroscópico es un aumento de volumen de los músculos extraoculares y del tejido conectivo y graso de la órbita.

El aumento de volumen de los tejidos mencionados desemboca en una enfermedad invalidante y desfigurativa, afectando al funcionamiento de los ojos y finalmente a la calidad de vida de los pacientes.

Los síntomas producidos por la OG son variados (3, 4), pudiendose encontrar exoftalmos, diplopia, visión borrosa, edema periorbitario, retracción de pestañas, compresión y neuropatía de la vía óptica, ceguera o dolor local.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OG se lleva a cabo mediante la exploración clínica. Se catalogará como OG cualquier paciente con hipertiroidismo que presente los síntomas característicos de la OG (edema periorbitario y proptosis) (5).

La mayoría de casos coincidirá con el episodio de hipertiroidismo reciente o en curso. En un 10% de los casos, se puede dar la OG con valores de hormonas tiroideas normales, lo que se conoce como “Graves eutiroideo”, pero estos pacientes muestran valores elevados de auto-anticuerpos en sangre.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

En los casos en los que se diagnostique una OG es necesario evaluar exhaustivamente la enfermedad para poder determinar el manejo (6).

ELEMENTOS	PRIMERA VALORACIÓN	COMPARACIÓN CON VISITA PREVIA	SCORE
Dolor retro-orbitario durante las últimas 4 semanas	SI/NO	SI/NO	1
Dolor con los movimientos oculares durante las últimas 4 semanas	SI/NO	SI/NO	1
Eritema de párpado	SI/NO	SI/NO	1
Eritema de la conjuntiva	SI/NO	SI/NO	1
Inflamación de párpados	SI/NO	SI/NO	1
Edema de la conjuntiva	SI/NO	SI/NO	1
Inflamación de la carúncula	SI/NO	SI/NO	1
Aumento de proptosis >2mm	X	SI/NO	1
Disminución de movimiento ocular <5º en cualquier dirección	X	SI/NO	1
Disminución de agudeza visual >1 linea en el test de Snellen	X	SI/NO	1

-Análisis de laboratorio: se solicitará estudio de función tiroidea (TSH, T4 libre, T3 total, anticuerpo contra TSHR. Los autoanticuerpos nos confirmarán la enfermedad y nos servirán para medir la gravedad y monitorizar la respuesta al tratamiento.

-Exploración física: hay que examinar la conjuntiva y el tejido periorbitario. Evaluar la movilidad de párpados. Comprobar movilidad ocular y agudeza visual. Medir la proptosis con un exoftalmómetro.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

-Medir la actividad de la enfermedad: se puede utilizar la siguiente tabla para medir el estado de la oftalmopatía (7):

SI: 1

NO: 0

Los pacientes que presentan un Score de 3 o superior, son clasificados como enfermedad activa y se benefician de un tratamiento inmunomodulador (pj: corticoterapia).

TRATAMIENTO

Hay que recordar que la OG es una consecuencia de una enfermedad a nivel sistémico, y por ello, el enfoque terapéutico contará con más de una actuación. El tratamiento buscará los siguientes objetivos:

- Revertir el hipertiroidismo si este está presente.
- Monitorizar hormonas tiroideas para detectar un plosible hipotiroidismo como respuesta al tratamiento inicial.
- Cese de hábito tabáquico.
- Medidas locales para disminuir la irritación superficial a nivel ocular.
- Tratamiento de la inflamación a nivel de los tejidos periorbitarios.

Puesto que la Radioterapia juega su papel en el manejo de la inflamacióna nivel de los tejidos periorbitarios, vamos a centrarnos en este aspecto del tratamiento.

1- GLUCOCORTICOIDES

Por la acción antiinflamatoria e inmunomodularoda, los glucocorticoides son el tratamiento más empleado en esta enfermedad (8). Se puede utilizar de forma oral u intravenosa y se recomienda iniciar con dosis altas y realizar una pauta descendente. Los pacientes que requieran largos periodos de corticoterapia presentan los conocidos efectos adversos de estos fármacos, por lo que hay que valorar otras opciones para estos casos.

2- OTROS FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

En los últimos años la variedad de fármacos inmunomoduladores se ha visto ampliada. En el año 2020 se ha aprobado el uso de Teprotumumab en la OG para los casos moderado-severos con mejoría significativa de la sintomatología oftálmica (9).

El Rituximab también puede utilizarse para la OG, aunque hay los pocos estudios que hay muestran resultados contradictorios (10). Parece ser que los pacientes que se puedan beneficiar del Rituximab son los pacientes recién diagnosticados, con enfermedad de Graves severa. El micofelonato mofetilo está

Otros fármacos están en fase de investigación y aún no han sido aprobados para la OG (por ejemplo: micofenolato mofetil y Tocilizumab).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La radioterapia para la OG se ha utilizado más en Europa que en Estados Unidos en las últimas décadas. La cada vez mayor disponibilidad de otros tratamientos ha relegado a la radioterapia en el manejo de la OG.

A pesar de ello, la radioterapia sigue teniendo un papel en los casos de OG moderados-severos en los que no se puede prolongar el tratamiento con glucocorticoides.

La utilización de la radioterapia retroorbitaria en la OG es controvertida. Los efectos adversos producidos a nivel de la retina y el cuestionable beneficio a largo plazo hacen que se prefiera utilizar otros enfoques terapéuticos.

A la hora de evaluar resultados los estudios muestran resultados contradictorios. Dos estudios muestran la superioridad de la radioterapia sumada a los glucocorticoides en comparación a la terapia exclusiva con glucocorticoides (11, 12). Por otro lado, existen dos estudios que comparan radioterapia vs placebo (falsa radioterapia) donde no se objetiva beneficio de la radioterapia (13, 14).

En otro estudio (15), el tratamiento con radioterapia muestra beneficio en la motilidad ocular, mejorando la diplopia, sin evitar el empeoramiento de la orbitopatía. En el mismo estudio la radioterapia no mejora la calidad de vida.

En cuanto a efectos adversos, los casos tratados con radioterapia retroorbitaria reportan casos de cataratas hasta en el 18% de los casos. Es oportuno concretar que la mayoría de casos fueron tratados con máquinas de cobalto. También se reportaton algunos casos de ceguera transitoria (16).

La mayoría de estudios emplean dosis entre 15-20Gy a un fraccionamiento convencional (17, 18, 19).

En 2016 se publicó un estudio (20) se propone la utilización de radioterapia a dosis más bajas, justificándolo con el efecto antiinflamatorio de la radioterapia a 0,1Gy - 0,6Gy por fracción. Este fraccionamiento para la OG está en estos momentos en fase de estudio y es posible que sea una opción en el futuro.

Se recomienda la simulación con inmovilización mediante máscara termoplástica. El volumen de tratamiento ha de abarcar los tejidos blandos retroorbitarios (incluyendo la grasa retroorbitaria y los músculos oculares externos), tratanto de proteger al máximo el cristalino (17).

La dosis con mayor evidencia es 20Gy en 10 fracciones.

CONCLUSIÓN

El papel de la radioterapia en el manejo de la Oftalmopatía de Graves sigue siendo controvertido. La disponibilidad de múltiples tratamientos médicos y la escasa evidencia a favor de la radioterapia, hace que el tratamiento con radiaciones ionizantes sólo se plantee en casos de enfermedad moderada-avanzada que no mejoran con tratamiento médico.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1. - Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug; 96(8):2386-94. Doi: 10.1210/jc.2011-0307. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21677036.

2. - Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev. 2000 Apr; 21(2):168-99. Doi: 10.1210/edrv.21.2.0393. PMID: 10782363.

3. - Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. J Endocrinol Invest. 2014 Aug; 37(8):691-700. Doi: 10.1007/s40618-014-0097-2. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24913238.

4. - Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010 Feb 25; 362(8):726-38. Doi: 10.1056/NEJMra0905750. PMID: 20181974; PMCID: PMC3902010.

5. - Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Sep; 55(3):283-303. Doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01349. X. PMID: 11589671.

6.- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep; 91(9):3464-70. Doi: 10.1210/jc.2005-2813. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16835285.

7.- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct; 26(10):1343-1421. Doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid. 2017 Nov; 27(11):1462. PMID: 27521067.

8.- Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. J Ophthalmol. 2018 Dec 12; 2018:7184163. Doi: 10.1155/2018/7184163. PMID: 30647961; PMCID: PMC6311851.

9.- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017 May 4; 376(18):1748-1761. Doi: 10.1056/NEJMoa1614949. PMID: 28467880; PMCID: PMC5718164.

10.- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. Eur J Endocrinol. 2006 Apr; 154(4):511-7. Doi: 10.1530/eje.1.02119. PMID: 16556712.

11. - Prummel MF, Wiersinga WM. Medical management of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 1995 Jun; 5(3):231-4. Doi: 10.1089/thy.1995.5.231. PMID: 7580273.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

12. - Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Lancet. 1993 Oct 16; 342(8877):949-54. Doi: 10.1016/0140-6736(93)92001-a. PMID: 8105213.

13. - Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. Lancet. 2000 Apr 29; 355(9214):1505-9. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02165-6. PMID: 10801172.

14.- Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Ophthalmology. 2001 Sep; 108(9):1523-34. Doi: 10.1016/s0161-6420(01)00632-7. Erratum in: Ophthalmology. 2004 Jul; 111(7):1306. PMID: 11535445.

15.- Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan; 89(1):15-20. Doi: 10.1210/jc.2003-030809. PMID: 14715820.

16.- Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marinò M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Aug; 88(8):3561-6. Doi: 10.1210/jc.2003-030260. PMID: 12915636.

17. - Eich HT, Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapie der endokrinen Orbitopathie--State of the Art und Literaturübersicht (Radiotherapy of Graves' ophthalmopathy--state of the art and review of the literature). Rontgenpraxis. 2007; 56(4):137-44. German. Doi: 10.1016/j.rontge.2006.07.002. PMID: 17390953.

18.- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(8):3562-7.

19.- Kahaly GJ, Rosler H-P, Pitz S, Hommel G Low-versus highdose adiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(1):102-8.

20.- Arenas M, Sabater S, Jiménez PL, et al. Radiotherapy for Graves' disease. The possible role of low-dose radiotherapy. Rep Pract Oncol Radiother. 2016; 21(3):213-218. doi: 10.1016/j.rpor.2016.02.001

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 12

FÍSTULA LINFOEPITELIAL

Autores: Aránzazu Iglesias, Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Clara Eito

DEFINICIÓN

Una fístula linfoepitelial o linfocutánea (FL) es una cavidad revestida por epitelio y llena de líquido linfático, al igual que el línfocele, pero con comunicación y secreción al exterior. Estas estructuras patológicas se desarrollan a partir de traumatismos u obstrucciones del drenaje linfático y pueden aparecer en cualquier localización del sistema linfático.

Las fístulas linfocutáneas son un fenómeno clínico poco común y representan una complicación desafiante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Dependiendo de su origen, las fístulas linfocutáneas se pueden dividir en primarias, cuando asientan sobre la base de una deformidad embrionaria (pacientes con linfedema congénito y linfangiomatosis difusa); o secundarias, que a menudo son causadas por procedimientos intervencionistas y cirugía (linfadenectomía en la pelvis o retroperitoneal, cirugía vascular), especialmente de la extremidad inferior. (1-2)

En el campo de acción del Oncólogo radioterápico son de interés las fístulas linfocutáneas secundarias a intervenciones quirúrgicas. Su incidencia varía en gran medida en la literatura. Se estima una incidencia entre el 0,5% y el 6%. La técnica quirúrgica es el aspecto crucial en su aparición.

Se observan predominantemente después de cirugías ginecológicas y urológicas en pelvis y retroperitoneo y pacientes con cirugía vascular. Sin embargo, una intervención terapéutica solo es necesaria en el 2-8% de todos los detectados. (1-2-9)

Posterior a la cirugía vascular de la arteria femoral la incidencia de complicaciones linfáticas inguinales es del 1,5% por paciente o 1,2% por incisión. La incidencia más alta de complicaciones linfáticas se registra en pacientes que tenían un bypass aorto-bifemoral por enfermedad aneurismática en una ingle previamente operada (8,1% por paciente) y en aquellos sometidos a un procedimiento femoral aislado en una ingle previamente operada (5,3%). La frecuencia más baja fue después de derivaciones femoropoplíteas / tibiales (0,5%). (6)

Se presume que la causa de una fístula linfocutánea o linfocele es la rotura linfática durante la disección, pero hasta la fecha hay pocos datos disponibles para definir los factores de riesgo. (6)

El síntoma principal de una fístula linfocutánea es una secreción húmeda continua, que por tanto se asocia principalmente con un mayor riesgo de infecciones locales y complicaciones de la herida, pudiendo incluso conducir a la pérdida del injerto vascular.

Las fístulas linfocutáneas persistentes o mal tratadas pueden producir deshidratación, alteraciones metabólicas, coagulopatía, linfocitopenia periférica e hipoalbuminemia, pueden complicarse con una infección y dar lugar a una disminución de la calidad de vida del paciente (3-4).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

DIAGNÓSTICO

Si bien el diagnóstico de la FL es evidente por el síntoma (secreción), un linfocele en la pelvis o el retroperitoneo debe verificarse mediante TC o ecografía. En caso de incertidumbre en el diagnóstico diferencial sobre la naturaleza de la secreción, el análisis de laboratorio puede demostrar el origen linfático de la misma.

La linfogammagrafía utilizando coloide de tecnecio se ha utilizado para describir la anatomía linfática en pacientes que padecen fístulas linfocutáneas. Este procedimiento se recomienda especialmente para la identificación del lugar de la fuga en caso de precisar una reintervención, y es particularmente adecuado para FL de origen profundo.

Por otra parte, la linfogammagrafía en la ingle puede facilitar la identificación del sitio de fuga interna, lo cual puede ser importante, ya que la fuga interna a menudo se localiza a una distancia sustancial del lugar de salida del líquido en la piel. Esto es crucial para la configuración del volumen de radiación, que debe ser lo suficientemente grande para abarcar tanto la parte interna como externa de la fístula. Además, la profundidad de la lesión se puede identificar exactamente usando una imagen lateral marcando la superficie de la piel. (1)

En general, la linfogammagrafía presenta la desventaja de una exposición a radiaciones ionizantes y una mala resolución espacial, así como temporal, lo que limita su valor para una delimitación precisa de la anatomía linfática. La SPECT-CT es precisa en la localización anatómica y, por lo tanto, la SPECT-CT debe combinarse con cada linfogammagrafía en la evaluación de un caso clínicamente sospechoso. (7)

La RM es muy superior a la linfogammagrafía si se tiene en cuenta la descripción detallada, con alta resolución de pequeñas patologías linfáticas de pocos milímetros de tamaño y afectación consecutiva de las estructuras adyacentes. La RM ha demostrado ser una modalidad de obtención de imágenes segura y precisa para una evaluación completa del sistema linfático (2)

TRATAMIENTO

La terapia inicial se dirige hacia las medidas conservadoras, con inmovilización del paciente y elevación de la extremidad afectada, antibióticos profilácticos y vendaje estéril con compresión, drenaje, nutrición parenteral total y modificaciones de la dieta. Pero a veces esto lleva a que se precisen varias semanas para controlar la fuga y conduce a una hospitalización prolongada y a un importante aumento del coste de la resolución del proceso. Las opciones quirúrgicas solo se recomiendan si la terapia conservadora falla. Sin embargo, las reintervenciones quirúrgicas se asocian con una incidencia significativa de morbilidad y mortalidad. Además, la cirugía puede fallar ocasionalmente en identificar la fuga. La prevención de la linforrea durante la operación primaria es de gran importancia. Cualquier cirugía adicional en pacientes con una condición de salud general comprometida (como es típico en pacientes con enfermedades vasculares) conlleva un riesgo adicional para el paciente.

Recientemente se han introducido algunas nuevas y prometedoras técnicas: aplicación de octreotida o etilefrina, uso de agentes esclerosantes (como etanol, tetraciclina, bleomicina y otros compuestos como el itrio-90 o renio-186) , apósitos de presión subatmosférica o embolización percutánea de cisterna chyli. Dichas técnicas solas o en combinación con medidas conservadoras bien establecidas, pueden tener el potencial de evitar reintervenciones quirúrgicas. (3)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

No hay datos sustanciales relacionados con la radioterapia externa en la literatura. Las primeras experiencias se remontan a principios del siglo y se basaron en la observación de un efecto antiinflamatorio de las radiaciones ionizantes.

Numerosas publicaciones de pequeñas series de casos avalan la radioterapia a dosis bajas antiinflamatorias como tratamiento definitivo de las fístulas linfocutáneas y linfoceles refractarios, aunque sin un esquema concreto.

El tratamiento para los LFL con dosis bajas de radioterapia por sesión (inferiores a dosis citorreductoras que normalmente utilizamos para los tumores malignos como 1,8-2Gy/sesión) tiene un fundamento radiobiológico. El mecanismo de acción se cree que es un efecto antiinflamatorio. Para lograr este, la dosis total necesaria también es menor que las dosis totales utilizadas para los tumores malignos, no siendo necesarias más que 10-15Gy. Dosis bajas por fracción y totales de radiación ionizante tienen un efecto antiinflamatorio al disminuir la descarga de citocinas por parte de células proinflamatorias como fibroblastos. Esto cambia la permeabilidad de las membranas celulares de las células vasculares, aumentando la reabsorción de linfa. Además, los fibroblastos se diferencian en fibrocitos, los cuales promueven la fibrosis y el aumento de óxido nítrico y disminuyen localmente el flujo linfático (5-10-11).

En una serie de casos tratados entre el 2001 y el 2012 y evaluados retrospectivamente en el Hospital Universitario Central de Asturias (9 hombres y 4 mujeres con una mediana de edad media de 66 años), 11 presentaban fístulas linfocutáneas y 2 linfoceles. La etiología desencadenante predominante fue una cirugía vascular (8 pacientes). Previamente, todos tuvieron tratamiento conservador: uno fue reoperado y a otro se le practicaron varios drenajes. Un total de 11 pacientes recibieron 7,5 Gy en 5 sesiones (1,5 Gy/sesión), uno recibió 9 Gy y otro 12 Gy al aumentar el tiempo total de tratamiento por conmorbilidad, pero con la misma dosis biológica equivalente. La duración del tratamiento fue 5 días naturales en 6 pacientes y 7 días naturales en 4 pacientes.

De los tratamientos, 7 se realizaron con electrones de 12 MeV, 5 con electrones de 9 MeV y uno con electrones de 6 MeV. Al final, y tras un mes del tratamiento, se estudió su eficacia y toxicidad. Al final de la radioterapia, 11 pacientes tenían una mejoría notable de su sintomatología. Al mes, 9 pacientes presentaban una resolución completa. No se observó en ninguno de los casos toxicidad rádica aguda. Este estudio concluye que el tratamiento es eficaz, seguro y rápido para esta enfermedad, aun cuando otros tratamientos fracasaron. (5)

En otros estudios se llegaron a conclusiones similares, habiendo demostrado que la irradiación de las fístulas linfáticas inguinales es un tratamiento eficaz y bien tolerado, que facilitó la extracción de los drenajes de la fístula en un plazo de 10 a 20 días (media 10,5, mediana 7 días) tras la finalización de la radioterapia (9).

Técnica de Radioterapia de la fístula linfocutánea en la ingle y la parte superior de la pierna

Para el oncólogo radioterápico, el conocimiento exacto de la historia del paciente y la cantidad diaria de secreción, es obligatorio. La información sobre la cantidad requerida de cambios de vendaje es valiosa. Además, se debe excluir una infección aguda en el área de tratamiento antes de la radiación. De lo contrario, se debe iniciar un tratamiento con antibióticos de acuerdo con los hallazgos del frotis bacteriológico. Es obligatorio el control diario de la secreción.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Primero se debe realizar una linfogammagrafía o otra técnica que permita verificar la fuga interna. Luego, la radioterapia se realiza utilizando un haz de electrones que abarca la fuga externa e interna. Sin un examen o una detección definitiva de la fuga profunda, los márgenes de seguridad deben superar al menos 5 cm alrededor de la abertura de la fístula en la piel (1).

La energía a emplear depende de la información de la linfogammagrafía o de la profundidad estimada de la lesión y de la información del cirujano sobre la situación intraoperatoria. Puede variar entre 7 y 18 MeV. En la primera sesión de tratamiento, se debe retirar el vendaje, prestando especial atención al entorno aséptico, para evitar infecciones. Para la siguiente sesión, el vendaje puede permanecer.

En caso de concurrencia de fístula y linfocele, el manejo radioterapéutico es básicamente el mismo; sin embargo, es importante incluir por completo el linfocele en el volumen de radiación. Las punciones y la compresión repetidas pueden contribuir a una regresión más rápida. Se debe interrumpir el tratamiento tan pronto como las secreciones se detengan. En la serie de Burkard Neu and Wulf Haase, si hubo una disminución sustancial en la cantidad de secreción, la dosis se limitó a 15 Gy en fracciones únicas diarias de 1 Gy (1). Otros autores recomiendan también el seguimiento diario de la eficacia del tratamiento e interrumpir la radioterapia tan pronto como cese la linforrea, estableciendo dosis totales muy bajas con un tamaño de fracción de 0,3-0,5 Gy hasta un máximo de 10-12 Gy en pacientes que no responden (8).

Técnica de Radioterapia del linfocele retroperitoneal o pélvico

En casos de lesiones sintomáticas, están indicadas las punciones repetidas o incluso los drenajes. Esto facilita un monitoreo continuo de la secreción de líquido durante el tratamiento. Además, se realizan controles ecográficos. Suponemos que la radioterapia es más efectiva cuando el volumen de la cavidad es mínimo y la capa epitelial de la cavidad tiene la posibilidad de ocluirse.

Para la radioterapia externa, se utilizan fotones y se debe emplear técnica 3D, sobre todo si existen órganos de riesgo adyacentes (1).

CONCLUSIÓN

-Las fístulas linfoepiteliales son raras, pero para los pacientes con injertos existe un alto riesgo de complicaciones que pueden causar una hospitalización duradera y costosa.

-La estructura objetivo de la radiación y el modo de acción a nivel celular o molecular aún no se han establecido.

-Se debe recomendar la radioterapia a dosis bajas después de una terapia conservadora ineficaz o en lugar de una terapia conservadora de larga duración y se debe ofrecer a los pacientes como alternativa a la revisión quirúrgica.

-La radioterapia a dosis baja es un tratamiento seguro y eficaz para sin complicaciones y logra una rápida mejora incluso después de un largo período y con dosis totales bajas (<10 Gy).

-Las lesiones superficiales en la ingle y la parte superior de la pierna se tratan con un haz de electrones de profundidad de penetración adecuada en el acelerador lineal. Los linfoceles localizados en el retroperitoneo o la pelvis se tratan con fotones, principalmente después de la planificación CT 3 D.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

-El campo de radiación debe ser lo suficientemente grande porque la fuga interna podría estar a cierta distancia de la fístula cutánea externa.

-En fraccionamiento de 5x1 Gy / semana hasta una dosis total de 10 Gy, es posible alcanzar una respuesta en más del 95%; en más del 50% de los pacientes, incluso una dosis <10 Gy es eficaz.

-Es necesario el control diario de la secreción linfática porque pueden ser efectivas dosis incluso inferiores a 10 Gy. El tratamiento puede interrumpirse cuando haya cesado la secreción, ya que no hay peligro de recaída.

-No es necesario detener completamente la secreción durante el tratamiento. Si hay una marcada disminución de la secreción durante la radioterapia, la obliteración de la fístula se desarrollará a los pocos días de finalizar la terapia.

-Si no hay ninguna disminución de la secreción durante la radioterapia, se debe sospechar una situación de no respuesta. No se recomienda un aumento de dosis por encima de 20 Gy. (1)

BIBLIOGRAFÍA

1.- Neu B., Haase W. Lymphocutaneous Fistulas and Lymphoceles. En: Seegenschmiedt M.H., Makoski HB., Trott KR., Brady L.W. (eds) Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Medical Radiology (Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg; 2008 https://doi.org/10.1007/978-3-540-68943-0_31

2. - Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Lymphocutaneous fistulas: pre-therapeutic evaluation by magnetic resonance lymphangiography. Br J Radiol. 2011 Aug; 84(1004):714-8. Doi: 10.1259/bjr/14411627. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21159808; PMCID: PMC3473440.

3. - Benedix F, Lippert H, Meyer F. Lymphokutane Fisteln, Chylaszites sowie Chylothorax im Komplikationsspektrum chirurgischer Eingriffe: Ursachen, Diagnostik und Therapie (Post-surgical lymphocutaneous fistula, chylous ascites and chylothorax--infrequent but serious complications: etiology, diagnosis and therapeutic options). Zentralbl Chir. 2007 Dec; 132(6):529-38. German. Doi: 10.1055/s-2007-981364. PMID: 18098081.

4. - Schick M, Laoteppitaks C. Lymphocutaneous fistula. J Emerg Med. 2015 Jun; 48(6):e141-2. Doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.047. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25805618.

5.- Alonso D, Matallanas M, Pérez-Payo MP, Villabella P, Caminero MJ. Radiotherapy for refractory lymphoceles and lymphocutaneous fístulas: Short treatment with low doses Angiología. Volume 68, Issue 2. 2016. Pages 112-116. ISSN 0003-3170. https://doi.org/10.1016/j.angio.2015.10.001.

6. - Tyndall SH, Shepard AD, Wilczewski JM, Reddy DJ, Elliott JP Jr, Ernst CB. Groin lymphatic complications after arterial reconstruction. J Vasc Surg. 1994 May; 19(5):858-63; discussion 863-4. Doi: 10.1016/s0741-5214(94)70011-7. PMID: 8170040.

7. - Das J, Thambudorai R, Ray S. Lymphoscintigraphy combined with single-photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT): A very effective imaging approach for identification of the site of leak in postoperative chylothorax. Indian J Nucl Med. 2015 Apr-Jun; 30(2):177-9. Doi: 10.4103/0972-3919.152988. PMID: 25829744; PMCID: PMC4379685.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

8.- Mayer R, Sminia P, McBride WH, Stranzl H, Prettenhofer U, Fruhwirth J, Poschauko J. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2005 Oct; 181(10):660-4. Doi: 10.1007/s00066-005-1393-8. PMID: 16220405.

9.- Dietl B, Pfister K, Aufschläger C, Kasprzak PM. Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefässchirurgischen Eingriffen. Eine retrospektive Analyse (Radiotherapy of inguinal lymphorrhea after vascular surgery. A retrospective analysis). Strahlenther Onkol. 2005 Jun; 181(6):396-400. German. Doi: 10.1007/s00066-005-1364-0. PMID: 15925983.

10.- Berglund SR, Rocke DM, Dai J, Schwietert CW, Santana A, Stern RL, Lehmann J, Hartmann Siantar CL, Goldberg Z. Transient genome-wide transcriptional response to low-dose ionizing radiation in vivo in humans. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jan 1; 70(1):229-34. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.026. Epub 2007 Nov 8. PMID: 17996396; PMCID: PMC2754180.

11.- Lara PC, Russell NS, Smolders IJ, Bartelink H, Begg AC, Coco-Martin JM. Radiation-induced differentiation of human skin fibroblasts: relationship with cell survival and collagen production. Int J Radiat Biol. 1996 Dec; 70(6):683-92. Doi: 10.1080/095530096144572. PMID: 8980666.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 13

ENFERMEDAD DE PEYRONIE

Autores: Iokin Gutierrez, Ana Isabel Alonso, Clara Eito, Aránzazu Iglesias

DEFINICIÓN

La enfermedad de Peyronie (EP) es una fibrosis adquirida de la túnica albugínea que genera deformidad, dolor y en algunos casos disfunción eréctil. En el presente no existen tratamientos curativos y los resultados de los tratamientos más empleados no son muy satisfactorios.

Pese a que se ha considerado una enfermedad rara, la prevalencia de la EP está estimada en un 5% de los varones y se considera que es el causante del 16% de todas las disfunciones eréctiles (1). La edad media de los pacientes diagnosticados de EP es de 52 años y se piensa que la prevalencia real pueda ser mayor ya que los pacientes puedan ser reacios a consultarlo.

La patogénesis concreta de la enfermedad es desconocida, pero es probablemente multifactorial. Se conoce una predisposición genética y también una relación con traumatismos e isquemia tisular. Como consecuencia, se genera una placa fibrosa en la túnica albugínea del pene, con exceso de colágeno y una proliferación de fibroblastos que puede causar una deformidad en el pene (2).

Se ha descrito la asociación entre la EP y la enfermedad de Dupuytren en un 20% de los casos y un 2% de los casos de EP tiene antecedentes familiares (3). Además, se consideran factores de riesgo: traumatismos o procesos inflamatorios del pene, la hipertensión arterial, hábito tabáquico, hiperlipidemia, diabetes (4).

En cuanto a la historia natural de la enfermedad, la EF puede remitir de manera ontanea en una minoría de casos o puede mantenerse estable en otros. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes experimenta un empeoramiento de la fibrosis en menos de un año. Esta enfermedad puede ser incapacitante a nivel físico y psicológico, pudiendo impactar en la calidad de vida de los pacientes (5).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor de pene, palpación de una placa o nódulo indurado, deformidad del (sobre todo en erección), acortamiento del pene o disfunción sexual.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EP es clínico y se lleva a cabo conociendo la historia de la enfermedad y con una buena exploración física y la palpación de una placa indurada en el pene. Es importante determinar el impacto que tiene la enfermedad sobre el paciente y si le produce o no una disfunción eréctil.

Para tener unos datos objetivos, es recomendable realizar una medición del pene, de la placa fibrosa y también podemos medir los grados de curvatura del pene. Las placas que se sitúan al lateral del pene son menos frecuentes, pero son las que mayor deformidad van a generar. En cambio, las placas situadas en el septo, provocan un acortamiento de pene, pero no suelen generar una curvatura (6).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Es recomendable realizar una prueba de imagen (normalmente ecografía) para visualizar bien la túnica albugínea (7).

TRATAMIENTO

El objetivo de los tratamientos debe centrarse en la mejoría de la curvatura o deformidad del pene, ya que éste es el principal causante de los problemas derivados de EP. El dolor que puede aparecer por la enfermedad mejora de manera espontanea en unos meses por lo que no debe ser el principal objetivo del tratamiento (8).

A lo largo de las últimas décadas se han descrito muchos tratamientos para la EP, entre los que destacan:

-TRATAMIENTO MÉDICO

En pacientes con dolor en la fase aguda de la enfermedad se debe indicar tratamiento con AINEs o con inyecciones de colagenasa en caso de no mejorar con AINEs.

-En pacientes con enfermedad estable y <30º de deformidad, se les puede plantear observación.

-En pacientes con enfermedad estables y >30º de deformidad, se puede probar con inyecciones intralesionales de colagenasa (9).

-En pacientes con enfermedad estable, pero con deformidad intensa, disfunción eréctil y refractaria a tratamiento médico, se les puede ofrecer terapia de tracción de pene (10) o un tratamiento quirúrgico.

CIRUGÍA

Existen distintas técnicas quirúrgicas para corregir la curvatura de la EP. Los resultados de la técnica quirúrgica son satisfactorios, con un 60-80% de satisfacción a largo plazo por parte de los pacientes (11), siendo la técnica mediante injerto la que mejores resultados reporta (12).

-TERAPIA CON ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPOREAS

Esta técnica está en fase de investigación. En un metaanalisis se ha observado que las ondas de choque pueden ser efectivas en mejorar el dolor y la disfunción sexual, pero la evidencia es muy limitada (13).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La radioterapia tiene su papel en la fase inicial de la enfermedad, ya que los resultados empeoran mucho cuando se produce la calcificación de la placa fibrosa. Los estudios retrospectivos y de POC (Patterns Of Care) (14, 15, 16) reportan una mejoría considerable del dolor en un 50-90% de los casos y una mejoría en la deformidad del pene en un 30 - 70%. No hay estudios randomizados que estudien el papel de la radioterapia en EP.

En cuanto a la técnica de radioterapia, se pueden emplear electrones o rayos x de baja energía (es recomendable la utilización de bolus). El volumen de tratamiento debe incluir únicamente la placa fibrosa y se han de proteger de manera adecuada los testículos, el vello púbico y el glande.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

El pene puede irradiarse mediante un campo bentral, apoyando el pene sobre los testículos y colocando una placa de polietileno o plomo entre ambas estructuras. También se puede realizar la irradiación con campos laterales (17).

La dosis recomendada es de 10-20Gy en fracciones diarias de 2-3Gy.

CONCLUSIÓN

La radioterapia se puede plantear en el manejo de la Enfermedad de Peyronie, sobre todo en las fases iniciales de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Greenfield JM, Levine LA. Peyronie's disease: etiology, epidemiology and medical treatment. Urol Clin North Am. 2005 Nov; 32(4):469-78, vii. Doi: 10.1016/j.ucl.2005.08.011. PMID: 16291038.

2. - Lue TF. Peyronie's disease: an anatomically-based hypothesis and beyond. Int J Impot Res. 2002 Oct; 14(5):411-3. Doi: 10.1038/sj.ijir.3900876. PMID: 12454694.

3. - Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol. 1998 Jun; 51(6):511-5. Doi: 10.1016/s0895-4356(98)00015-8. PMID: 9636000.

4. -Gholami SS, Gonzalez-Cadavid NF, Lin CS, Rajfer J, Lue TF. Peyronie's disease: a review. J Urol. 2003 Apr; 169(4):1234-41. Doi: 10.1097/01.ju.0000053800. 62741.fe. PMID: 12629334.

5. -Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol. 2006 Jun; 175(6):2115-8; discussion 2118. Doi: 10.1016/S0022-5347(06)00270-9. PMID: 16697815.

6. -Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2002 Oct; 14(5):414-7. Doi: 10.1038/sj.ijir.3900877. PMID: 12454695.

7. -Andresen R, Wegner HE, Miller K, Banzer D. Imaging modalities in Peyronie's disease. An intrapersonal comparison of ultrasound sonography, X-ray in mammography technique, computerized tomography, and nuclear magnetic resonance in 20 patients. Eur Urol. 1998 Aug; 34(2):128-34; discussion 135. Doi: 10.1159/000019698. PMID: 9693248.

8. -Hashimoto K, Hisasue S, Kato R, Kobayashi K, Shimizu T, Tsukamoto T. Outcome analysis for conservative management of Peyronie's disease. Int J Urol. 2006 Mar; 13(3):244-7. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01270. x. PMID: 16643617.

9. -Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, Khera M, Kirkby E, McVary KT, Miner MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Shindel AW, Burnett AL; American Urological Association Education and Research, Inc., Peyronie's Disease: AUA Guideline. J Urol. 2015 Sep; 194(3):745-53. Doi: 10.1016/j.juro.2015.05.098. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26066402; PMCID: PMC5027990.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

10. - Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. J Sex Med. 2008 Jun; 5(6):1468-73. Doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00814. x. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18373527.

11.- Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Celtik M. Surgical treatment of Peyronie's disease: a critical analysis. Eur Urol. 2006 Aug; 50(2):235-48. Doi: 10.1016/j.eururo.2006.04.030. Epub 2006 May 11. PMID: 16716495.

12. -Usta MF, Bivalacqua TJ, Sanabria J, Koksal IT, Moparty K, Hellstrom WJ. Patient and partner satisfaction and long-term results after surgical treatment for Peyronie's disease. Urology. 2003 Jul; 62(1):105-9. Doi: 10.1016/s0090-4295(03)00244-9. PMID: 12837432.

13. -Hauck EW, Mueller UO, Bschleipfer T, Schmelz HU, Diemer T, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials. J Urol. 2004 Feb; 171(2 Pt 1):740-5. Doi: 10.1097/01.ju.0000108060.30363.8d. PMID: 14713800.

14. -Niewald M, Güssbacher C, Fleckenstein J et al (2007) Strahlen- therapie der Induratio penis plastica—Ergebnisse einer bundes-weiten Patterns of Care Studie. J Urol Urogynäkol 14:9–13

15. -Incrocci L, Hop WC, Seegenschmiedt HM (2008) Radiotherapy for Peyronie’s disease, an European survey. Acta Oncol 47:1110–1112

16. -Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB et al (1999) Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsauf-nahme für Deutschland. Strahlenther Onkol 175:541–547

17. -Niewald M, von Wenzlawowicz K, Fleckenstein J et al (2006) Re- sults of Radiotherapy for Peyronie’s disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:228–262

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPITULO 14

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

Autores: Aranzazu Iglesias ,Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Clara Eito

DEFINICIÓN

La Hidradenitis/Hidrosadenitis Supurativa (HS) es una afección crónica que puede ser debilitante para los pacientes.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1864 por el cirujano francés, Verneuil como una condición inflamatoria de las glándulas apocrinas y clasificada como enfermedad de Verneuil (1).

Aunque se creía que era una enfermedad rara, varios estudios contradecían este punto de vista. La enfermedad afecta a la población con una prevalencia del 1% (según estudio realizado en la población francesa (3).

La Fundación Hidradenitis Supurativa (San Francisco de marzo de 2009) la definió como «Una enfermedad folicular crónica, inflamatoria, recurrente, debilitante y cutánea que suele presentarse después de la pubertad con lesiones dolorosas profundas e inflamadas en la zona portadora de la glándula apocrina del cuerpo, más comúnmente, las regiones axilares, inguinales y anogenitales» (2).

La enfermedad rara vez se presenta antes de la pubertad, aparentemente exacerbada por los cambios hormonales pubescentes. Es más frecuente en las mujeres (3:1) por lo general en la segunda o tercera década de vida. La obesidad y el consumo de tabaco se han visto implicados como factores de riesgo potenciales (3) y algunos autores han sugerido una predisposición genética familiar con hasta el 38 por ciento de los pacientes que tienen un familiar afectado por la enfermedad (1).

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica es el método más efectivo para el diagnóstico de HS. Un sello distintivo de la enfermedad clínica es el tapón folicular y las pústulas inflamatorias, que se vuelven supurativas y causa cicatrización grave.

Los cambios inflamatorios van acompañados de dolor intenso y malestar localizado y pueden afectar gravemente la calidad de vida de los afectados.

La persistencia crónica después del tratamiento local conservador y la recurrencia después de un tratamiento "exitoso" es una característica frecuente de esta patología.

TRATAMIENTO

La terapia estándar va desde mejorar la higiene de la piel hasta la terapia antibiótica y la cirugía radical.

Incluso con la resección quirúrgica, se pueden observar recurrencias en hasta el 50 por ciento de los pacientes. El uso de la terapia con láser ha mejorado significativamente la tasa de control local con hasta el 73 por ciento de los pacientes tratados mostrando mejoría sintomática. Desafortunadamente, la linfedema distal a menudo resulta de la terapia quirúrgica (1).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

En pacientes para los que la terapia estándar es ineficaz hay pocas opciones.

En un reciente metaanálisis se recopilan los numerosos tratamientos médicos disponibles para la hidrosadenitis supurativa como antibióticos, retinoides, antiandrógenos, agentes inmunosupresores y antiinflamatorios y radioterapia para lesiones tempranas. adalimumab, un anticuerpo del factor de necrosis antitumorial, fue superior a placebo en la reducción de la puntuación de Sartorius (diferencia media estandarizada -0,32, intervalo de confianza (-0,46, -0,18), P < 0,0001) y dolor (relación de riesgo a 1,42, intervalo de confianza (1,07, 1,9), P a 0,02), cuando se administra semanalmente. Se han probado terapias combinadas (como antibióticos y oxigenoterapia hiperbárica), que han demostrado resultados prometedores que aún no se han confirmado. Sobre la base de la calidad de la evidencia, los tratamientos más recomendados para la hidroadenitis supurativa incluyen adalimumab y terapia con láser.

Un ensayo prospectivo aleatorizado controlado en pacientes con hidroadenitis supurativa de 22 etapas 2–3 fue evaluado por láser de yttrium de aluminio con domio de neodimio (Nd: YAG; un dispositivo de depilación capilar). Los resultados mostraron que el 65% de todos los sitios, el 62% de las lesiones axilares, el 73% de las lesiones inguinales y el 53% de las lesiones infraesmitarias tuvieron una mejoría estadísticamente significativa, en comparación con los pacientes de control después de 3 meses de tratamiento.

La cirugía (ya sea por escisión simple o por escisión local completa seguida de injerto de piel) es la primera opción para la enfermedad intratable que se presenta en las últimas etapas.

La evidencia clínica es escasa en el manejo médico de la hidrosadenitis supurativa. Por lo tanto, las opciones se guían principalmente por la comprensión y la experiencia de los médicos, así como los informes de casos publicados y las series de casos y se necesitan más ensayos aleatorios para establecer las terapias más eficientes para el manejo de la hidrosadenitis supurativa (5).

En julio de 2019 la Fundación Hidrosadenitis Supurativa de los Estados Unidos y la Fundación Canadiense Hidrosadenitis Supurativa publicó las Directrices sobre el diagnóstico y la evaluación; gestión complementaria y procedimental; y el manejo médico tópico, intralesional y sistémico de la hidrosadenitis supurativa, si bien cuestiona la misma en cuanto a que la gravedad de la enfermedad en los reportes de casos publicados no se ha estratificado, los resultados son equívocos y no se han publicado ensayos controlados aleatorios y limita su uso a casos graves que fueron recidivantes a la mayoría de las otras modalidades de tratamiento y no son adecuados para la escisión (6).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Fröhlich et al. Ha reportado su experiencia en una seria amplia de pacientes tratados con Radioterapia entre 1979 y 1997. En su informe se analizaron los datos de 231 pacientes sometidos a radioterapia para la hidrosadenitis supurativa axilar. En 65 (28%) pacientes, el dolor fue un factor principal; 67 (29%) se quejaron de induraciones rugosas en la axila. Se observaron síntomas completos de hidrosadenitis axilar al inicio del tratamiento en 79 (34%), enrojecimiento de la piel se manifestó en 13 (6%), y se realizó radioterapia en ocho (3%) en etapa de absceso (8).

Los pacientes fueron tratados con una unidad de terapia con 175 kV. Las dosis únicas alcanzaron de 0.5 Gy a 1.5 Gy hasta dosis totales entre 3.0 Gy y 8.0 Gy en una serie. En la enfermedad

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

crónica recurrente se administraron 2 o más series con una dosis total de más de 10,0 Gy. Se logró un alivio completo de los síntomas al final de la radioterapia en 89 pacientes (38%). En 92 pacientes (40%) hubo una clara mejora de los síntomas. Sólo 2 pacientes no reaccionaron a la radioterapia (Tabla 1). No se produjeron efectos secundarios de la radioterapia (4).

Autor (año)	Nº de pacientes n	Respuesta n	Mejoría %
Heidenhain and Fried (1924)	16	13	81
Seemann (1927)	27	25	93
Sulger (1930)	82	70	85
Glauner (1940)	213		82
Erikson (1942)	224	177	79
Pulvermacher (1949)	82	74	90
Krause (1949)	60	54	90
Pape and Gölles (1950). Menor dosis	100	81	81
Mayor dosis	57	35	61
Zschache (1972)	53	51	96
Fröhlinch et al. (2000)	231	181	78

Tabla 1. Resultados de la radioterapia en la hidrosadenitis supurativa (8).

Es cierto que en cuando a la radioterapia, el esquema de fraccionamiento de dosis óptima no es del todo claro y puede diferir según el sitio. Fröhlich empleó fraccionamientos entre 3 y 8 Gy. El uso de 7,5 Gy en fracciones de 2,5 Gy mostró actividad en el caso reportado por Trombetta et al. (1), así como en la serie de Patel et al. (7) Otros autores anteriores propusieron dosis variables para estimular la regresión rápida de la inflamación (Tabla 2).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Autor (año)	Dosis por fracción (Gy)	Dosis total (Gy)	Fraccionamiento
Heidenhain and Fried (1924)	0.5-1.0	0.5-5.0	Semanal
Seemann (1927)	2.0	6.0	Dos veces a la semana
Hohlfelder. (1928)	1.0	8.0	Diario
Sulger (1930)	5.0-6.0	5.0-6.0	Una vez
Glauner (1940)	5.0/1.25/1.25	5.0-8.0	Dos veces a la semana
Erikson (1942)		4.0-32.0	
Pulvermacher (1949)	2.0	6.0	Dos veces a la semana
Lauge-Hansen and Lydrup. (1949)	2.0-4.0	10.0-12.0	Diario o menos
Krause (1949)	1.0-1.5	3.0-6.0	2-3 veces a la semana
Pape and Gölles (1950) Menor dosis	0.05-0.1	0.4-1.0	4/semana
Mayor dosis	0.5-2.0	7.5-10.0	4/semana
Boiti (1954)	0.25-0.7	6.0	
Fröhlinch et al. (2000)	0.5-1.25	3.0-8.0	Diario o menos

En el estudio de Patel se trataron 5 pacientes con hidradenitis supurativa refractaria y fueron tratados con radioterapia en 13 sitios afectos, empleando un bolus de 0,5cm y prescribiendo a la isodosis del 90% La radiación del haz de electrones a una dosis total de 7,5 Gy se aplicó durante 3 días consecutivos. La edad media de los pacientes fue de 45 años. El 80% tenía hidradenitis supurativa durante ≥ 6 años. Tres pacientes tenían Hurley en la etapa III; 2 tenía Hurley etapa II. Todos habían sido tratados previamente con antibióticos tópicos y orales y otras terapias, incluyendo cirugía, radioterapia, terapia láser Nd: YAG e infliximab. No se observaron respuestas completas, pero el 53% de las lesiones tuvieron una respuesta parcial. Las lesiones en las áreas de axila, glúteos e inguinales tenían tasas de respuesta del 100%, 67% y 50%, respectivamente, en comparación con el 0% para las lesiones perineales (7).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CONCLUSIÓN

-La hidradenitis supurativa es muy común, pero se desconoce la incidencia y prevalencia precisas.

-Es rara antes de la pubertad.

-Los cambios inflamatorios van acompañados de dolor intenso y malestar localizado y pueden afectar gravemente la calidad de vida de los afectados

-La terapia estándar va desde mejorar la higiene de la piel hasta la terapia antibiótica y la cirugía radical.

-Cuando las opciones quirúrgicas más radicales e invasivas fallan, la radioterapia es una opción viable.

-En una serie amplia de pacientes se emplearon dosis únicas de 0.5 Gy a 1.5 Gy hasta dosis totales entre 3.0 Gy y 8.0 Gy. Para establecer las dosis recomendadas se precisan estudios prospectivos.

-Se debe tener precaución al ofrecer esta terapia a pacientes más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trombetta, M., Werts, E. D, & Parda, D. (2010). The role of radiotherapy in the treatment of hidradenitis suppurativa: Case report and review of the literature. Dermatology Online Journal, 16(2). Retrieved from https://escholarship.org/uc/item/0jj6w1dt

2. Revuz, J. (2009), Hidradenitis suppurativa. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 23: 985-998. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x

3. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, Poli F, Faye O, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol. 2008 Oct; 59(4):596-601. Doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.020. PMID: 18674845.

4. Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M. Strahlentherapie der Hidradenitis axillaris--heute noch aktuell? (Radiotherapy of hidradenitis suppurativa--still valid today?). Strahlenther Onkol. 2000 Jun; 176(6):286-9. German. PMID: 10897256.

5. Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019 May-Jun; 85(3):248-257. Doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_69_18. Erratum in: Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019 Nov-Dec; 85(6):617. PMID: 30924446.

6. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. Alikhan, Ali et al. Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 81, Issue 1, 76 – 90

7. Patel SH, Robbins JR, Hamzavi I (2013) Radiation Therapy for Chronic Hidradenitis Suppurativa. J Nucl Med Radiat Ther 4: 146.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

8. Frölinch, Baaske, Glatzel. (2008) Furunculitis, Hidradenitis, Panaritium and Paronychia.In: Seegenschmiedt M.H., Makoski HB., Trott KR., Brady L.W. (eds) Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Medical Radiology (Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 15

SIALORREA

Autores: Aránzazu Iglesias Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Clara Eito

DEFINICIÓN

La sialorrea se define como exceso relativo de excreción salivaria, es un problema molesto para muchos pacientes. Este síntoma se precipita por la disfunción en uno de los dos procesos interrelacionados, producción de saliva y el aclaramiento orofaríngeo.

Mientras que los medicamentos son la fundamental causa de la disfunción en la producción de la saliva, la disfagia, a menudo debido a la disfunción neurológica con control deficiente de los músculos orales y faciales, suele causar la alteración en la adecuada eliminación de la saliva.

A nivel orgánico puede deberse a patología oral o a trastornos neurodegenerativos. En niños el retraso mental y la parálisis cerebral están comúnmente implicados. En adultos hasta el 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y el 30% de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) sufren de sialorrea. Esta sobreabundancia de saliva junta sumada a la dificultad para tragar puede aumentar la predisposición de los pacientes a sufrir problemas respiratorios, infecciones y mala calidad de vida (1,7).

Un aumento del flujo de saliva sin control no solo conduce a perturbaciones de la comunicación y la articulación de la palabra, sino que también requiere cuidados especiales como el cambio repetido de ropa y complica la atención médica. Sin embargo, la consecuencia más importante es la estigmatización con la disminución del contacto social. Por lo tanto, no se debe subestimar el tratamiento eficaz de la sialorrea. Un tratamietno correcto puede ayudar a reintegrar al paciente en la sociedad y ganar calidad de vida (8).

DIAGNÓSTICO

Como hemos mencionado hay una variedad de afecciones clínicas y trastornos que pueden causar sialorrea constante o hipersalivación (Tabla 1)

A su vez, la sialorrea causa una variedad de complicaciones físicas y psicosociales, que incluyen agrietamiento perioral, deshidratación, olor.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de afecciones y trastornos que provocan sialorrea o hipersalivación (8).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Trastornos clínicos que causan

Trastornos clínicos que causan sobreproducción de saliva	Tratamiento médico relacionado con la sobreproducción de saliva	Hipersalivación debida a la disminución del aclaramiento de saliva
Embarazo Excesiva ingesta de almidón Enfermedad pro reflujo gastroesofágico Pancreatitis aguda/crónica Enfermedad hepática aguda/crónica Síndrome de serotonina Úlceras orales e infecciones	Clozapina Pilocarpina Ketamina Clorato potásico	Infecciones orales como la amigdalitis; abscesos orofaríngeos y periamigdalinos; epiglotitis, paperas.

Condiciones anatómicas	Toxinas que causan hipersalivación	Trastornos neurológicos
Fractura o dislocación de la mandíbula; macroglosia Incompetencia oral Malaoclusión dental Problemas de ortodoncia Defectos quirúrgicos de cabeza y cuello (deformidad de Andy Gump)	Mercurio Cobre Organofosfatos Arsénico	Parálisis bulbar, parálisis del nervio facial bilateral y parálisis del nervio hipogloso; Enfermedad de Parkinson, rabia, miastenia gravis.

Otras causas de irritación salival
Irritación aguda de la mucosa oral por irradiación local

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Se ha propuesto un sistema de clasificación para evaluar la gravedad de los síntomas y controlar las medidas terapéuticas (Tabla 2).

Hipersalivación (babeo)	Puntos
Severidad	
Seca (nunca babea)	1
Leve (solo labios mojados)	2
Moderada (labios y barbilla mojados)	3
Severa (la ropa se humedece)	4
Profusa (ropa, manos, bandeja, objetos se mojan)	5
Frecuencia	
Nunca	1
Ocasionalmente	2
Frecuentemente	3
Constantemente	4

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sialorrea se consigue con un equipo multidisciplinario. El médico general, los logopedas, los terapeutas ocupacionales, los otorrinolaringólogos, los neurólogos evalúan al paciente y tratan las posibles patologías favorecedoras o causantes de la sialorrea.

Actualmente, el tratamiento de la sialorrea es en gran parte una cuestión de ensayo-error, mediante una variedad de tratamientos farmacológicos como anticolinérgicos (glicopilrrolato, escopolamina transdérmica), remedios naturales, succión oral y enfoques más invasivos, como la inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales, o la ligadura de los conductos de las glándulas salivales. Otra área es la de las intervenciones quirúrgicas, extirpar las glándulas salivales o destruir la inervación a las glándulas por la neurectomía del nervio timpánico (Janzen 1988) (2). Las intervenciones quirúrgicas que incluyen la escisión parcial y completa de las glándulas salivales, técnicas neuroablativas, ligadura y redireccionamiento de los conductos salivales, brindan el tratamiento más efectivo y permanente aunque no exento de serios riesgos, como la afectación del nervio facial o la resección de partes de la cuerda del tímpano puede provocar una pérdida irreversible del gusto en los dos tercios frontales de la lengua (8).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Existe un número bastante importante de publicaciones sobre el tratamiento de la sialorrea con Radioterapia a bajas dosis, aunque las series no son muy amplias.

Andersen et al. Informaron un estudio piloto prospectivo de radioterapia de dosis baja en la glándula parótida y submaxilar de los participantes con ENM (Andersen 2001). En cada lado, la dosis de radiación fue de 7 Gy (una dosis única) en los primeros 13 participantes y de 7,5 Gy en los últimos cinco participantes. Dieciséis de los 18 participantes tratados informaron una reducción satisfactoria a buena de la sialorrea de hasta cuatro a seis meses, un participante presentó xerostomía y necesitó sustitutos de saliva, y otro participante no informó efecto alguno.

Otro estudio informó el tratamiento de la glándula submaxilar y parótida de cinco participantes con ENM con una única fracción de 8 Gy y cuatro participantes con dos fracciones de 6,25 Gy (total de 12,5 Gy) (Harriman 2001). Se halló que 8 Gy de radiación era eficaz en el control de la sialorrea y el aumento de la dosis no mejoraba el control inicial. En el grupo de 8 Gy, cuatro de los cinco participantes tuvieron un beneficio subjetivo significativo a dos semanas después del tratamiento. En este grupo, tres de cinco participantes completaron la visita a los dos meses y de estas personas, dos tuvieron un beneficio significativo subjetiva (medido por un cuestionario) y objetivamente (medido por el peso de rollos de pañuelos de papel). En el grupo de 12,5 Gy, uno de tres participantes vivos informó un beneficio subjetivo a dos semanas después del tratamiento, mientras que los dos participantes que completaron la visita a los dos meses mostraron una mejoría subjetiva y objetiva.

Stalpers y Moser informaron el tratamiento de 19 participantes con ENM con radioterapia de la glándula parótida (Stalpers 2002). La dosis de radiación prescrita en todos los participantes fue de 12 Gy en dos fracciones una vez por semana (Stalpers 2002). Tres participantes recibieron una fracción sola, dos de los cuáles ya tenían una respuesta satisfactoria después de la primera fracción, y uno no quiso una segunda fracción. Catorce participantes informaron una respuesta satisfactoria dentro de dos a tres semanas de la radiación inicial, completa en 11 y parcial en tres. Se irradiaron nuevamente cuatro participantes sin mejoría después del tratamiento inicial, y sólo uno mostró mejoría parcial. Los efectos adversos de la radioterapia en estos estudios fueron leves, como dolor en la glándula parótida y sensación de sequedad en la boca (Andersen 2001) (2).

En una revisión publicada en 2016 se incluyeron 216 pacientes de cuatro estudios prospectivos y seis retrospectivos publicados de 1998 a 2014, con ELA o enfermedad de Parkinson que fueron tratados con EBRT de electrones o fotones para sialorrea. La indicación de la EBRT fue la falta de tratamiento médico alternativo en todos los pacientes con ELA. Para los pacientes con enfermedad de Parkinson, la EBRT fue el principal modo de tratamiento en el 68% de los casos. En total, 176 (81%) de 216 pacientes tratados con EBRT para sialorrea notificaron mejoría sintomática desde el inicio. El objetivo más común eran los dos tercios inferiores de las glándulas parótidas bilaterales y toda la glándula submandibular bilateral. El número total de pacientes que experimentaron toxicidad a corto plazo fue de 86 de 216 pacientes (40%). El número total de pacientes que experimentaron toxicidad a largo plazo fue de 24 de 207 (12%). Este estudio concluye que la EBRT es un tratamiento eficaz para la sialorrea en pacientes que sufren de ELA

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

o enfermedad de Parkinson siendo el tratamiento a las glándulas submandibulares bilaterales y a las glándulas parótidas caudales la disposición de campo más común (1).

Respecto a si tratar de forma unilateral o bilateral tampoco hay consenso, ya que los resultados suelen ser favorables en ambos casos. Kasarskis et al. (2011) publicó un estudio retrospectivo de 10 casos y examinó el efecto de la radioterapia paliativa en el control de las secreciones orales problemáticas en 10 pacientes con ELA refractarias al manejo médico, irradiando con electrones una sola glándula parótida unilateralmente con una dosis total de 15 Gy en 3 fracciones a una profundidad determinada por la exploración por TC. Un paciente recibió radioterapia adicional a la parótida contralateral debido a las secreciones persistentes. Todos los pacientes reportaron mejoría con una reducción en la intensidad y la cantidad salivación. En 5 de cada 10 pacientes, los anticolinérgicos se interrumpieron y se redujeron en otros dos. No hubo efectos secundarios importantes del tratamiento (6).

En cuanto a la dosis y el fraccionamiento, al igual que en otras patologías benignas hay variabilidad, desde los 7 Gy a los 20 Gy, repartidos de 1-5 fracciones. Hay estudios que proponen la radioterapia a base de electrones, suministrada en cinco fracciones 4Gy a una dosis total de 20 Gy, abarcando toda la glándula submandibular y ahorrando la parte superior de la glándula parótida, como un cronograma seguro y eficaz para el tratamiento de la sialorrea en pacientes con ELA.(3) Otros fraccionamientos publicados con similares resultados y seguridad son la monodosis de 7,5 Gy (4) , o administrar una dosis media de 19,1 Gy suministrada en cinco fracciones en 17 días (5).

Además, se recomienda la RT 3D-CT con distribución de dosis conforme a ICRU. Siempre que sea posible, la cabeza y el cuello deben fijarse con máscaras individuales para lograr la mejor reproducibilidad. La técnica de RT varía de unos estudios a otros, pero por lo general se utilizará la que permita una irradiación más conformada y una dosis más homogénea.

CONCLUSIÓN

La radioterapia se puede prescribir para controlar la sialorrea sin efectos secundarios importantes. El riesgo, muy pequeño, de que se inicie un tumor secundario siempre debe discutirse con el paciente y sus familiares, aunque no juega un papel importante en el paciente anciano con comorbilidades graves y una esperanza de vida limitada (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. -Hawkey NM, Zaorsky NG, Galloway TJ. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea: A systematic review. Laryngoscope. 2016 Jan; 126(1):80-5. Doi: 10.1002/lary.25444. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26152655.

2. -Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD006981. DOI: 10.1002/14651858.CD006981.pub2. Accessed 13 December 2020.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

3. -Guy N, Bourry N, Dallel R, Dualé C, Verrelle P, Lapeyre M, Clavelou P. Comparison of radiotherapy types in the treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. J Palliat Med. 2011 Apr; 14(4):391-5. Doi: 10.1089/jpm.2010.0308. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21413884.

4. -Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2007 Dec; 14(12):1373-7. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01983. x. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17941851.

5. -Bourry N, Guy N, Achard JL, Verrelle P, Clavelou P, Lapeyre M. Salivary glands radiotherapy to reduce sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: dose and energy. Cancer Radiother. 2013 Jun; 17(3):191-5. Doi: 10.1016/j.canrad.2013.01.010. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23517881.

6. -Kasarskis EJ, Hodskins J, St Clair WH. Unilateral parotid electron beam radiotherapy as palliative treatment for sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2011 Sep 15; 308(1-2):155-7. Doi: 10.1016/j.jns.2011.06.016. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726879.

7. -Paine CC 2nd, Snider JW 3rd. When saliva becomes a problem: the challenges and palliative care for patients with sialorrhea. Ann Palliat Med. 2020 May; 9(3):1333-1339. Doi: 10.21037/apm.2020.02.34. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32279509.

8. -Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH (2008) Non-Malignant disorders of the Head Region. In: Seegenschmiedt M.H., Makoski HB. Trott KR., Brady L.W. (Eds) Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Medical Radiology (Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68943-0_31.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 16

PTERIGIUM

Autores: Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Clara Eito, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

El término pterigión deriva del griego pterygos y significa "ala". Se trata de un crecimiento fibrovascular de morfología triangular que se extiende desde la conjuntiva hacia la córnea. Con mayor frecuencia se encuentra localizado en la hendidura interpalpebral y puede desarrollarse en el sector nasal, temporal o ambos siendo más frecuente en el sector nasal. Está clasificado dentro de las degeneraciones no involutivas o tumoraciones epiteliales benignas corneales.

El pionero en describir con precisión el pterigión fue el médico hindú Susrata, considerado el primer médico oftalmólogo, información que data de mil años a. C (1).

Según estudios sobre la prevalencia mundial, el pterigión es una enfermedad que se presenta en el 10,2 % de la población. La causa exacta se desconoce, aunque se relaciona con las radiaciones ultravioletas (UV-B), baja humedad, viento, polvo y trabajos en el exterior. Es más frecuente en regiones tropicales (2). La mayor incidencia se encuentra entre los 20 y 50 años y muestra una discreta predilección por el sexo masculino.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico. Suele ser asintomático, aunque en ocasiones puede inflamarse y causar ardor, irritación o una sensación de cuerpo extraño en el ojo. La visión puede resultar afectada si el tumor se extiende lo suficiente sobre la córnea.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones de apariencia similar que tenemos que considerar para el diagnóstico diferencial son:

-Pinguécula. Es una lesión amarillenta, elevada, cercana al limbo y de localización similar al pterigión, pero no sobrepasa el limbo, no presenta forma triangular ni vascularización.

-Pseudopterygium. Habitualmente no está adherido por completo al globo ocular, tan sólo su ápex, mientras que un verdadero pterigión está adherido por completo a las estructuras subyacentes.

-Carcinoma conjuntival. No tiene forma triangular, su superficie es rugosa e irregular y no lisa y uniforme como la del pterigión.

-Quiste de retención conjuntival: lesión frecuente, habitualmente asintomática, de paredes finas que contiene líquido claro en su interior.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

TRATAMIENTO

Existe escaso consenso sobre el manejo médico y quirúrgico óptimo.

Para estadios iniciales de la enfermedad, el tratamiento se limita con frecuencia al uso de medicamentos: lubricantes, lentes protectores de sol, así como evitar humo, contaminantes e irritantes.

El tratamiento quirúrgico es el más indicado en casos como progresión hacia el eje visual, motivos cosméticos, o en casos extremos que produzca limitación de la motilidad ocular.

La tasa de recidiva independientemente de la técnica quirúrgica utilizada es del 10,7 %. La recidiva se evidencia por neovascularización y tejido cicatricial generalmente antes de los dos meses después de la cirugía. La recurrencia postratamiento es un problema significativo de todas las técnicas quirúrgicas disponibles (3,4).

Técnicas quirúrgicas

El tratamiento tradicional del pterigión ha sido la escisión. Se han utilizado diferentes técnicas quirúrgicas, aunque ninguna es universalmente aceptada, como consecuencia de las tasas variables de recurrencia. Algunas de las más utilizadas son: (6, 7 ,8)

•Técnica esclera desnuda: Se estiman tasas de recurrencia que van desde 24-89 % (ya en desuso).

•Técnica de cierre simple conjuntival: Las tasas de recurrencia varían desde 45 a 70 %.

•Técnica quirúrgica de escisión de pterigión con colgajo rotatorio conjuntival. La tasa de recidiva de esta técnica es de 5,3 hasta 21 %.

•Autoinjerto conjuntival: presenta tasas de recurrencia desde 2 % hasta 40 %.

•Injerto de membrana amniótica: Presenta propiedades antinflamatorias, antifibróticas, proporciona numerosos factores de crecimiento y promueve la proliferación de las células epiteliales; presenta una tasa de recurrencia entre 3,8 y 40,9 % (6,9).

•Queratoplastia o escleroqueratoplastialamelar periférica: Se realiza en casos de recidivas recurrentes con áreas extensas de tejido fibroso cicatricial con tendencia a la retracción y con poca elasticidad conjuntival y en casos con córneas muy adelgazadas (10).

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

El tratamiento adyuvante del pterygium combinado con alguna de las técnicas quirúrgicas mencionadas, se realiza con el objetivo de disminuir la tasa de recurrencia (5).

•Cauterización. La cauterización intraoperatoria de los vasos, tras la cirugía puede llevar a la formación de tejido cicatricial hipertrófico, por lo que ha dejado de usarse (10).

•Mitomicina C. como antibiótico y antineoplásico. En estudios donde se ha usado la mitomicina C intraoperatoria, la recurrencia del pterigión se ha descrito con una frecuencia entre el 6,7 y el 22,5 % (11). Su aplicación puede ser intraoperatoria sobre esclera desnuda, inyección subconjuntival preoperatoria y en forma de colirio en el periodo posoperatorio (12).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

•5-fluorouracilo. Antineoplásico que inhibe la proliferación fibroblástica. Tiene una tasa de recidiva de 11,4 a 60,0 % según la técnica usada. Se puede aplicar sobre la esclera y como inyección subconjuntival. (9,13)

•Terapia antiangiogénica. Recientemente se ha demostrado un aumento en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en tejido obtenido de pacientes con pterigión; por lo tanto, se ha establecido que el uso de fármacos activos contra el VEGF puede ser útil para la regresión de la vasculaturaintralesional o prevenir la recurrencia de esta enfermedad posterior a la escisión quirúrgica (2, 14, 15). Un reciente metanálisis realizado por Sun et al. (16) confirma el efecto del bevacizumab en la prevención de la recidiva del pterigión.

•Ciclosporina A tópica. Es un agente inmunomodulador que suprime la activación y la proliferación de las células T, así como la liberación de citoquinas. Aplicada en forma tópica reduce significativamente el número de células T, principalmente CD4, CD3, neutrófilos y macrófagos, además de la reducción en el número de células HLA-DR, IL-2 y de IFN-γ en la sustancia propia conjuntival (17). Zhanq y col (18) realizaron un metanálisis del uso de la ciclosporina como método adyuvante, y concluyeron que el uso de la ciclosporina A reduce significativamente la recurrencia del pterigión aplicado en el postoperatorio en comparación con los pacientes que solo reciben tratamiento quirúrgico (19).

•Interferón alfa tópico. Los interferones son un conjunto de glicoproteínas, producidas por el organismo que inhiben las proteínas de la matriz extracelular producida por los fibroblastos. Se ha observado que la administración durante tres meses de interferón alfa-2b tópico tras la resección del pterigión es segura y eficaz en la reducción de la recurrencia de este, con tasas de 7,4 % a los 12 meses de seguimiento (20).

•Dipiridamol. Es un antiagregante plaquetario que también ha demostrado efectos potencialmente relevantes para pterigión. Uno de estos efectos es la actividad antinflamatoria. Además, posee propiedades antineoplásicas y antivirales. Un estudio reciente atribuyó sus efectos antinflamatorios a la supresión de la expresión de MMP-9 mediada por TNF-α y PMA y la interferencia con la señalización de NF-β y la activación de MAPK p38, factores que intervienen en la génesis del pterigión (21).

•Oxigenoterapia hiperbárica. Su uso ha mostrado disminución de la recurrencia del pterigión. Representa una interesante y novedosa alternativa para casos difíciles (22).

•Lágrimas artificiales. Algunas publicaciones revelan cambios en la película lagrimal en los pacientes con pterigión que pudieran llevar a la recurrencia, lo que condujo a un estudio que demostró que el uso de las lágrimas artificiales reduce la recurrencia del pterigyum: se estudiaron 128 casos a los cuales se les realizó exéresis con injerto de membrana amniótica. El grupo control con 64 pacientes recibió dexametasona colirio y el grupo tratado recibió dexametasona colirio e hydroxypropylmethylcellulosa, con un seguimiento de 6 meses. La tasa de recurrencia en el grupo control fue 33 % y de 16 % en el grupo tratado. Concluyeron que el uso de las lágrimas artificiales como fármaco coadyuvante puede reducir la recurrencia del pterigión (23, 24).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante para el pterigión se describe desde el año 1912 cuando fue usado por primera vez por Kiel, un oculista alemán. Desde 1950, el material

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

radiactivo usado ha sido estroncio-90 (90Sr) que emite radiación beta y fue introducido por Friedell (25). Esta radiación inhibe la mitosis en células endoteliales que proliferan rápidamente y causa endarteritis obliterante; evita la migración de fibroblastos y sus efectos se han mostrado en células inmaduras que proliferan rápidamente.

El estroncio-90 es un núcleo radioactivo inestable derivado de la fisión del uranio-235, con un periodo de vida media de 29.1 años, que al decaer se transforma en ytrio-90 (26).

La radiación del estroncio 90 es una radiación ionizante de electrones de alta velocidad y energía que son rápidamente atenuados por los tejidos biológicos. Las partículas beta viajan solo 1 cm en el agua. El estroncio-90 tiene una energía de 0.546 MeV y el ytrio de 2.27 MeV. La penetración de la radiación beta derivada del estroncio-90 en los tejidos oculares disminuye al 50% después de 1.5mm. A 1mm penetra de 41-55 %; a 2 mm, 19-33 %; a 3 mm, 7-18 %; a 4 mm, 4-8 %; y a 5mm, 1-4% (27).

Los rayos beta se administran por medio de aplicadores de estroncio-90 que constan de vasos de plata que contienen los radioisótopos incorporados sobre ellos con una fina cubierta metálica para eliminar las partículas de baja energía. Las fuentes planas son típicamente de unos 10-12 mm mientras que los cóncavos tienen de 9 a 23 mm de diámetro. El aplicador se pone manualmente en contacto con el lecho quirúrgico o zona a tratar, se efectúa bajo anestesia tópica y la dosis se administra a la superficie (28).

Imagen 1 y 2: Modelos de aplicadores para administración de betaterapia

A pesar de que la β-terapia lleva muchos años en uso para el tratamiento del pterigión existe una amplia variedad de esquemas de fraccionamiento y dosis: en dosis única o fraccionada (1 a 6 sesiones), en días o semanas alternas y la dosis va de los 20 Gy a 60 Gy (algunos autores usan 24-30Gy en 3 fracciones semanales) (29, 30). También es muy variable el inicio del tratamiento tras la cirugía: al finalizar la cirugía, a las 24 horas o durante los primeros 10 días.

El grupo de Utrecht (29) ha demostrado la ventaja de la radioterapia postoperatoria inmediata de 25 Gy en una fracción: Operaron 96 ojos usando la técnica de la esclerótica desnuda y después aleatorizaron a los pacientes a 25 Gy en una sola fracción 24 horas después versus no radioterapia. Observaron que en 44 ojos que recibieron radioterapia, solo hubo tres recaídas versus 28 recurrencias en los 42 ojos que no recibieron radioterapia (93% versus 33%; P <0,01).

Existe un fuerte consenso de que la radioterapia proporciona mejores resultados cuando se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la escisión. Esta evidencia es apoyada

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

por Paryari et al. (30) del grupo de estudio del pterigión del norte de Florida y varios autores más.

En 2010 se publica un estudio Ali et col (31) que analiza el papel de la radioterapia en el tratamiento del pterygium con una revisión de la literatura que incluye 16 estudios con irradiación beta y 1 estudio con rayos X: Comprenden más de 6000 lesiones tratadas mediante escisión quirúrgica e irradiación posoperatoria con aplicadores de estroncio 90 (90Sr) en dosis que varían de 10 a 60 Gy / 1-6 fracciones / 1-6 semanas comenzando dentro de los 3 días posteriores a la operación. Las tasas de recurrencia local fueron en general inferiores al 15% y las complicaciones mayores como adelgazamiento escleral, ulceración, infecciones o cataratas inducidas por radiación fueron muy raras.

En la siguiente tabla se recogen los resultados de distintos estudios con diferentes fraccionamientos:

Autor	Pacientes	Fracciones	Dosis/fracción cGy	Dosis total cGy	Tasa recurrencia %
Cooper	272	3	930	2790	11.8
DeKeizer	18	3	1000	3000	0(1)
Dusenbery	31	3	800	2400	29(2)
Jürgenliemk-Schutlz	44	1	2500	2500	7(3)
Lentino	256	1	2300	4600	3.6
Monselise	135	2	600	1800	7,4
Pajic	41	3	1250	5000	0(4)
Paryani	690	4	1000	6000	1,7(5)
Van den Brenk	349	6	800	2400	1,4
Van den Brenk	700	3	1000	3000	1,1
Willner	34 31	4 5	500 700/500	2000 2700	56(6) 9(7)

1. estudio doble ciego vs esclera desnuda. 2. solo pterygiumsecudario y seguimiento superior a 16 años.

3. estudio aleatorizado doble ciego controlado prospectivo multicéntrico. 4. no cirugía, solo beta-irradiacion. 5 la dosis es dividida en toda la area desnuda. 6. Rayos X de 20 kV, % recurrencia tras de 5 años, solo pterygium secundario.7. Rayos X de 20 kV, pre y post-operatorio, % recurrencia tras 5 años

(Radiationoncology, L.W. Brady, H.-P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder) (32)

Estos estudios concluyen que la irradiación posoperatoria temprana a dosis de 30 Gy / tres fracciones / 2-3 semanas que comienza dentro de las 24 h posteriores a la escisión quirúrgica es

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

un método eficaz y seguro con tasas de control local comparables a los agentes quimioterapéuticos y al autoinjerto conjuntival y superior a la escisión simple exclusiva.

También se ha empleado la β-terapia como tratamiento radical sin cirugía como describen Pajic (33) en 54 casos de pterygium no operado tratados solo con radioterapia (90 Sr) administrándose 50 Gy en 4 fracciones de 12,5 Gy con una semana de diferencia entre ellas. Hubo una reducción del tamaño en todos los casos, ninguno de los 54 pterigion desarrolló un crecimiento recurrente y ningún paciente presentó efectos secundarios tardíos.

Efectos secundarios de la β-terapia:

Reacciones agudas después de la radioterapia incluyen ardor ocular, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, conjuntivitis moderada transitoria, enrojecimiento, picazón, lagrimeo, sensación de resequedad. Las complicaciones tardías de la beta-terapia se presentan algunos años después del tratamiento. Incluye telangiectasias, simbléfaron, adelgazamiento y úlceras corneales, úlceras esclerales, escleritis, endoftalmitis, cicatriz conjuntival, opacidad de la córnea que conduce a la disminución de la agudeza visual, cataratas, formación de granulomas entre otras (34, 35, 36, 37, 38, 39,40,41,42,43).

CONCLUSIÓN

Debido a la alta tasa de recurrencia después de la escisión primaria de pterigyum, la radioterapia post-operatoria generalmente está indicada ya que disminuye el riesgo de recurrencia. La irradiación β con 90 Sr es la que se ha aplicado con mayor frecuencia, aunque también se han publicado algunos estudios donde se han usado otros isotopos en el tratamiento del pterigyum como el P-32 y el rutenio, pero son mucho menos frecuentes (44, 45).

Hay gran variedad de esquemas usados en radioterapia con diferentes dosis y fraccionamientos. El objetivo del tratamiento con estroncio-90 ha sido disminuir el porcentaje de recurrencias posteriores a la cirugía del pterigión, que dependiendo de la técnica quirúrgica sin betaterapia va del 10% al 80%. La incidencia de recurrencias posterior a la aplicación del estroncio-90 después de cirugía va del 0 al 12% durante el primer año y hasta 28% después de 24 meses.

El poco uso de la β-terapia en la actualidad se debe a las posibles complicaciones que se pueden derivar de la radiación. La depuración de las técnicas quirúrgicas como el autoinjerto de conjuntiva ha dejado en desuso la betaterapia, así como el uso de algunos fármacos como la mitomicina C, ciclosporina A.

BIBLIOGRAFÍA

1. -Vaugham D. Enfermedades de la conjuntiva. Oftalmología General. México DF: El Manual Moderno; 2004:133.

2. -Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, Yekta A, Saatchi M, Hashemi H. Prevalence and riskfactors of pterygium: a systematicreview and meta-analysis. SurvOphthalmol. 2018(acceso: 20/07/2019); 63(5):719-35.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

3. -Campagna G, Adams M, Wang L, Khandelwal S, Al-Mohtaseb Z. Comparison of pterygiumrecurrenceratesamongdifferentraces and ethnicitiesafterprimarypterygiumexcisionbysurgeons in training. Cornea (Internet). 2018 (acceso: 02/05/2019); 37(2):199-204.

4. -Cárdenas-Cantú E, Zavala J, Valenzuela J, Valdez-García JE. Molecular basis of pterygiumdevelopment. SeminOphthalmol. 2016; 31(6):567-83.

5. -American Academy of Ophthalmology. ExternalDisease and Cornea. Basic and ClinicalScienceCourse 2014-2015. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014.

6. -Kaufman SC, Jacobs DS, Lee WB, Deng SX, Rosenblatt MI, Shtein RM. Options and adjuvants in surgeryforpterygium. Ophthalmology. 2013; 120(1):201-8.

7. -Bilge AD. Comparison of conjunctival autograft and conjunctival transposition flap techniques in primary pterygium surgery. Saudi J Ophthalmol. 2018; 32(2):110-3.

8. -Kumar S, Singh R. Pterygiumexcision and conjunctivalautograft: a comparativestudy of techniques. Oman J Ophthalmol. 2018; 11(2):124-8.

9. -Nuzzi R, Tridico F. How to minimizepterygiumrecurrencerates: clinicalperspectives. ClinOphthalmol. 2018; 12(2):347-62.

10. -Mohammed I. Treatment of pterygium. Ann AfrMed. 2011; 10:197-203.

11. -Carraca Fonseca E, Melani Rocha E, VianiArruda G. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis. London: Brit J Opthalmol. 2018; 102(6):748-56.

12. - Hacioglu D, Erdo¨l H. Developments and current approaches in the treatment of pterygium. IntOphthalmol. 2017; 37:1073-81.

13. -Hovanesian JA, Starr CE, Vroman DT, Mah FS, Gomes JAP, Farid M, et al. Surgical techniques and adjuvants for the management of primary and recurrent pterygia. J CataractRefractSurg. 2017; 43:405-19.

14. -Garza Cantu D, Barba Navarrete DM, García Guerrero Jair, González Treviño JL. Uso de bevacizumab para reducir la recurrencia de pterigión posterior a tratamiento quirúrgico. RevMexOftalmol. 2013; 87(2):113-8

15. -Shenasi A, Mousavi F, Shoa-Ahari S, Rahimi-Ardabili B, Fouladi RF. Subconjunctival bevacizumab immediately after excision of primary pterygium: the first clinical trial. Cornea. 2011; 30(11):1219-22.

16. -Sun Y, Zhang B, Jia X, Ling S, Deng J. Efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of pterygium: anupdated meta-analysis of randomized controlled trials. J Ophthalmol. 2018; 173-9.

17. -Guma S, HeeKimab Y, Chang Jung J, GyuKima I, Seok Lee J, Won Lee. Cyclosporine A inhibits TGF-ß2-induced myofibroblasts of primarycultured human pterygium fibroblasts. BiomBioph Res Communicat. 2017; 428(4):1148-53.

18.- Zhang Q, Bao N, Liang K, Tao L. Adjuvant use of cyclosporine a in the treatment of primaryp terygium: a systematic review and meta-analysis. Cornea. 2018; 37(8):1000-7.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

19.- Fernandes de Sousa Meneghim RL, HorikawaSatto L, LeikoNatsuaki K, Carvalho de Oliveira A, Roberto Padovani C, HataViveiros MM. Ciclosporina A 0,05 % antes e após a cirurgia do pterígio para a prevenção da recorrência. ArqBrasOftalmol. 2019; 82(5):372-6

20. - HossienDavari M, Ghitasi H, DavariE. Treatment of recurrent pterygium with topical administration of interferon alpha-2b: A case report. J Surg Trauma. 2015; 3:30-2.

21. -Carlock BH, Bienstock CA, Rogosnitzky M. Pterygium: Non surgical treatment using topical dipyridamole - a case report. Case RepOphthalmol (Internet). 2014 (acceso: 17/05/2019); 5(1):98-103.

22. -Barraquer RI, Charvenrook VK. Management of RecurrentPterygium. KayraMejia, Eduardo Chandeck. New Trends in Ophthalmology. Panamá. Highlights; 2013; 51- 60.

23. -Kampitak K, Leelawongtawun W, Leeamornsiri S, Suphachearaphan W. Role of artificial tears in reducing the recurrence of pterygium after surgery: a prospective randomized controlled trial. Acta Ophthalmol. 2017:95; 227-9.

24. -Hernández Fernández, León Rodríguez, Pérez Parra, Jareño Ochoa, Moreno Ramírez, Benítez Merino. Pterigión recidivante y sus alternativas terapéuticas. Rev cubana Oftalmol vol.33 no.1 ene.-mar. 2020.

25. -Friedell HL, Thomas CI, Krohmer JS. Beta ray applications to the eye. Amer J Ophthalmol. 1950; 33:525-33.

26. -Pajic B, Greiner RH. Long term results of non-surgical, exclusive strontium- /yttrium-90 beta-irradiation of pterygia. RadiotherOncol 2005; 74: 25–9

27. -Fukushima S, Inoue T, Inoue T. Post operative irradiation of pterygium with 90SR eye applicator. Int J RadiatOncolBiolPhys1999; 43:597–600.

28. -Johns HE, Cunningham JR. Thephysics of radiology. Springfield, Illinois: Charles Thomas Publisher; 1974. p. 524–7.

29. -Jurgenliemk-Schulz IM, Hartman LJ, Roesink JM, Tersteeq RJ, van Der Tweel I, Kal HB, et al. Prevention of Pterygium recurrence by postoperative single-dose-beta-irradiation: a prospective randomized clinical doublé blind trial. Int J Radiat Oncol BiolPhys. 2004; 59:1138-47.

30. -Paryani SB, Scott WP, Wells JW, Johnson DW, Chobe R, Kuruvilla A, et al. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. The North Florida Pterygium Study Group. Int J Radiat OncolBiolPhys. 1994; 28:101-3.

31. -Ali AM, Thariat J, Bensadoun RJ, Thyss A, Rostom Y, El-Haddad S, Gérard JP. The role of radiotherapy in the treatment of pterygium: a review of the literature including more than 6000 treated lesions. Cancer Radiother. 2011 Apr; 15(2):140-7. Doi: 10.1016/j.canrad.2010.03.020. Epub 2010 Jul.

32. -Radiotherapyfor non-malignant disorders, Contemporary concepts and clinical results. L.W. Brady, H.-P. Heilmann, M. Molls. C. Nieder 2008.

33. -Pajic B, GreinerRH.RadiotherOncol. 2005 Jan; 74(1):25-9. Doi: Long termresults of non-surgical, exclusive strontium-/yttrium-90 beta-irradiation of pterygia.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

34. -Viani GA, De Fendi LI, Fonseca EC, Stefano EJ. Low or high fractionation dose beta-radiotherapy for pterygium? A randomized clinical trial. EJ. Int J Radiat Oncol BiolPhys. 2012 Feb 1; 82(2): e181-5. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.017. Epub 2011 May.

35. -Isohashi F, Inoue T, Xing S, Eren CB, Ozeki S, Inoue T. Postoperative irradiation for pterygium: retrospective analysis of 1,253 patients fromthe Osaka University Hospital. StrahlentherOnkol. 2006 Aug; 182(8):437-42. Doi: 10.1007/s00066-006-1484-1.

36. -Monteiro-Grillo I, Gaspar L, Monteiro-Grillo M, Pires F, Ribeiro da Silva JM. Postoperative irradiation of primary or recurrent pterygium: results and sequelae.Int J RadiatOncolBiolPhys. 2000 Oct 1; 48(3):865-9. Doi: 10.1016/s0360-3016(00)00701-x. PMID: 11020585.

37.- Viani GA, Stefano EJ, De Fendi LI, Fonseca EC. Long-term results and prognostic factors of fractionated strontium-90 eye applicator for pterygium.Int J Radiat Oncol BiolPhys. 2008 Nov 15; 72(4):1174-9. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.075. Epub 2008 Jul 14.

38. -Qin XJ, Chen HM, Guo L, Guo YY. Low-dose strontium-90 irradiation is effective in preventing the recurrence of pterygia: a ten-year study. PLoSOne. 2012;7(8): e43500. doi: 10.1371/journal.pone.0043500. Epub 2012 Aug 27.

39.-Lange C, Böhringer D, Reinhard T. Pterygium surgery complication following adjuvant radiotherapy). Ophthalmologe. 2010 Aug; 107(8):762-5. Doi: 10.1007/s00347-010-2167-y.

40. -Yamada T, Mochizuki H, Ue T, Kiuchi Y, Takahashi Y, Oinaka M. Comparative study of different beta-radiation doses preventing pterygium recurrence. Int J RadiatOncolBiolPhys 2011 Dec 1; 81(5):1394-8.

41. - Mod H, JhaAK.JReview of radiation therapy in benign ocular diseases. Nepal Health Res Counc. 2014 May-Aug; 12(27):130-7.

42. -Van Houtte P, Roelandts M, Devriendt D, Minsat M, Laharie H, Kantor G Radiationtherapy of benign diseases. What's new eight years after?). Radiother. 2005 Nov; 9(6-7):427-34. Doi: 10.1016/j.canrad.2005.09.004.

43.-Ajayi BG, Bekibele CO Evaluation of the effectiveness of post-operative beta-irradiation in themanagement of pterygium. J MedMedSci. 2002 Mar; 31(1):9-11.

44.- Robert, Y; Pauli, L; Gysin, P; Gloor, B; Hendrickson, P Protractedruthenium treatment of recurrent pterygium. Graefe¨sArchClinEXpOphthalmol 1992 230:233-236.

45.- Yang Kyun Park, Sung-Jon Ye and II Han Kim, Potencial use of P-32 ophtalmic applicator: Mote Carlo simulations for design and dosimetry, Yang MedPhys 35 (5), 2008:1854-1858.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 17

TUMOR LINFOEPITELIAL QUÍSTICO DE PARÓTIDA

Autores: Clara Eito, Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

La lesión linfoepitelial quística benigna (LLQB) o tumor de Godwin, es un trastorno poco frecuente, que afecta a las glándulas salivales, fundamentalmente a la glándula parótida. Supone el 5% de las lesiones benignas en dicha localización y se ha asociado a la infección por el VIH, de hecho, los quistes son patognomónicos del VIH (1).

La etiología de la lesión linfoepitelial quística es desconocida, aunque tiene dos mecanismos etiológicos hipotéticos. La primera patogenia teorizada es la "teoría obstructiva" que establece que la proliferación linfoide en la glándula parótida conduce a la obstrucción ductal y dilatación salival que imita un quiste verdadero (2-7).

La segunda teoría hipotetizada es que la linfoproliferación reactiva relacionada con el VIH ocurre en los ganglios linfáticos de la glándula parótida. El epitelio de la glándula parótida queda atrapado en los ganglios linfáticos intraparotideos normales, lo que produce un agrandamiento quístico (2, 5,6).

Histológicamente la lesión esta compuesta por uno o varios quistes llenos de líquido gelatinoso claro, tapizados por epitelio metaplásico escamoso o columnar y rodeados por un infiltrado linfoide, que contiene islotes de células mioepiteliales. El componente linfoide tiene las mismas características que se observan en las adenopatías de la infección por VIH.

La forma clínica habitual de presentación consiste en una tumoración cervical indolora de crecimiento lento, sin signos inflamatorios con frecuencia bilateral, aunque asimétrica (8).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LLQB se basa en la historia, el examen físico y la punción por aspiración con aguja fina (PAAF). La LLQB es casi un diagnóstico de VIH (2,9).

El examen físico mostrará una deformidad facial quística fluctuante obvia. La punción por aspiración con aguja fina de LLQB da como resultado un líquido transparente, proteináceo (color pajizo), con una mezcla de células epiteliales (escamosas) y linfoides benignas (5,10).

Dentro de los estudios complementarios a realizar destacamos la TC, RM y ecografía; donde apreciaremos múltiples quistes parotídeos bilaterales asociados a adenopatías cervicales (8).

TRATAMIENTO

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

El tratamiento puede basarse en las siguientes modalidades:

- HAART

La "highly active antiretroviral therapy" o terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) ha demostrado ser eficaz para disminuir el tamaño de las lesiones (5,9) tratando el VIH sistémico al inhibir la transcripción retroviral y la replicación viral. En un estudio de Syebele y Bütow, se encontró que nueve de diez pacientes con LLQB tenían "una disminución significativa en el tamaño del quiste" (que no se cuantificó) después de la institución de HAART (9).

- ASPIRACIÓN Y DRENAJE CON AGUJA FINA

La aspiración y el drenaje repetidos con aguja fina es un tratamiento popular para las LLQB. La primera aspiración ocurre típicamente en el contexto de la biopsia por aspiración con aguja fina, lo que descarta la posibilidad de otra condición patológica. Los quistes pueden drenarse hasta dos veces al mes, pero existe una tasa de recurrencia del 100% a pesar de este tratamiento (11-13).

- ESCLEROTERAPIA

Las inyecciones de escleroterapia para LLQB incluyen múltiples agentes escleróticos, por ejemplo, morrhuate de sodio, doxiciclina, etanol o bleomicina. Los estudios publicados no tienen solidez científica demostrada, con evaluación subjetivas de los pacientes y sin alcanzar la respuesta esperada en la totalidad de los mismos (respuestas completas y parciales en algunos casos) (4, 7, 14,15).

- CIRUGÍA

Los estudios iniciales sobre LLQB y cirugía se realizaron a principios de la década de 1990. Shaha et al. Realizaron una revisión retrospectiva de 35 parotidectomías (20 parotidectomías superficiales, 15 extirpación de la cola parotídea para quistes aislados) para LLQB con hasta seis años de seguimiento mostrando una respuesta completa en los 35 pacientes, aunque varios pacientes desarrollaron quistes en el lado contralateral (11). Un estudio de Ferraro et al. analizó la enucleación quirúrgica de 10 pacientes con LLQB bilateral (20 quistes en total). El seguimiento varió de 3 a 36 meses, con 19 respuestas completas y una recidiva (12).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

En ausencia de respuesta, y si el paciente refiere molestias locales o motivos estéticos se ha propuesto como tratamiento la radioterapia externa. Existen estudios que han evaluado las dosis de prescripción y el tratamiento, concluyendo que la irradiación con dosis moderadas de 24 Gy con un fraccionamiento de 1,5-2 Gy/día durante 12-16 sesiones ha demostrado buenas tasas de control local y alivio sintomático (16,17).

CONCLUSIÓN

La LLQB es una entidad poco frecuente, que hemos de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de masas cervicales, en pacientes con infección por VIH.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Su tratamiento es controvertido, por un lado, la benignidad de dicha lesión nos permitiría tratarla de forma conservadora, sobre todo en pacientes con inmunodepresión avanzada; sin embargo, la parotidectomía puede estar justificada por su asociación con tumores malignos; en caso de ausencia de respuesta, la radioterapia a dosis bajas, ha demostrado ser segura y eficaz.

La terapia más racional debería ser evaluada individualmente, dependiendo del cuadro clínico y sospecha diagnóstica de malignidad, estado de VIH asintomático y el riesgo-beneficio acordado entre paciente y médico (18).

BIBLIOGRAFÍA

1. - Steehler M.K, Steehler M.W, Davison S. Benign lymphoepithelial cysts of the parotid: long-term surgical results. Research and Palliative Care 2012:4 81–86.

2. - Shanti RM, Aziz SR. HIV-associated salivary gland disease. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2009; 21:339–343.

3. - Beitler JJ, Vikram B, Silver CE, et al. Low dose radiotherapy for multicystic benign lymphoepithelial lesions of the parotid gland in HIV- positive patients: Long-term results. Head Neck. 1995; 17:31–35.

4. - Marcus A, Moore CE. Sodium morrhuate sclerotherapy for treatment of benign lymphoepithelial cysts of parotid gland in an HIV patient. Laryngoscope. 2005; 4:746–749.

5. - Wu L, Cheng J, Maruyama S et al. Lymphoepithelialcystoftheparotid gland: its possible histopathogenesis based on clinicopathologic analysis of 64 cases. Hum Pathol. 2009; 40:683–692.

6. - Malorano E, Favia G, Viale G. Lymphoepithelial cysts of salivary glands: an immunohistochemical study of HIV-related and HIV- unrelated lesions. Hum Pathol. 1998; 29:260–265.

7. - Mandel L, Surattanont F. Regression of HIV parotid swellings after antiviral therapy: case reports with computed tomographic scan evidence. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94:454–459.

8. - Moreno C, Pons M.A, González R, Ruiz L, Monje F. Lesion of benign lymphoepithileal cyst of the parotid gland in a patient infected with HIV. Rev ESP Cir Oral Maxilofac 2009; 31, 3:203-206.

9. - Syebele K, Bütow KW. Comparative study of the effect of antiretroviral therapy on benign lymphoepithelial cyst of parotid glands and ranulas in HIV-positive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 111:205–210.

10.- Witt RL. Salivary Gland Diseases: Surgical and Medical Management. New York, NY: Thieme Publishing; 2005.

11.- Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Thelmo W, Jaffe BM. Benign lymphoepithelial lesions of the parotid. Am J Surg. 1993; 166: 403–406.

12.- Ferraro FJ Jr, Rush BF Jr, Ruark D, Oleske J. Enucleation of parotid lymphoepithelial cyst in patients who are human immunodeficiency virus positive. Surg Gynecol Obstet. 1993; 177:524–526.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

13.- Terry JH, Loree TR, Thomas MD, et al. Major salivary gland lymphoepithelial lesions and the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Surg. 1991; 162:324–329.

14. - Meyer E, Lubbe DE, Fagan JJ. Alcohol sclerotherapy of human immunodeficiency virus related parotid lymphoepithelial cysts. J Laryngol Otol. 2009; 123:422–425.

15. - Suskind DL, Tavill MA, Handler SD. Doxycycline sclerotherapy of benign lymphoepithelial cysts of the parotid: a minimally invasive treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000; 52:157–161.

16.- Beitler JJ, Smith RV, Brook A, Edelman M, Sharma A, Serrano M, Silver CE, David LW. Benign parotid hypertrophy on +HIV patients: limited late failure after external radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1; 45(2):451-5.

17.- Mourad WF, Hu KS, Shourbaji RA, Lin W, Harrison LB. Radiation therapy for benign lymphoepithelial cyts of parotid glands in HIV patients. Laryngoscope. 2013 May; 123(5):1184-9.

18.- Claure R. Manual de patología quirúrgica de cabeza y cuello: tumores glándulas salivares.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPITULO 18

HEMANGIOMA VERTEBRAL

Autores: Clara Eito, Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

Los hemangiomas son neoplasias vasculares benignas compuestas de múltiples vasos de paredes delgadas que pueden estar presentes en distintas partes del cuerpo a la vez.

Aproximadamente el 28% de los hemangiomas óseos afectan la columna vertebral. Predominantemente, ocurren como lesiones únicas en la columna torácica inferior (50-60%) o la columna lumbar superior (30-40%) (1).

Los hemangiomas vertebrales suelen ser asintomáticos, pero ocasionalmente, pueden comportarse de una manera localmente agresiva al involucrar huesos y locales extenderse al canal vertebral para causar compresión de la médula espinal. Entre el 0,9 y el 1,2% de los hemangiomas vertebrales son agresivos, o sintomático (1-6) con hemangioma vertebral agresivo que se extiende hacia el canal espinal y / o paravertebral espacio, lo que lleva a un déficit neurológico (3, 5,7-12).

DIAGNÓSTICO

Los estudios radiológicos recomendados incluyen radiografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética, en visión postero-anterior y lateral espinal.

Lesiones típicas del hemangioma vertebral suelen tener trabeculación vertical y apariencia de panel en la TC y una apariencia de "sal y pimienta" en la RM (Figura 1).

En casos con imágenes atípicas la biopsia guiada por TC realizado por radiólogos intervencionistas locales está indicada.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Figura 1: Imagen sagital en RM de hemangioma vertebral (13)

TRATAMIENTO

Existe un sistema de estadificación clínica que resulta apropiado para el manejo del tratamiento en función del estadio (Tabla 1).

Tabla 1: Tratamiento de hemangiomas vertebral según el estadio

Estadio	Criterios	Tratamiento/indicación
Estadio 1	Lesiones incidentales asintomáticas	No requiere
Estadio 2	Síntomas locales sin afectación de médula espinal ni trayectos nerviosos	Relativo, tratamiento conservador.
Estadio 3	Síntomas locales con afectación de médula espinal o trayectos nerviosos, sin afectación transversal de médula.	Relativo, tratamiento conservador.
Estadio 4	Síntomas locales con afectación de médula espinal o trayectos nerviosos, con afectación transversal de médula.	Absoluta, descompresión quirúrgica +/- tratamiento adicional

Generalmente, las lesiones incidentales en estadio I no requieren ningún tratamiento u observación adicional.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

En los estadios II y III hay una indicación de tratamiento relativa, normalmente tratamiento conservador, incluyendo vertebroplastias, transarterial embolización e inyección de alcohol intralesional.

En los estadios IV, con hemangiomas vertebrales agresivos, el tratamiento es controvertido; y en la literatura, la mayoría de los informes anteriores se han centrado sobre el manejo quirúrgico (3, 5, 7, 8,11-12, 14-15). En casos de deterioro neurológico significativo o progresivo, el tratamiento de elección es realizar una descompresión quirúrgica inmediata (16). La resección incompleta se asocia con un significativo riesgo de recaída local en hasta un 30% de los casos en 2 años (17).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El objetivo del tratamiento con radioterapia es conseguir control del dolor y mejorar los déficits neurológico. Las células endoteliales se consideran el tejido diana radiobiológico, y la obliteración de aferentes vasos, así como la inhibición de la proliferación de endotelio las células se sugieren como posibles mecanismos (18).

En una revisión exhaustiva de la literatura que resume los resultados de 64 estudios con un total de 347 localizaciones vertebrales, el alivio completo del dolor (RC) se observó en 200 casos (57,6%), el alivio parcial en 96 casos (27,7%) y hubo 51 casos (14,7%) que no mejoraron (n = 47). La tasa de respuesta global a la RT fue del 85,3% (1).

En un ensayo multicéntrico alemán realizado por el Grupo de Patología Benigna de Oncología Radioterápica, 84 pacientes con 96 lesiones sintomáticas fueron retrospectivamente analizados. Después de una mediana de seguimiento de 68 meses (rango: 6-422 meses), la tasa de respuesta global fue del 90,5%. La remisión completa de los síntomas ocurrió en el 61,9% de los pacientes, El 28,6% tuvo una remisión parcial y el 9,5% no logró ningún alivio de dolor. Se observaron signos radiológicos de re-mineralización en el 26,2% de los casos. El análisis de regresión logística estadística mostró una tasa significativamente mayor de alivio de los síntomas y control local después de dosis totales de ≥ 34 Gy (p = 0,03) (1).

En un análisis retrospectivo de Rades et al. se observó una mejor tasa de control en pacientes que recibieron una dosis total de ≥ 36 Gy (19).

CONCLUSIÓN

Los hemangiomas son tumoraciones vasculares benignas que, si bien pueden estar presentes desde el nacimiento, aparecen en su mayoría durante las primeras semanas de vida. En la mayoría de los casos, suelen ser asintomáticos, pero puede ser agresivo (sintomático) con expansión, dolor y compresión de la médula espinal.

El tratamiento depende del tamaño, la localización y la gravedad de los hemangiomas.

La descompresión quirúrgica es el tratamiento de elección en caso de déficit neurológico importante o progresivo.

Con el objetivo de controlar el dolor, y disminuir el riesgo de recidivas, la radioterapia ha demostrado ser segura y eficaz.

El control de los síntomas a largo plazo se puede lograr en más del 80% de los casos.

El empleo de dosis totales de 34 a 36 Gy supone tasas de recaída significativamente más bajas. Nivel de evidencia: 2c; grado de recomendación: B.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1.- Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D et al: Radiotherapy for symptomatic vertebral hemangiomas: Results of a multicenter study and literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010; 77(1): 217–25.

2. - Slon V, Stein D, Cohen H et al: Vertebral hemangiomas: their demographical characteristics, location along the spine and position within the vertebral body. Eur Spine J, 2015; 24(10): 2189–95.

3. - Fox MW, Onofrio BM: The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. J Neurosurg, 1993; 78(1): 36–45.

4. - Pastushyn AI, Slin'ko EI, Mirzoyeva GM: Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. Surg Neurol, 1998; 50(6): 535–47.

5. - Goldstein CL, Varga PP, Gokaslan ZL et al: Spinal hemangiomas: results of surgical management for local recurrence and mortality in a multicenter study. Spine (Phila Pa 1976), 2015; 40(9): 656–64.

6. - Miszczyk L, Tukiendorf A: Radiotherapy of painful vertebral hemangiomas: The single center retrospective analysis of 137 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012; 82(2): e173–80.

7. - Kato S, Kawahara N, Murakami H et al: Surgical management of aggressive vertebral hemangiomas causing spinal cord compression: Long-term clinical follow-up of five cases. J Orthop Sci, 2010; 15(3): 350–56.

8. - Acosta FL Jr., Sanai N, Cloyd J et al: Treatment of Enneking stage 3 aggressive vertebral hemangiomas with intralesional spondylectomy: Report of 10 cases and review of the literature. J Spinal Disord Tech, 2011; 24(4): 268–75.

9. - Blecher R, Smorgick Y, Anekstein Y et al: Management of symptomatic vertebral hemangioma: Follow-up of 6 patients. J Spinal Disord Tech, 2011; 24(3): 196–201.

10. - Sewell MD, Dbeis R, Bliss P et al: Radiotherapy for acute, high-grade spinal cord compression caused by vertebral hemangioma. Spine J, 2016; 16(3): e195–96.

11. - Jiang L, Liu XG, Yuan HS et al: Diagnosis and treatment of vertebral hemangiomas with neurologic deficit: A report of 29 cases and literature review. Spine J, 2014; 14(6): 944–54.

12. - Vasudeva VS, Chi JH, Groff MW: Surgical treatment of aggressive vertebral hemangiomas. Neurosurg Focus, 2016; 41(2): E7.

13.- Wang B, Meng N, Zhuang H, Han S, Yang S, Jiang L, Wei F, Liu X, Liu Z. Radiotherapy and surgery for symptomatic vertebral hemangioma. Med Sci Monit, 2018; 24: 6840-6850.

14. - Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD: Symptomatic vertebral hemangiomas: Treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. Radiology, 2000; 214(2): 341–48surgical.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

15. - Singh P, Mishra NK, Dash HH et al: Treatment of vertebral hemangiomas with absolute alcohol (ethanol) embolization, cord decompression, and single level instrumentation: A pilot study. Neurosurgery, 2011; 68(1): 78–84; discussion 84.

16.- Acosta FL Jr, Dowd CF, Chin C. Current treatment strategies and outcomes in the management of symptomatic vertebral hemangiomas. Neurosurgery, 2006; 58:287–295.

17. - Nguyen JP, Djindjian M, Pavlovitch JM. Hémangiomes vertébraux avec Signes neurologiques. Les résultats thérapeutiques. Enquête de la S.N.F. Neurochirurgie, 1989; 35:298–305.

18.- Heyd R, Seegenschmiedt MH. Vertebral hemangioma (SVH). In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (Eds) Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. Springer, 2008. pp 425–440.

19. - Rades D, Bajrovic A, Alberti W. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:178–181.

CAPITULO 18

SINOVITIS VILLONODULAR

Autores: Clara Eito, Ana Isabel Alonso, Iokin Gutierrez, Aranzazu Iglesias

DEFINICIÓN

La sinovitis villonodular pigmentada (SVNP) es un tumor raro que surge de las células sinoviales de las cápsulas articulares, bursas y vainas tendinosas en forma de proliferación excesiva asociada a depósitos de hemosiderina.

La articulación más afectada es la rodilla (80% de los casos) y menos frecuentehombro, codos y tobillos Puede presentarte en cualquier edad, aunque se presenta con mayor frecuencia en adultos de mediana edad (1).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

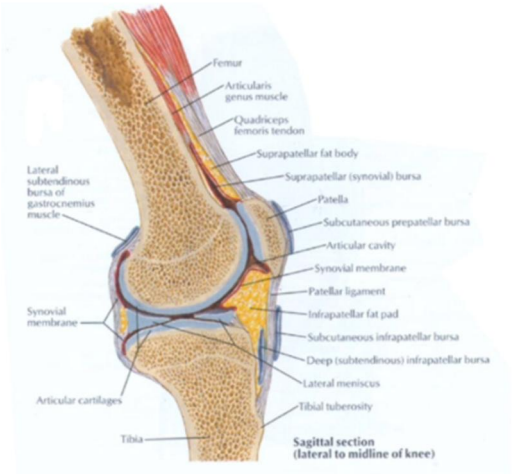


Figura 1: Cápsulas articulares y bursas en rodilla. (2)

Fue descrita en 1941 por Jaffe quien identificó según la participación y curso clínico de la enfermedad, tres tipos distintos: el tipo difuso (SVNP-D), el localizado tipo (SVNP-L), y la tenosinovitis villonodular pigmentada (TSVP), el llamado tumor de células gigantes del tendón vainas (GCTTS). La incidencia anual estimada es de 1,8 pacientes por millón de habitantes, y 9,2 para TSVP (3-4).

La etiología sigue siendo desconocida, postulándose un origen inflamatorio o neoplásico benigno. En la actualidad estudios de diagnóstico molecular con análisis citogenéticos establecen la naturaleza exacta de la lesión, pudiendo localizar la alteración genética responsable de la transformación maligna de una célula normal. El origen neoplásicoestá apoyado por el alto grado de crecimiento autónomo de estas lesiones (5).

Varios autores han reportado presencia de trisomía de los cromosomas 5 y 7, reorganizaciones clonales del ADN y hasta casos de metástasis tras malignización de pacientes previamente diagnosticados con SVNP con estudios patológicos. A pesar de haber evidencia de aneuploidía del ADN y de casos de malignizacion, hay más certeza de que sea una entidad inflamatoria crónica (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de SVNP es difícil debido a los síntomas inespecíficos, pudiendo estar presentes: dolor difuso, edema, masa palpable, limitación de la movilidad, bloqueo y derrame articular (7). Por lo que es importante hacer el diagnóstico diferencial con patologías que incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, gota, hemangioma sinovial, osteomielitis, tuberculosis, osteocondromatosis sinovial y sarcoma sinovial (8-9).

El análisis de líquido sinovial es hemático y carece de especificidad diagnóstica ya que es similar al encontrado en otras enfermedades como la hemofilia o de origen traumático.

Dadas las dificultades para obtener un diagnóstico clínico y radiológico, los exámenes complementarios pueden tener utilidad diagnóstica, sin embargo, la resonancia magnética es clave para la detección de este tipo de patología. En nuestra paciente la RMN en la secuencia T1

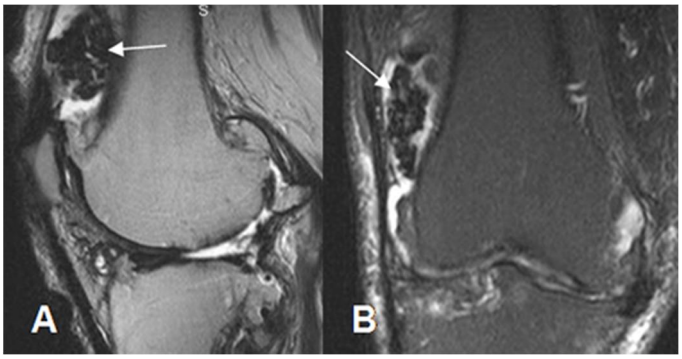
Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

corte transversal y en la secuencia T2 corte sagital constituyeron un buen métodoauxiliar, dando la posibilidad de evaluar el tamaño, posición y características de la masa tumoral, revelando un derrame articular moderado con hipertrofia sinovial. Datos que coinciden con lo reportado en la literatura, donde los depósitos de hemosiderina se muestran con hipointensidad en las secuencias de la RMN (10).

En un estudio reciente elaborado por Coutinho et al., analizaron 28 pacientes con diagnóstico histológico de SVNP, encontrando en el 75% compromiso de rodilla, siendo importante resaltar un retraso en el diagnóstico de 24,4 meses por la inespecificidad de los síntomas (11).

Figura 2: RM sagital en T2 en imagen A y RM coronal en STIR en imagen B.



Lesiones hipointensas con proliferación sinovial suprapatelar (flechas).

La ecografía articular puede mostrar una imagen compatible con una sinovitis inespecífica, revelando derrame articular, masa compleja ecogénica y heterogénea con marcado engrosamiento sinovial con proyecciones vellosas y nodulares.

La detección de flujo con Doppler color muestra una alta vascularización de la masa o de la cápsula sinovial. Este método de imagen puede ser útil para la obtención de biopsias o para el seguimiento postratamiento (12).

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea de elección para todos los tipos de SVNP es la resección radical del tejido afectado, ya sea de la masa como mediante sinovectomía total (3-4).

El manejo de las estructuras óseas adyacentes puede requerir un legrado o reemplazo de articulaciones. Las tasas de recurrencia local varían del 8 al 56% en SVNP-D y del 5 al 29% en SVNP-L (13-14) en las que se precisa tratamiento adicional. Una de las posibles opciones incluye la instilación de radionúclidos intraarticulares (radiosinoviortesis, RSV) y tratamiento médico con antagonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) -α o tirosina inhibidores de quinasa.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Las células sinoviales son el objetivo radiobiológico y su inhibición en la proliferación es la intención del tratamiento con radioterapia. El volumen blanco es todo el espacio sinovial de la

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

articulación, y por lo tanto se recomienda la planificación del tratamiento basada en TC para asegurar una inclusión completa. Existen datos publicados en una serie retrospectiva que informó de tasas de control local en hasta el 92,8% de los casos, tras un período de seguimiento de 6 años (4-15).

Un estudio específico realizado por el Grupo alemán de Radioterapia en patología benigna (GCG-BD) comprendió un total de 41 pacientes recopilados de 14 departamentos de RT alemanes. La mediana la dosis total fue de 36 Gy (rango: 30-50 Gy); el control local fue logrado en el 95,1% de los sujetos, y el 82,9% de los pacientes no presentaron ningún deterioro funcional (3). Además, una revisión completa de la literatura resumió los resultados de 19 artículos que incluyen un total de 140 sitios tratados con dosis totales en el rango de 16 a 50 Gy, mostrando una tasa de control local del 85,4% después de períodos de seguimiento que van de 1 a 250 meses (3).

En SVNP-L y TSVP, las dosis totales con un rango de 20 a 36 Gy sugieren ser efectivas (16).

CONCLUSIÓN

Se puede afirmar que la administración de radioterapia fraccionada convencional con dosis totales que varían entre 36 a 40 Gy es recomendada para SNVP-D e igualmente, dosis entre 30–36 Gy para SNVP- L y TSVP.

Se recomienda que la planificación del tratamiento esté basada en TC y fusión con RM para visualización del espacio sinovial. Nivel de evidencia: 2c; grado de recomendación: B.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Araújo N, Saldarriaga L, Teixeira C, Delgado LA, Ríos BE. Sinovitis villonodular pigmentada focal como diagnóstico diferencial de monoartritis de rodilla. Rev Colomb Reumatol. 2014; 21(1):42-45.

2.- Anatomía de la rodilla. Atlas de anatomía humana. Netter. Elsevier, 7º edición.

3.- Heyd R, Micke O, Berger B et al (2010) Radiation therapy in the treatment of pigmented villonodular synovitis (PVNS). Results of a national patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:199–204.

4. - Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH (2008) Pigmented villonodular synovitis. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott K-R, Brady LW (eds) Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results. Springer, Berlin, pp 383–395.

5.- Bouali H, Deppert EJ, Leventhal LJ, Reeves B, Pope T. Pigmented villonodular synovitis: a disease in evolution. J Rheumatol. 2004; 31:1659-62.

6.- Le Tiec T, Hulet C, Locker B, Béguin J, Vielpeau C. Villonodular synovitis of the knee. Analysis of a series of 17 cases and review of the literature. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1998; 84:607-16.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

7. - Flandry FF, McCann SB, Hughston JC, Kurtz DM. Roentgenographic findings in pigmented villonodular synovitis of the knee. Clin Orthop. 1989; 247:208-19.

8.- Kramer DE, Frassica FJ, Frassica DA, Cosgarea AJ. Pigmented villonodular synovitis of the knee: diagnosis and treatment. J Knee Surg. 2009; 22:243-54.

9. - Goldman A, DiCarlo E. Pigmented villonodular synovitis, diagnosis and differential diagnosis. Radiol Clin North Am. 1988; 26:1327-47.

10.- Barile A, Sabatini M, Lannessi F, Di Cesare E, Splendiani A, Calvisi V, et al. Pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee joint: magnetic resonance imaging (MRI) using standard and dynamic paramagnetic contrast media. Report of 52 cases surgically and histologically controlled. Radiol Med. 2004; 107:356-66.

11. - Coutinho M, Laranjo A, Casanova J. Pigmented villonodular synovitis: a diagnostic challenge. Review of 28 cases. Acta Reumatol Port. 2012; 37:335-41.

12.- Lin J, Jacobson JA, Jamadar DA, Ellis J.H. Pigmented villonodular synovitis and related lesions: The spectrum of imaging findings. AJR Am J Roent 1999; 172:191-7.

13.- Dürr H, Stäbler A, Maier M, Refior H. Pigmented villonodular synovitis. Review of 20 cases. J Rheumatol. 2001; 28:1620-30.

14.- Pinaroli A, Aït Si Selmi T, Servien E, Neyret P. Surgical management of pigmented villonodular sinovitis of the knee: Retrospective analysis of 28 cases. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mo. 2006; 92:437-47.

15.- Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P et al (2009) External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:183–187.

16. - Tselis N, Heyd R, Zamboglou N (2006) Pigmented villonodular synovitis of the distal radioulnar joint. Strahlenther Onkol 182:247–251.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Capitulo 20

DOLOR SECUNDARIO A PANCREATITIS CRÓNICA

Autores: Carlos Ortega, Ángel Montero, Rafael García

INTRODUCCION

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en los pacientes con pancreatitis crónica en un 70-90% a lo largo de la evolución de la enfermedad. Suele ser un dolor desencadenado por la ingesta, asociado a pérdida de peso, de intensidad variable (desde leve hasta grave), pudiendo precisar hospitalizaciones para su manejo. (1)

Existen dos patrones típicos de presentación clínica descrita por Ammann; de tipo A en forma de brotes repetidos de pancreatitis con intervalos libres de dolor, y el tipo B con períodos prolongados de dolor con exacerbaciones y asociadas a complicaciones de la pancreatitis (2)

ETIOLOGÍA

La etiología del dolor no está claramente establecida y puede ser multifactorial, pero si se conocen una serie de factores y/o mecanismos que contribuyen a su aparición:

a) Aumento de la presión intraductal y parenquimatosa que ocasionan isquemia debido al síndrome compartimental que se deriva de la inflamación permanente del área pancreática (3)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

b) Alteraciones neuronales. Al igual que ocurre en el desarrollo del cáncer pancreático se produce un aumento e hipertrofia neuronal. Existe una correlación positiva entre el grado de infiltración neural a ese nivel por las células del sistema inmune con la plasticidad neuronal.(4)

c) Ingesta alcohólica. Estrecha relación entre el consumo de alcohol y la disfunción pancreática, así como la presencia de dolor asociado (5).

d) Necrosis Pancreática. La formación de pseudoquistes puede producir compresión extrínseca de los conductos de la vía biliar. (6)

OPCIONES TERAPEUTICAS

Existen diversas estrategias terapéuticas utilizadas de forma habitual en el tratamiento del dolor de los pacientes con pancreatitis crónicas.

A) Tratamientos expectante: Empleo de fármacos analgésicos y antidepresivos. Cabe tener en cuenta que el dolor puede disminuir o desaparecer en un porcentaje considerable de pacientes (79-90%) en función de la etiología (idiopátiva vs alcoholica) cuando se produce la insuficiencia pancreática exocrina en el transcurso de tiempo de unos 10 años (hipótesis del páncreas quemado) (1). En los casos de que los analgésico de primer/segundo escalón dejan de ser efectivos se puede pasar al uso de opiáceos, teniendo en cuenta sus efectos secundarios derivados de su uso a largo plazo.

B) Disminución de la presión intrapancreática: Mediante la supresión de la secreción pancreática por medio de enzimas pancreáticas y octreotido (con esasos resultados a largo plazo) o eliminando la obstrucción con prcedimientos de extracción de cálculos, colocación de endoprotesis o derivación quirúrgica.

C) Modificación de la transmisión neural; bloqueo del plexo celíaco, resección quirúrgica.

D) Reducción del estrés oxidativo por medio de antioxidantes y alopurinol. (7)

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

En el caso de páncreas. Existen 4 publicaciones históricas sobre el tratamiento antiálgico de pancreatitis crónica, uno de ellos prospectivo.

a) En el año 1964, Volkova publica el primer trabajo sobre tratamiento paliativo antiálgico en pacientes con pancreatitis crónica. Un total de 56 pacientes (de los cuales 33 habían sido intervenidos previamente) recibieron una dosis de 5 Gy y al cabo de 2 años el 66% seguían sin presentar dolor (8)

b) Un segundo estudio en 1972 tratan un total de 9 pacientes, el 70% operados previamente con dosis que oscilaban entre 10 y 50 Gy. A los 2 años 6 de los 9 pacientes permanecían sin dolor. (9)

c) Un caso publicado por un grupo alemán reportó el tratamiento con una dosis de 7 Gy que permaneció asintomático a los 3 años (10)

Finalmente en 2008 se publica un estudio prospectivo con un total de 15 pacientes que se les administra una dosis única de 8 Gy. Con un seguimiento de 39 meses, un 80 % no presentaron dolor o exarcebaciones ni precisaron tratamiento analgésico posterior. 1 paciente precisó de un segundo tratamiento permaneciendo asintomático con posterioridad. En este trabajo se analizó

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

la evolución de la función exocrina (elastasa fecal), endocrina (pectido c) y calidad de vida. El tratamiento radioterápico no tuvo ningún efecto en la función pancreática a los 6 meses en la totalidad de la muestra, en el seguimiento a largo plazo un 20% presentó insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Todos los pacientes respondedores, presentaron una ganancia de peso de 4 kg de media durante los 6 meses posteriores al tratamiento, del mismo modo en cuanto a calidad de vida objetivándose una mejora estadísticamente significativa (10,11)

RECOMENDACIONES

En cuanto a indicación, se debe ofrecer la posibilidad de tratamiento radioterápico en aquellos pacientes que han fracaso las opciones médicas antes de plantear la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

SIMULACIÓN

Se realizará TAC de simulación en supino con los brazos elevados a cabeza, utilizando l os dispositivos de inmovilización habituales para el tratamiento tumores digestivos. El CT scan tendrá su límite superior 5 cm por encima del diafragma e inferior a la altura de L5. Los cortes serán con 0.5-1 cm de espesor. No se precisa de contraste intravenoso. Se recomienda que previo a la sesión de tratamiento se administre 8 mg de Ondasetrón 1 hora antes vía oral y permanezca en ayunas 4 horas antes del inicio del mismo.

PLANIFICACIÓN

Se delimitarán los siguientes volúmenes de tratamiento:

Clinical target volumen (CTV) que incluirá la totalidad de la glándula pancreática.

PTV: CTV con un margen de 1 cm en todas las direcciones debido al movimiento interno del

órganos.

Se delimitarán los órganos de riesgo adyacentes tales como hígado, estómago, riñones, intestino delgado. médula espinal y grandes vasos.

La dosis prescrita será de 8 Gy en una única sesión. La técnica utilizada será radioterapia tridimensional conformada con 3 campos (1 anteroposterior y 2 laterales). Un margen adicional de 1 cm será añadido al PTV teniendo en cuenta la penumbra. La planificación seguirá las recomendaciones de la ICRU 50 en cuanto al grado de heterogeneidad de la distribución de dosis.

Ante la creciente disponibilidad de las mejoras técnica de los equipo de radioterapia en la actualidad, sería valorable la utilización de técnicas de alta conformación con la finalidad de disminuir la dosis en tejido sano. Así mismo con las técnicas de IGRT (p. ej CBCT) para unmejor control durante la sesión de tratamiento.

SEGUIMIENTO

Al igual que en los pacientes oncológicos tratados en nuestras unidades. Todo paciente sometido a radioterapia antiálgica de pancreatitis crónica debe seguir un programa de seguimiento donde se puedan recoger las posibles toxicidades agudas/crónicas, así como la monitorización de la función pancreática de forma conjunta con los especialistas en Medicina Digestiva.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1.- Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early and late onset idiophatic pancreatitis and alcoholic chronic pancreatitis.Gastroenterology.1994; 107:1481–7

2.- Ammann RW. Muellhaupt Band Zurich Pancreatitis Study Group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology.1999; 116:1132–40.

3.- KaranjiaND, WiddisonAL, LeungFW, etal. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. Br J Surg. 1994; 81:259–64.

4.- Bockman DE, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. Gastroenterology.1988; 94: 1459–69

5.- Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology.1988; 95:1063–8

6.- Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas.2000; 21:115–9

7.- Guarner L, Dot J, Olsina J. Tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica. Gastroenterol Hepatol.2009; 32(2):109–115

8.- Volkova LP, Sarova LA. Experience in radiation therapy of the chronic pain pancreatitis. Ter Arkh.1964; 36:21. 17.

9.- Werner G, Weterfors J. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation. Acta Radiol Oncol.1973; 12:9–16. 18

10.- Liebermeister E, Sauter-Bihl ML. Strahlen therapie bei chronis- cher pankreatitis.

Strahlenter Onkol.1998; 174:284–5.

11.-Guarner L, Molero X, Navalpotro B, Giralt J, Malagelada JR. Novel radiotherapeutic management of painful flare ups in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2006; 130(Suppl 2):83A.

12.-Guarner L, Navalpotro B, Molero X, Giralt J, Malagelada J-R, Management of Painful Chronic Pancreatitis With Single-Dose Radiotherapy. Am J Gastroenterol. 2009

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPITULO 21

SIALORREA EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES (ELA, PARKINSON)

Autores: Carlos Ortega, Ángel Montero, Rafael García

INTRODUCCION

La sialorrea es un síntoma secundario a la incapacidad de retener saliva en el interior de la cavidad oral y su progresión al tracto digestivo, debida principalmente a la alteración de su procesamiento y no a una elevada producción (hipersalivación).

La producción de saliva en condiciones normales está en 1.2 litros/día. El 69% de la saliva es producida por las glándulas submandibulares en condiciones basales (sin estimulación) y en menor proporción por el resto de glándulas. Cuando se produce estimulación, son lasglándulas parótidas las que aportan hasta un 66% del total del flujo (1). Por ello las glándulas submaxilares tienen un componente mixto al producir saliva tanto en situaciones basales como en estimulación, mientras que las parótidas secretan mayoritariamente durante la masticación.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

FISIOPATOLOGIA

La Esclerosis Lateral Amniotrófica (ELA) es una enfermedad neuromuscular que afecta a la motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, troncoencéfalo y córtex cerebral. Clínicamente se manifiesta con debilidad progresiva hasta llegar a la muerte por insuficiencia respiratoria en un plazo de 3 a 5 años (2). Los síntomas bulbares están presentes en un 30 % al inicio de la enfermedad pero en estadios finales está cifra es mayor.

La espasticidad de la musculatura bulbar (control del habla, salivación y masticación) y labilidad emocional (llanto, sonrisa) son debidas a la afectación de las neuronas motoras superiores, mientras que la debilidad muscular, atrofia, dificultad para movilizar secreciones e insuficiencia respiratoria restrictiva son propias de la pérdida de motoneuronas del asta anterior (3,4). Otros síntomas asociados son la disfagia, malnutrición y la broncoaspiración son factores de riesgo de complicaciones y muerte, con empeoramiento de la calidad de vida de estos enfermos.

La sialorrea en estos pacientes es causa principalmente por la incapacidad de manejar la salivación, no por un aumento de ésta. La presencia de espasticidad lingual y escaso control dela musculatura orofacial y palatino lingual, debilidad facial y la imposibilidad de mantener una adecuada funcionalidad oral y facial ocasionan este exceso de salivación y babeo permanente.(5,6)

En un 50% de los pacientes con ELA existe sialorrea en algún momento de la enfermedad, siendo esta de forma moderada-severa en un 20% de los casos, sobretodo en fases más avanzadas (7). A parte de las complicaciones de tipo médico descritas anteriormente no debemos dejar de lado el aspecto psicosocial de este síntoma que provoca en las personas desde cuadros depresivos hasta aislamiento social.

OPCIONES TERAPEUTICAS

Existen diversas opciones terapéuticas, desde el manejo farmacológico, toxina botulínica, cirugía y finalmente el tratamiento de radiaciones ionizantes sobre las glándulas salivares. La utilización de cada una de ellas debe estar ajustada a la situación del paciente, efectividad y potenciales efectos secundarios que se describen a continuación:

Fármacos Anticolinérgicos (gotas de atropina, glicopirrolato, amitriptilina, parches de escopolamina, hioscina, difenhidramina). Constituyen un arsenal terapéutico ampliamente utilizado como primer escalón terapéutico, pero que más de un 30 % de los pacientes no responden al mismo y en la mayoría de los pacientes a pesar de la respuesta deben ser retirados por su efecto secundario o contraindicacones (glaucoma, estenosis pilórica, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia hepática o renal, hipertrofia prostática). Esto supone una importante limitación terapéutica que obliga a valorar otras opciones (8)

Toxina Botulínica: La toxina botulínica (Botox) es una neurotoxina elaborada por una bacteria denominada

Clostridium botulinum con capacidad para producir parálisis muscular. Su mecanismo se basa en la reducción de la liberación de acetilcolina en la unión neurosecretora provocando sialorrea. Existen dos serotipos Ay B igual de eficaces y seguros. Su forma de administración varía según el serotipo utilizado, el A se administran un total de 250 UI (100 UI diluidas en 0.4 mL suero salino inyectadas en 2 sitios de la parótida y 25 UI en 0.1 mL en cada submandibulares), mientras

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

que en el B unas 2500 UI (1000 UI en cada parótida y 250 UI en cada submandibular). El efecto máximo se consigue a los 3-5 días post procedimiento con un pico máximo a las 2-4 semanas. La duración de la sialorrea oscila por debajo de los 6 meses. Es un tratamiento seguro, pero se han descrito efectos secundarios como dolor, aumento de la viscosidad, debilidad e infecciones. (9)

Cirugía No existen estudios sobre la indicación en el caso concreto de la ELA, sino que se extrapola del tratamiento de la sialorrea en los casos de parálisis cerebral infantil. El procedimiento clásico es la cirugía de Wilkie´s consistente en el reposicionamiento del conducto parotideo en la región tonsilar con la resección de las glándulas submandibulares. Hay descritas diversas variantes a la técnica, pero en la actualidad la técnica de recolocación de los conductos secretores submanibulares con o sin excisión de los de las glándulas sublinguales es la intervención utilizada. Los resultados son dispares entre las serie, pero es una opción asociada a bastante morbilidad.(9)

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

Las glándulas parótidas han sido consideradas como órganos de riesgo en los tratamientos con radioterapia de los tumores de cabeza y cuello. La xerostomía provocada cuando se alcanzaban dosis medias por encima de 26 Gy fue siendo cada vez menor a tenor de la incorporación de las técnicas de radioterapia de intensidad modulada, con la preservación de la función glandular y mejora de la calidad de vida (11). En base a lo anterior, se exploró la situación inversa, delimitar como volumen de tratamiento las glándulas salivares para conseguir una situación de “xerostomía controlada” en los casos de sialorrea secundarias a patología neurodegenerativa como el caso de la ELA o Parkinson. Si bien es cierto que este tratamiento queda reservado ante el fracaso de los anteriores tanto farmacológico como toxina botulínica.

Existen diversos estudios que evidencian el control de síntomas de la sialorrea en un porcentaje variable 57%-78%, pero con diferencias en cuanto a volúmenes de irradiaciones, número de fracciones, energía utilizada, técnica, características de los pacientes. Hay que tener en cuenta a la hora de analizar y comparar resultados las siguientes consideraciones comunes a todos ellos:

a) Los estudios tienen muestras reducidas debidas en gran parte al desconocimiento/acceso al tratamiento, así como a la avanzada situación de los pacientes a la hora de valorar la posibilidad de iniciar tratamiento

b) La supervivencia media es limitada, por lo que la posibilidad de desarrollar segundas neoplasias es relativamente baja.

c) El número de segundos tratamientos es realmente bajo, por lo que el control de la sialorrea es bastante aceptable

d) La mayoría de estudio reportan sus datos con medidas de carácter subjetivas, eso se traduce en una dificultad añadida para determinar el grado de impacto que tiene el tratamiento radioterápico. Si bien es cierto que hay algunos que utilizan medidas cuantitativas.

A continuación se exponen los trabajos más relevantes publicados en la literatura

Referencia	Diseño	Casos	Volumen de tratamiento	Dosis/fx	Tasa de Respuesta	Duración Respuesta

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Andersen et al.2001 (12)	Prospectivo	18	Glándulas Parótidas bilaterales y submandibular posterior	70-7.5Gy en 1 fraccion	Respuesta parcial 57% a las 2 semanas. 89% mejoría subjetiva en 4-6 meses	12/18 pacientes más de 6 meses 6/18 pacientes 4-6 meses
Harriman et al. 2001 (13)	Retrospectivo	9	Sumandibulares bilaterales y ½ parótidas	12.5 Gy en 2 fracciones 8 Gy en 1 fx	67% mejoría subjetiva en el grupo de 8 Gy y 100% en el de 12.5Gy Disminución de 1.0g/min de saliva y 0.6g/min en 8Gy y 12.5 Gy a los 2 meses	No se reportan
Neppelberg et al. (14) 2007	Retrospective	14	Ambas submandibulares y la mayor parte de las parótidas	7.5 Gy rn 1 fraccion	100% de respuesta subjetiva. Inicio a las 2-4 semanas y máximo efecto a las 6-8 semanas.	No se reportan
Guy et al. (15)	Retrospectivo	16	Ambas submandibulares y parótidas parcialmente	20 Gy en 5 fracciones 18 Gy en 4 fracciones	80% mejora subjetiva al mes. Utilizan escalas (ALS y Likert)	43% a los 6 meses
Bourry et al. (16)	Retrospectivo	21	Ambas submandibulares y parotidas	Varios fraccionamientos media de 19.1 Gy en 5 fx	Dosis >16 Gy prsentan un 78 % de respuesta subjetiva tras tratamiento.	65 % pacientes a los 7 meses
Kasarskis et al, (6)	Retrospectivo	10	Glándula parótida unilateral	15 Gy en 5 fx	100% mejoría subjetiva a las 2-4 semanas post tratamiento y máximo a las 6-8	No se reporta
Assouline et al. (17)	Prospectivo	50	Ambas submadinulares y 2/3 parótidas	20 Gy en 4 fx 10 Gy en 2 fx	71% respuesta completa. 26% respuesta parcial a 6 meses con escala SSS (Siarorreha Scoring Scale)	A los 6 meses 2/3 tuvieron respuesta completa

RECOMENDACIONES

INDICACION

- Diagnosticado de ELA en cualquier estadio de la enfermedad
- Sialorrea refractaria a tratamientos previos (farmacológicos o toxina botulinica)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

- Capacidad de tolerancia al decúbito con/sin soporte ventilatorio tanto invasivo como no invasivo.

VALORACIÓN

Valoración en primera visita médica, donde se registrarán todos los datos de interés del caso. Recogida de síntomas por medio de escalas validadas (SSS: Sialorrhea Scoring Scale)

SIMULACIÓN

Se realiza TAC de simulación sin contraste intravenoso en decúbito supino. Los límites del Scan será la Calota como límite superior y por debajo de la glándula tiroidea como límite inferior. Los cortes serán de 5 mm según protocolo del departamento

Sistema de inmovilización es recomendable: Utilización de máscara termoplástica con apertura anterior con la finalidad de

a) Colocación si precisa de sistema de Ventilacion Mecánica no Invasiva

b) Colocación de sistema de aspirado continúo para las secreciones durante el procedimiento

c) Confort del paciente y posibilidad de comunicación, ya que la mayoría de pacientes se comunican únicamente mediante los movimientos oculomotores.

La base será la que disponga el centro para tratamientos de cabeza y cuello, preferiblemente con posibilidad de inclinación variable de 30-45º (head -step) para la mejora del confort y la ortopnea que suelen tener estos pacientes de forma basal.Los limites del Scan será la Calota como límite superior y por debajo de la glandula tiroidea como limite inferior. Los cortes serán de 5 mm según protocolo del departamento.

PLANIFICACIÓN

Se contornearán los siguientes volúmenes de tratamiento:

CTV: Ambas glándulas submandibulares y al menos 50% de las ambas parótidas

PTV: CTV + 7 mm

Dosis: 20 Gy en 4 fx de 5Gy días alternos. En caso de mala tolerancia o PS 10 Gy en 2 fx o 1 fracción única de 7.5 Gy

Órganos de Riesgo: Cavidad oral. Mandibula. Orofaringe, Ojos, cristalino. Tronco

Encéfalo. Al tratarse de dosis bajas criterios ALARA en órganos de riesgo

Tecnica: RT3D, IMRT o VMAT

Sistema de imagen: Preferiblemente IGRT con CBCT.

OTRAS CONSIDERACIONES.

La mayoría de los pacientes deberán con monitorización de constantes y Saturación de oxígeno, ya bien sea por VMNI o para evitar acúmulo de salivación y broncoaspiración. Es importante para la mejora de la atención que el caso sea valorado en comités multidisciplinares de este tipo de patologías con implicación de diversos profesionales y/o servicios (Neurología, Neumología, Unidades de Paliativos, Hospitalización a Domicilio…)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1.-Kontis TC, Johns ME. Anatomy and physilogy of the salivary glans. Head and neck suegery

–otolaryngology. 4th edition. Philadelphia 2005: 531-539

2.- Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. Brain 1995; 118 (Pt3): 707-719

3.- Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, Puente-Sandoval A, Requeni-Bernal J, Simó-Ruiz JM. Clinical terapuetic management of drooling: review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16 (6): e763-766

4.-LoweJS, NigelL.Disorders of movement and system degenerations. Greenfield´sneuropathology, 7th edition. London. Hodder Education Publishers, 2002; 325-

430.

5.-Young CA. Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrea (excesive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophc lateral sclerosis. Cochrane Database Sys Rev 2011; (5); CD006981

6.-Kasarskis EJ, Hodsking J, St Clair WH. Unilateral parotid electron beam radiotherapy as palliative rteatment for sialorrea in amyotrophic lateral scerosis. J Neurol Sci 2011; 308(1): 155-157.

7.- Blackhall LJ. Amyotrophic lateral scerosis and palliative care; where we are, and the road ahead. Muscle Nerve 2012; 45(3); 311-318.

8.- McGeachan AH, Stepheson J, Shaw PJ, Mc Dermott CA. Multicenrte evaluation fo secretion management in patients with motor neurone disease (MND). Amyotroph Lateral Scler Forntotemporal Degener 2013; 14(2): 59-60.

9.- Verma A, Steele J. Botulinium toxin improves sialorrea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2006; 34 (2): 235-237.

10.- Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli G, Nicolini A, Silani V. A review of Options for Treating Sialorrhea in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Respiratory Care 2015; 60 (3) 446-454

11.- PASPORT

12.- Andersen PM, Gronberg H, Franzen L, FUnegard U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. J Neurol Sci 2001; 191 (1-2): 111-4

13.- Harriman M, Morrison M, Hay J, Revonta M, Eisen A, Lentle B. Use of radiotherapy for control of sialorrea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Palliat Med 2011; 14 (4):391-5

14.-Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrea in amyotrophic lateral sclerosis, Eur J Neurol 2007; 14 (12): 1373-7

15.- Guy N, Bourry N, Dallel R, Dualé C, Verrelle P, Lapeyre M, et al. Commparison of radiotherapy types in the treatment of sialorrea in amyotrophic lateral sclerosis. J Otolaryngol 2001: 30 (4); 242-5

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

16.- Bourry N, Guy N, Achard JL, Verrelle P, Clavelou P, Lapeyre M. Salivary glands radiotherapy types in the treatment of sialorrea in amyotrophic lateral sclerosis. Cancer Radiother 2013: 17 (3): 191-5

17.- Assouline A, Levy A, Abdelnour M, Gonzalez J, Lenglet T. Radiation Therapy for Hypersalivation: A prospective Study in 50 Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2014: 88 (3): 589-595.

CAPÍTULO 22

TRASTORNOS FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Autores: Ángel Montero, Rafael García, Carlos García

I.- Introducción

II.- Neuralgia del trigémino

III.- Temblor

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

IV.- Epilepsia

V.- Trastornos psiquiátricos

VI.- Enfermedad de Alzheimer

I.- INTRODUCCIÓN A LA RADIOTERAPIA DE TRASTORNOS FUNCIONALES DEL SNC

En 1951, el neurocirujano sueco Lars Leksell desarrolló la técnica de la radiocirugía estereotáxica para el tratamiento de la neuralgia del trigémino empleando un aparato de rayos X de usos odontológico en 2 pacientes distintos administrando una dosis en fracción única de 16,5 y 22Gy consiguiendo desaparición del dolor de forma mantenida incluso 20 años después (1). Sin embargo, Leksell no fue el primeroen emplear radioterapia para el tratamiento de la neuralgia del V par, ye en 1897 Hermann Moritz Gocht empleo la radiación ionizante como tratamiento de la neuralgia con buenos resultados (2). La idea inicial de Leksell era imitar la gangliotomía del ganglio de Gasser que se venía realizando mediante técnicas percutáneas. Junto con Borje Larsson promovió los primeros experimentos con radiocirugía usando altas dosis de irradiación con protones primero y fotones después, basándose en su hipótesis de que creando lesiones radionecróticas cerebrales (talamotomía ó palidotomía) de forma controlada y precisa en neuronas específicas contenidas en un volumen diana, conseguirían interferir en centros y vías responsables de los diferentes desórdenes funcionales. Los primeros resultados en relación a patología funcional, se basaban en dosis de 180-200 Gy, aunque los últimos años se han usado dosis más bajas, en torno a 130-160 Gy, ya que resultan eficaces y suponen menor riesgo de complicaciones (4-7).

A partir de este momento, el desarrollo de la radiocirugía fue ya imparable, con avances tecnológicos como la GammaKnife (GK), la radiocirugía esterotáxica (SRS-linac) con aceleradores lineales o la CyberKnife (CK). A pesar de que, en un inicio, se presentó la radiocirugía como terapia para afecciones funcionales, como temblor o dolor, malformaciones arteriovenosas y alteraciones psiquiátricas su empleo más frecuente en la actualidad es para el tratamiento de neoplasias primarias o secundarias cerebrales. Además, la carencia de una monitorización neurofisiológica y la irreversibilidad del efecto, suponían inicialmente un hándicap para el uso de esta técnica, pero los avances en técnicas de imagen y de los equipos usados hoy en día hacen que este tratamiento sea seguro y una opción para pacientes seleccionados: enfermos inoperables (anticoagulados, enfermos cardiorrespiratorios, ancianos) o resistentes a otros tratamientos (farmacológicos). Las modalidades de radiocirugía más empleadas en el tratamiento de la patología benigna funcional son:

- Rizotomía y Gangliotomía: técnicas de radiocirugía empleadas para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, y otras neuralgias, que buscan inducir la desmielinización y ablación de las raíces nervisosas sensitivas para la inactivación funcional del nervio.

- Talamotomía: la radiocirugía talámica para el tratamiento del dolor fue uno de los primeros usos de la SRS. Es la técnica de radiocirugía más extendida para tratamiento de desórdenes funcionales. A nivel del núcleo ventral intermedio del tálamo, contralateral al lado donde exista más manifestación clínica, se emplea para el tratamiento del temblor (4,5) Las primeras series son de Duma et al. (6) que demuestran eficacia del tratamiento del temblor en un 89% de los casos. Ohye et al. (5) establecieron un volumen diana 2 mm más medial y anterior

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

para evitar la cápsula interna y los núcleos sensoriales talámicos. Sin embargo, luego se demostró que las neuronas alrededor del área irradiada permanecen funcionales, colocando por tanto el volumen diana circunscribiendo el núcleo intermedio ventral del tálamo. Se recomiendan dosis de 130Gy y evitar que las isodosis de 10 y 15% se extiendan a estructuras adyacentes (7,8).

- Palidotomía: los primeros en realizar radiocirugía a nivel del globo pálido fueron Rand y Friedman (9) usando 140-165Gy y 180 Gy, respectivamente. Ninguno ellos, ni autores más modernos han conseguido tasas de éxitos altas (ratios de éxito se encuentran entre el 0-7%) y las complicaciones reportadas son casi siempre permanentes e incapacitantes, por eso es una técnica prácticamente abandonada (9,10)

- Irradiación holocraneal: busca incluir dentro del volumen de irradiación todo el encéfalo afectado, como sucede en la radioterapia para la Enfermedad de Alzheimer

II.- NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino, descrita por el neurocirujano francés N. André como el tic doloroso (tic dolourex) a finales del siglo XVIII como por la presencia de episodios de dolor intenso, lancinante y afectando un lado de la cara (11). Aunque es la neuralgia más frecuente, su incidencia real es baja, en torno a 12 casos por 100.000 habitantes, más frecuentes en mujeres y en torno a la 4ª-6ª década de vida (12).

Clínicamente, la neuralgia del V par se caracteriza por la presencia de ataques paroxísticos de brusco inicio y escasa duración que afectan más frecuentemente a la segunda o tercera rama del nervio trigémino, habitualmente de unos pocos segundos a dos minutos, desencadenados por la afectación de “áreas gatillo” y que alterna periodos de remisión espontánea más o menso prolongados. Los episodios de dolor típicamente no se asocian con ningún otro déficit neurológico.

De acuerdo con la clasificación propuesta por la International Headache Society, se diferencian 2 variantes: la variante clásica (90%) sin otra etiología que la asociada a la presencia de alteraciones vasculares que originen compresión del nervio la variante sintomática ocasionada por la existencia de lesiones o tumores ocupantes de espacio en el área del ángulo ponto-cerebeloso o asociada a otras enfermedades como la esclerosis múltiple (13). Más allá de la causa original, la neuralgia del V par se caracteriza fisiopatológicamente por la existencia de fenómenos de desmielinización de las fibras sensoriales del trigémino en relación, en el 80%-90% de los casos, con la presencia de compresión vascular del nervio en la zona de entrada de la raíz (root entry zone (REZ)).

El tratamiento de la neuralgia del V par supone un reto terapéutico aún n o definitivamente resuelto. La terapia farmacológica con drogas antiepilépticas es la primera opción. La carbamazepina, el único fármaco que ha demostrado su eficacia en un ensayo aleatorizado, consigue inicialmente alivio sintomático en aproximadamente el 90% de los pacientes. Sin embargo, su eficacia tiende a decaer con el paso del tiempo (14). La cirugía se reserva para aquellos casos resistentes al tratamiento farmacológico y cuyo dolor es intratable por otras vías. Las técnicas empleadas incluyen la descompresión microvascular o los procedimientos percutáneos (microcompresión con balón, inyecciones con glicerol, termocoagulación por radiofrecuencia). La descompresión microvascular (técnica de Jannetta) consigue alivio

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

sintomático prolongado encerca de un 70% de los casos, pero asocia una mortalidad relacionada con el procedimiento del 0,2% y un 4% de los pacientes presentan efectos adversos graves incluyendo fístulas de LCR, ictus o hematomas (15). Un 10% de los pacientes presentarán pérdida de audición unilateral asociada. La rizotomía percutánea mediante la inyección de sustancias como el glicerol, mediante compresión con balón o ablación con radiofrecuencia son eficaces si bien también asocian efectos adversos principalmente en forma de pérdidas de sensibilidad que, en una proporción baja de los pacientes, puede ser grave al desarrollarse un cuadro de anestesia dolorosa (16).

El objetivo final, con independencia de la técnica, es alcanzar el nervio trigémino con altísima precisión en una única sesión y administrando una dosis suficientemente alta como para lograra la ablación de las fibras sensoriales del nervio e impedir la manifestación clínica de la neuralgia. La hipótesis más aceptada es que las altas dosis ablativas producirían una afectación de la mielina del nervio bloqueando su función. La mayoría de evidencias sobre la eficacia de la SRS en el tratamiento sintomático de la neuralgia del V par procede del empleo de la GK. Una revisión de Sheehan et al incluyendo 1215 pacientes procedentes de 8 series clínicas evidenció una eficacia global del 75%, aunque un 13% de los pacientes desarrollaron efectos adversos (principalmente hipoestesia residual) y una tasa de recurrencia en torno al 20% a 1-2 años (17). En los últimos años, han aumentado las evidencias también de la eficacia de la SRS-linac. Varela-Lema et al publicaron una revisión efectuada en 11 series incluyendo 549 pacientes con TN tratados con SRS-linac con tasas de alivio sintomático superiores al 75% y tasas de recurrencia a 1 año entre 5-29%. Al igual que lo observado tras SRS-linac con GK, entre un 7,5%-52% de los pacientes experimentaron efectos adversos en forma de hipoestesia posterior (18).

Otras neuralgias como la del glosofaríngeo o del nervio esfenopalatino también han sido subsidiarias de tratamiento con radiocirugía. Dosis de 80 Gy en la entrada de los nervios a nivel óseo harían desparecer el dolor, pero de forma no inmediata. No se han reportado complicaciones de estos tratamientos, aunque en algunos casos son necesarias segundas irradiaciones para obtener el resultado deseado (19).

II.I.I.- Características Del Tratamiento

Inmovilización:

El sistema de inmovilización que permita garantizar un posicionamiento adecuado, fiable y preciso dependerá de la unidad de tratamiento disponible. Así, en el caso de los tratmientos con GK se emplea un marco fijo esterotáxico fijado a la cabeza del paciente, mientras que en el empleo de CK se emplean máscaras faciales termoplásticas. En los tratamientos con SRS-linac se han utilizado tanto un marco fijo como más caras faciales.

Definición de volúmenes:

Se recomienda emplear la fusión de TC y RM con secuencias T1 con o sin gadolinio y secuencias T2 CISS o FIESTA para definir el isocentro o punto blanco objetivo del tratamiento.

La dosis ablativa se prescribe a un isocentro de 4 mm de diámetro en el caso de la GK o mediante un colimador de 5-7,5 mm cuando se trata con CK o SRS-linac sobre el nervio trigémino, sin que se recomiende aumentar la longitud de nervio trigémino irradiado ya que no aumenta la eficacia del procedimiento, pero si puede aumentar la aparición de complicaciones.

A lo largo de la historia han existido variaciones a la hora de considerar el punto de prescripción de la dosis. Inicialmente, la dosis fue prescrita sobre el ganglio de Gasser si bien, más adelante,

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

algunos autores han propuesto localizar el isocentro en la llamada área retrogasseriana o cisterna anterior. Finalmente, también se ha propuesto centrar el tratamiento sobre el REZ o zona de Obsersteiner-Redlich, en el punto en el cual el nervio trigémino abandona el tronco cerebral (Fig. 1a y 1b)

A efectos de alivio del dolor, la localización anterior (cisterna) o posterior (REZ) del blanco, consigue similares tasas de control del dolor (nivel II de evidencia) si bien la localización anterior se asocia con menores tasas de hipostesia secundaria (nivel II de evidencia) (20).

Dosis:

De acuerdo a la evidencia existente, la dosis mínima efectiva se estima en 70 Gy (nivel de evidencia II) y la dosis máxima efectiva en 90 Gy (nivel de evidencia III). Dosis por encima de 90 Gy no aprecen aumentar eficacia, pero sí toxicidad. Se recomienda fracción única nates que hipofraccionamiento (nivel de evidencia II) (20).

Evaluación de la respuesta:

La mayoría de los estudios informaron los resultados mediante las escalas de intensidad del dolor del Barrow Neurological Institute (BNI) para la respuesta clínica (Tabla 1) y de sensibilidad post-tratamiento para evaluación de hipoestesia residual (Tabla 2) (21).

III.- TEMBLOR

Clásicamente se distingue entre temblor esencial (el más frecuente) y temblor secundario (Enfermedad de Parkinson, encefalitis, accidentes cerebro-vasculares, esclerosis múltiple, epilepsia…). Para su tratamiento existen fármacos como la L-DOPA, técnicas intervencionistas como la estimulación cerebral profunda o la ablación por radiofrecuencia, y la radiocirugía estereotáctica craneal mediante sistema GK. Uno u otro método se elige en base a las características del paciente, sus comorbilidades y la resistencia a fármacos que obliga a plantearse otras terapias. A favor de la estimulación profunda cerebral: es una forma de lesionar el tejido reversible, de tal manera que, en caso de necesidad, se “apagaría” la inhibición de las neuronas en la zona del implante. Además, existen formas de monitorización fisiológica intraoperatoria para que el neurocirujano localice correctamente la diana. En contra, es una técnica invasiva con importante morbilidad asociada. Por el contrario, la radiocirugía no implica craniectomía y por ello no hay riesgo de sangrado o infección, pero su efecto lesivo es irreversible, por eso es de vital importancia que se haga de forma controlada y precisa sobre el núcleo o estructura anatómica oportuna: núcleo subtalámico, globo pálido interno o núcleo ventral intermedio del tálamo, todos ellos partes imprescindibles de la vía cortico-talámica. Para ello contamos con técnicas de imagen como la resonancia magnética de 3T (secuencia T2 FSE) y la volumetría que permite una identificación precisa de estos núcleos (22,23).

Son varios los autores que han demostrado eficacia en el control del temblor (esencial, enfermedad de Parkinson, secundario a vasculopatías o infecciones, esclerosis múltiples, epilepsia…) y que, además, el beneficio obtenido es igual o mejor al conseguido mediante otras técnicas de tratamiento (24). Young et al. publicaron en el 2000 los resultados de una serie de 158 pacientes con temblor (102 Enfermedad de Parkinson, 52 temblor esencial y 4 por otras causas) tratados mediante radiocirugía (120-160 Gy en GK). Especialistas ajenos al estudio, realizaron una evaluación del grado de temblor antes y después del tratamiento mediante la escala unificada para enfermedad de Parkinson que refleja temblor y rigidez. El 88% de pacientes con Enfermedad de Parkinson y con temblor esencial presentaron una disminución del temblor

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

a largo plazo estadísticamente significativa. Sólo 3 pacientes presentaron complicaciones, 2 de los cuales se mantuvieron en el tiempo (25).

Niranjan et al. (26) compararon los resultados obtenidos en pacientes con temblor tratados con talamotomía con GK, talamotomía por radiofrecuencia y estimulación profunda cerebral, en los 3 grupos la desaparición o mejoría notable del temblor estaba entre el 80-85%, por tanto, son tres técnicas equivalentes e igual de eficaces.

Se necesitan dosis por encima de los 120 Gy para conseguir el efecto radiobiológico deseado, pero el mecanismo por el cual ocurre, no está claro. Por un lado, Kondziolka et al., sugieren que la irradiación que se extiende más allá de la isodosis 50% afectaría aún a neuronas del movimiento sin destruirlas (27). Por otro lado, Ohye et al. (28) demostraron que es necesaria la necrosis neuronal para obtener el efecto buscado y que ésta no existe más allá de la línea de isodosis del 50%. Las dosis mayores (160Gy vs. 120Gy) provocan lesiones de mayor tamaño y existe una correlación estadísticamente significativa con una mejor respuesta. Si bien es cierto, que a partir de determinado tamaño lesional (870mm3 en los estudios de Young et al), y cuando se emplean dosis mayores de 200 Gy, existe mayor riesgo de complicaciones (29,30).

La mayoría de estudios y los mejores resultados se han obtenido en series de pacientes con temblor esencial, que es por otro lado, el tipo de temblor más prevalente en la población. En torno al 4,6% de la población mayor de 65 años presenta temblor esencial lo cual se traduce en una merma de las habilidades personales que termina afectando a la calidad de vida del individuo. Young et al en otra serie de 172 pacientes (la mayor que existe) solo con temblor esencial, realizaron radiocirugía (141-152 Gy), consiguiendo que el 81% de ellos presentara mejoría en el score para el dibujo y el 77% para la escritura. La evaluación la realizaron pre y post-tratamiento especialistas ajenos al estudio en base a la escala FTM. La ratio de complicaciones (pérdida contralateral de sensibilidad e incapacidad motora contralateral) fue de un 8.4% (29). Kooshkabadi et al, también presentaron una serie de 97 pacientes con temblor esencial, a los que se les realizó talamotomía con 130-140 Gy. El 81% de los casos mejoraba el temblor o la escritura o la acción de beber y en 66% de los casos los 3 parámetros. 4 pacientes presentaron complicaciones, 2 de ellos hemiparesia transitoria, otro disfagia y el último parestesia facial contralateral (8). Ohye et al, presentaron los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo en el que participaron 72 pacientes, los cuales presentaban temblor esencial. Aplicando 130 Gy y evaluados pre y post-tratamiento mediante la escala UPDRS, de nuevo el 81% de los pacientes presentaron una ratio de mejora en el temblor entre bueno y excelente según la escala UPDRS. No hubo complicaciones (5).

En la mayoría de las series de casos, usando una unidad GK con un colimador de 4 mm y aplicando dosis entre 130 y 160 Gy sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo (en base a RM de alta resolución), existe alrededor de un 80% de pacientes que presentan desaparición del temblor o mejoría sustancial según las escalas estandarizadas analizadas por los propios investigadores. Las complicaciones aparecen entre el 0-16% de los pacientes, siendo las más comunes debilidad, hemiparesia y disfagia transitorias, aunque existen casos en la literatura de muerte (aspiración asociada a disfagia total) y persistencia de alteraciones neurológicas con el paso de los años. No existen datos que especifiquen si las peores complicaciones ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento de forma bilateral. Hay tres casos reportados de pacientes fallecidos a consecuencia directa de la radiocirugía que habían recibido de forma bilateral. Ninguno de los autores da datos sobre la calidad de vida que es a fin de cuentas lo más afectado por el temblor. Por otro lado, estos datos, descriptivos en todos los casos, no deben ser

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

extrapolados a grupos de pacientes no semejantes a los recogidos en las series, generalmente ancianos no subsidiarios de otras terapias (4,30).

IV.- EPILEPSIA

No está claro de qué manera la radiocirugía afecta al metabolismo o anatomía implicados en los ataques epilépticos, pero son varios los grupos que han experimentado con animales y aplicado los resultados en humanos con disminución o incluso desaparición de los ataques epilépticos en algunos casos, aunque los resultados no son siempre satisfactorios (24).

Una causa de epilepsia resistente al tratamiento farmacológico es la heterotopia periventricular (PVH), que consiste en un desorden migratorio neuronal lo que provoca acúmulos de sustancia gris a lo largo de los ventrículos laterales. Aunque las estructuras implicadas pueden variar, todos los pacientes con PVH presentan resistencia farmacológica. La resección de dichas zonas acarrea grandes consecuencias neurológicas, especialmente en área del lenguaje, sobre todo, cuando se trata del hemisferio dominante, por eso varios autores proponen la radiocirugía como forma alternativa de tratamiento. Las dosis óptimas a administrar se encuentren entre 30 y 37,5 Gy, aunque dosis mayores se han aplicado con resultado satisfactorio si bien acarreando en algunos casos complicaciones irreversibles. Los beneficios sólo se observarán cuando existan demostrados por resonancia magnética cambios tanto en secuencias convencionales (edema-radionecrosis) como en la espectroscopia, lo cual suele ocurrir a partir del 6º-9º mes desde el tratamiento. Aunque hay autores que demuestran desaparición de las crisis en el 50% de los pacientes, aunque hay estudios que no obtienen tal beneficio en el seguimiento a largo plazo, incluso se han descrito casos en los que la persistencia o empeoramiento de las crisis en posible relación al edema ocasionado por la radionecrosis a largo plazo que han requerido resecciones posteriores con mejoría sustancial de la clínica, pero sin cambios con respecto al inicio (31,32)

En el caso de la epilepsia del área mesial temporal, se aplican 24-25Gy (GK y SRS-linac) en dosis única o en dos fracciones separadas 7 días, sobre el área afecta reconocible por EEG, generalmente, 4-6cm mesiales (amígdala, hipocampo, el giro parahipocampal) y 4-6cm de neocórtex, o sobre el lecho de lobectomía temporal, con resultados dispares: desde la desaparición de las crisis en el primer año hasta empeoramiento de la frecuencia de las crisis así como aparición de complicaciones visuales en un alto porcentaje de pacientes, cefalea, depresión, afasia, deterioro cognitivo… Quizás las dosis son insuficientes y sin embargo los volúmenes tratados mayores de lo que deberían, lo que acarrea resultados insatisfactorios por un lado y fatales consecuencias por el otro. A pesar de los buenos y prometedores resultados comunicados en distintos trabajos, es preciso esperar al resultado de estudios actualmente en marcha antes de poder considerar la radiocirugía como una alternativa terapéutica estándar para el tratamiento de la epilepsia multirresistente (32-34).

V.- TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Es un campo en estudio por las características inherentes a los pacientes psiquiátricos que hacen especialmente difícil la inclusión de los mismos en protocolos nuevos de radiocirugía. Sin bien, existe cierta evidencia de que se podrían obtener buenos resultados a largo plazo en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), depresión o anorexia, mediante la realización de capsulotomía anterior para el TOC o mediante cingulotomía bilateral para la depresión o anorexia, aplicando dosis de 110-120Gy, y logrando tasas de respuesta superiores al 70% en el TOC y mejoría significativa en más del 40% de pacientes con depresión o anorexia (56).

VI.- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva crónica. Es la forma más común de demencia entre los ancianos que afecta, según datos de la OMS, a 47 millones de personas en todo el mundo (en torno al 5% de la población mundial de edad avanzada), cifra que se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050. Además, gran parte del aumento se producirá en países de ingresos bajos y medios: en 2015, el 58% de todas las personas con alzhéimer viven en estos países, llegando a 63% en 2030 y 68% en 2050 (36).

En España, la prevalencia de esta enfermedad ronda el 0,05% entre las personas de 40 a 65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% en los 70-74 años; 6,9% en los 75-79 años; 12,1% en los 80-84; 20,1 en los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años. Tomando los datos poblacionales del INE y aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España supera las 700.000 personas entre los mayores de 40 años. En 2050 el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas (37). Sin embargo, y aunque relacionado con el envejecimiento de la población, la EA no afecta exclusivamente a personas mayores, pues cerca del 9% de los casos se corresponden con cuadros de demencia precoz de aparición antes de los 65 años.

El origen de la patología es esporádico en el 95% de los casos, y los síntomas suelen aparecer después de los 70 años. Sin embargo, para los casos familiares, la enfermedad puede iniciarse alrededor de los 50 años o incluso antes. Los pacientes con EA desarrollan un progresivo deterioro de la memoria, que en última instancia conduce a la pérdida de su autonomía. La fisiopatogenia exacta de este trastorno es aún poco conocida. Las dos características más estudiadas son:

1) se produce un depósito de proteínas beta-amiloide en forma de placas en diferentes áreas del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo el hipocampo, que conduce a la pérdida progresiva de memoria y otras funcionalidades neuronales

2) se produce un acúmulo intracelular de anormal de fibrillas entrelazadas dentro de las neuronas, los llamados ovillos neurofibrilares (NFT), formados por la fosforilación en forma de ovillos asociada a los microtúbulos intracelulares de la proteína Tau.

Las placas de amiloide se componen principalmente de péptidos de amiloide β (Aβ) agregados, que se producen después de una escisión secuencial de la proteína precursora amiloide (APP) por la β-secretasa (BACE1) y la γ-secretasa. Se produce un desequilibrio entre la sobreproducción de Aβ y/o la reducción en su aclaramiento como paso inicial para el desarrollo de EA. Además de los acúmulos de Aβ, existe una acumulación de NFT, que se componen de proteínas Tauhiperfosforiladas, lo que disminuye su afinidad por los microtúbulos resultando en una disociación y desintegración de estos. Además de estos dos hechos, en los últimos años cobra cada vez mayor importancia la hipótesis de la presencia de fenómenosneuroinflamatorios en la patogénesis de la EA. El acúmulo de placas de Aβ provocaría la estimulación de astrocitos y microglia desencadenando un fenotipo pro-inflamatorio. La neuroinflamación podría aparecer incluso antes de los marcadores neuroquímicos clásicos y de los síntomas cognitivos de la enfermedad, como se ha demostrado por estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes prodrómicos y pacientes pre-sintomáticos. Así, en la EA la pérdida neuronal y la degeneración sináptica estarían causadas tanto por el acúmulo de Aβ como por los fenómenos de neuroinflamación. La microglía activada por el Aβ induciría un fenotipo M1 (pro-inflamatorio) favoreciendo la liberación de citocinas pro-inflamatorias como IL-23, IL-1β y TNF,

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

estimulando la producción anormal de Aβ, la degeneración sináptica y la muerte neuronal perpetuando un círculo vicioso degenerativo y promoviendo la progresión de la enfermedad.

Las estrategias para combatir la EA han sido diversas, aunque ninguna ha dado resultados definitivos. La FDA ha aprobado seis medicamentos para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer: donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina y la combinación de donepezilo y memantina y en el más reciente aducanumab aprobado en el año 2021. Los tres primeros son inhibidores de la acetilcolinesterasa que mejoran la neurotransmisión de acetilcolina en el cerebro, que se cree que es esencial para la cognición. Por el contrario, aducanumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une principalmente a los agregados de Aβ, a los oligómeros solubles y también a las fibrillas insolubles con el objetivo de reducir su número e importancia. Sin embargo, los resultados con este último fármaco son contradictorios y su eficacia real en la EA ha sido discutida generando una notable controversia (38-42).

La eficacia antiinflamatoria de la radioterapia en dosis bajas se ha confirmado en modelos experimentales, tanto in vitro como in vivo, así como en diferentes estudios clínicos. Estos efectos incluyen la inhibición de las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales, una disminución en la producción de moléculas de adhesión al endotelio, una disminución de los mediadores de la inflamación y una menor expresión de citoquinas pro-inflamatorias, además de favorecer la inducción de apoptosis de los macrófagos y polimorfonucleares La irradiación a dosis bajas también produce una disminución en los niveles de NO (óxido nítrico) sintetasa (iNOS), selectinas L y E, especies reactivas de oxígeno (ROS), TNF-α o la secreción de IL-beta 1, junto con un aumento en la producción y expresión de citoquinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante de la citoquina antiinflamatoria β1 (TGF-β1) y de mediadores de la apoptosis como el factor nuclear kappa-beta (NF-κB). Todos estos cambios resultan en un ambiente antiinflamatorio local que explicaría los efectos clínicos de la irradiación a dosis moderadas y bajas (43-45). Así mismo, la radioterapia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otras enfermedades ocasionadas por el depósito anormal de proteína amiloide, como en casos de amiloidosis traqueobronquial, orbitaria o del párpado y conjuntiva (46-50). Estudios previos han demostrado que la irradiación a dosis moderadas o bajas inhiben la muerte neuronal y la neuroinflamación tanto in vitro como in vivo, así como la pérdida sináptica, la astrogliosis y la activación de la vía de NF-□B en modelos de EA (51-53).

Aunque el mecanismo subyacente a la eficacia de la radioterapia para la EA aún no se conoce por completo, se han sugerido distintos mecanismos de actuación:

- En primer lugar, la radioterapia a dosis moderadas se asocia con fenómenos de neuroprotección a través de inducir al alza la expresión de factores neurotróficos, como TGF-□e IL-10, así como induciendo el cambio de fenotipo de la microglía de M1 (pro-inflamatorio) a M2 (antiinflamatorio) favoreciendo que un aumento de la fagocitosis mediada por M2 pueda conducir a un aumento del aclaramiento de proteínas anormales como A□(54,55). La proteína TREM2, que codifica para el receptor de activación expresado en la proteína de las células mieloides 2 (triggering receptor expressedonmyeloidcells 2 protein), es una proteína transmembrana expresada fundamentalmente por células dendríticas, osteoclastos macrófagos y células de la microglía. La expresión de TREM2 se correlaciona positivamente con la habilidad de la microglía para estimular la proliferación de CD4, así como con la secreción de TNF y CCL2. TREM2 es esencial en el aclaramiento por parte de la microglía de los productos de degradación generados por los fenómenos de neurodegeneración e/o inflamación.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

La inhibición de la expresión de TREM2 aumenta las respuestas inflamatorias M1 mientras que la sobreexpresión de TREM2 promueve el cambio de fenotipo a M2 y promueve un fenotipo antiinflamatorio. Estudios animales en modelos de EA han relacionado la deficiencia de TREM2 con una reducción de células de la microglía alrededor de las placas de Aβ (56). La expresión de TREM2 se ve reducida por factores pro-inflamatorios (TNF-β, IL-1, lipopolisacáridos (LPS)), mientras que la sobreexpresión de TREM2 reduce en ratones 5XFAD el número de placas de A y la distrofia neuronal al tiempo que aumentaba los fenómenos de fagocitosis mediados por la microglía (57). En ensayos en laboratorio se ha observado un aumentó en los niveles de ARNm de TREM2 tras el empleo de radioterapia a dosis moderadas (54).

- En segundo lugar, la irradiación a dosis moderadas regula al alza la expresión de sinaptofisina y moléculas de adhesión intercelular (CAM) que promueven la sinaptogénesis que puede mejorar la cognición. función (58).
- En tercer lugar, la radioterapia regularía al alza la proteína de choque térmico 70 (Hsp-70), que podría reducir la toxicidad inducida por el acúmulo de Aβ (59).
- Finalmente, la irradiación con dosis moderadas induce la sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), que mejora la permeabilidad de la vía linfática ocasionada por la patología de la EA y que limita el drenaje de Aβ (60,61).

En resumen, el sustrato fisiopatológico de la EA aparece como un círculo vicioso continuo que conduce al deterioro cognitivo sin aparente solución. Una intervención que promueva la destrucción de este círculo vicioso podría ser útil para inhibir la progresión de la EA.

En los últimos años, distintos grupos han explorado la posible utilidad de la radioterapia craneal en el tratamiento de la EA.

Kim et al. Emplearon un esquema de irradiaciónholocraneal de 9 Gy (5 fracciones de 1,8 Gy) con ratones 5XFAD (modelo de ratón transgénico de EA que sobreexpresa Aβ) y lo compararon con otro grupo de ratones no irradiados. La radioterapia no afectó la acumulación de A□en el cerebro, pero redujo significativamente la degeneración sináptica, la pérdida neuronal y la neuroinflamación en el hipocampo y corteza cerebral. Además, la radioterapia inhibió significativamente la producción de citosinas pro-inflamatorias y la activación de la vía del NF-KB. Estos resultados indican que la radioterapia influye directamente sobre los fenómenos de neurodegeneración y neuroinflamación in vivo e in vitro (54). El mismo grupo de investigadores analizan en un segundo ensayo la eficacia de la radioterapia a dosis moderadas en ratones 5xFAD de 6 meses de edad a los que se les sometió a pruebas cognitivas a las 8 semanas de la irradiación. En ellas, los ratones que habían recibido radioterapia holocraneal mostraron una mejoría significativa en las habilidades de aprendizaje y memoria en comparación con el grupo no irradiado. A las 10 semanas se analizó histopatológicamente el cerebro observando también una significativa reducción de Aβ tras la radioterapia, al tiempo que una disminución en la concentración de TNF-β (pro-inflamatorio) y un aumento de TGF-β (antiinflamatorio). Finalmente, el análisis de la microglia evidenció un aumento de M2 frente a M1 y un aumento en la expresión de TREM2 (54).

El grupo de Marples et al. del William Beaumont ResearchInstitute de Michigan han presentado los resultados obtenidos con radioterapia sobre un modelo de enfermedad de Alzheimer en fase inicial en ratones transgénicos capaces de expresar placas de A□humano en la corteza cerebral y el hipocampo. Los ratones recibieron dosis únicas de 5, 10 ó15 Gy o bien tratamientos

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

fraccionados (1 Gy/día x 10 días, 2 Gy/día x 5 días) sobre un hemicerebro, para poder luego comparar con el contralateral no tratado, y a las 2-8 semanas se evaluó la presencia de placas de Aβ mediante cortes histológicos del cerebro de los ratones. Ambos fraccionamientos fueron eficaces para reducir las placas de A. La reducción media en la presencia de placas de Aβ a las 4 semanas del tratamiento fue del 29,3%, 45,7% y 56,9 % respectivamente para los tratamientos de dosis única a 5, 10 ó 15 Gy; del 50,6% con esquema de 1 Gy/día x 10 días y del 72 % con el esquema de 2 Gy/día x 5 días. Así mismo, los autores observaron que esta reducción era mayor según pasa el tiempo después de una sola dosis de 10 Gy, siendo a los 2, 4 y 8 semanas del 32,8% (±12,5), 45,7% (±11,8) y 54,2% (±19,3) respectivamente. Del mismo modo, la radioterapia se asoció con una reducción media del 38 % en la expresión de la proteína Tau. Por otro lado, estos mismos investigadores evidencian que la reducción en la presencia de placas de Aβ observada estaba en relación directa con los efectos antiinflamatorios de la radioterapia que favorecen una regulación a la baja en la expresión de genes de las proteínas precursoras de Aβ (APLP1, APLP2, y apolipoproteína A-1). La conclusión de los autores es que la radioterapia a dosis bajas produce una reducción significativa en la expresión de placas de Aβ y proteína Tau, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, y que estos datos sugieren que podría ser una nueva y prometedora alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (62,63).

Finalmente, Iacono et al. han analizado los cambios moleculares y neuropatológicos inducidos por la radioterapia cerebral (1,8 Gy) con respecto a todas las formas de la proteína Tau fosforilada (pTau), β-tubulina, proteína precursora amiloide (APP), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1 (IBA-1), proteína básica de mielina (MBP) y GAP43 en la corteza frontal, hipocampo y cerebelo del cerebro de cerdos. Los autores observaron que los animales irradiados tenían niveles más bajos de pTau en corteza e hipocampo, APP en hipocampo y cerebelo, GAP43 en cerebelo y un nivel más alto de GFAP en hipocampo frente a animales no irradiados (64).

Estudios clínicos:

Actualmente, existen 4 estudios abiertos explorando la eficacia y seguridad de la irradiación holocraneal en la EA (Tabla 3).

El grupo de la University of Virginia Commonwealth presentó los primeros resultados clínicos de su estudio en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) de 2020. Los investigadores trataron 5 pacientes, tres mujeres y 2 hombres, con una mediana de edad de 73,2 años (rango 69-77) con EA mediante radioterapia holocraneal (10 Gy en 5 fracciones de 2 Gy) evaluando la respuesta con el test MMSE-2. Se consideró mejoría si existe un aumento > 2, estabilización si aumenta o disminuye <2 y empeoramiento si disminuye> 2 puntos. Cuatro de los 5 pacientes experimentaron una mejoría o estabilidad en las puntuaciones del MMSE-2 a los 12 meses del tratamiento comparando con la línea de base previa al tratamiento. Tres pacientes mejoraron pasando de 37 a 50 puntos, de 34 a 54 puntos y de de 38 a 42 puntos, respectivamente. Un paciente permaneció estable durante el mismo intervalo con puntuaciones de 26 y 24 en el MMSE-2, y un paciente experimentó una disminución considerable en la puntuación en el MMSE-2 de 39 antes del tratamiento a <1 a los 12 meses tras la irradiación. Los resultados de los estudios de imagen están aún pendientes de comunicarse (65).

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

BIBLIOGRAFÍA

1. - LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand. 1951 Dec 13; 102(4):316-9.

2. - Artico M, De Caro GM, Fraioli B, Giuffrè R. 1897--celebrating the centennial--Hermann Moritz Gocht and radiation therapy in the treatment of trigeminal neuralgia. Acta Neurochir (Wien). 1997; 139(8):761-3. Doi: 10.1007/BF01420050.

3.- Frighetto L, Bizzi J, Annes RD, Silva R dos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. Surgical Neurology International. 2012; 3(Suppl 1):S10-S16. doi:10.4103/2152-7806.91605.

4. - Campbell, A. et al. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. Radiotherapy and Oncology, Volume 114, Issue 3 , 296 – 301.

5. - Ohye C. et al. Gamma Knife thalamotomy for Parkinson Disease and essential tremor: a prospective multicentre study. Neurosurgery 2012; 70:526-35.

6. - Duma CM. et al. Gamma Kniffe radiosurgery for thalamotomy in Parkinsonian tremor: 5-year experience. J Neurosurg 1998; 88:1044-1049.

7. - Yuong RF. Et al. Gamma Knife thalamotomy for reatment of essential tremor: long term results. J Neurosurg 1998; 89:183-93.

8. - Kooshkabadi A. et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. J Neurosurgery 2013; 118:713-8.

9. - Friedman JH. Et al. Gama knife pallidotomy in advanced Parkinson´s disease. Ann Neurol 1996; 39:535-538.

10. - Elaimy A. et al. Gmma knife radiosurgery for movement disorders: a concise review of the literature. World journal of Surgical Oncology 2010; 8:61.

11. - André N: Observations pratiques sur les maladies de l'urethre. Paris: Delaguette, 1756

12. - Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. BMJ Clin Evid. 2014 Oct 6; 2014:1207.

13. - Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013 Jul; 33(9):629-808. Doi: 10.1177/0333102413485658.

14. - Jorns TP, Zakrzewska JM. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. Br J Neurosurg. 2007 Jun;21(3):253-61. Doi: 10.1080/02688690701219175.

15. - Jannetta PJ. Microsurgical management of trigeminal neuralgia. Arch Neurol. 1985 Aug; 42(8):800. Doi: 10.1001/archneur.1985.04210090068018.

16. - Sowinski HN, Bandak MC, Nestor NS, Zdilla MJ. Improving the Percutaneous Approach for the Management of Trigeminal Neuralgia. FASEB J. 2022 May; 36 Suppl 1. Doi: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.L8094.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

17. - Sheehan J, Pan HC, Stroila M, Steiner L. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors. J Neurosurg. 2005 Mar; 102(3):434-41. Doi: 10.3171/jns.2005.102.3.0434.

18.- Varela-Lema L, Lopez-Garcia M, Maceira-Rozas M, Munoz-Garzon V. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. Pain Physician. 2015 Jan-Feb; 18(1):15-27.

19.- Kano H, Urgosik D, Liscak R, Pollock BE, Cohen-Inbar O, Sheehan JP, Sharma M, Silva D, Barnett GH, Mathieu D, Sisterson ND, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for idiopathic glossopharyngeal neuralgia: an international multicenter study. J Neurosurg. 2016 Dec; 125(Suppl 1):147-153. Doi: 10.3171/2016.7.GKS161523.

20.- Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, Martínez-Álvarez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, Levivier M. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. J Neurosurg. 2018 Apr 27; 130(3):733-757. Doi: 10.3171/2017.9.JNS17545.

21. - Rogers CL, Shetter AG, Fiedler JA, Smith KA, Han PP, Speiser BL. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the initial experience of The Barrow Neurological Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 1; 47(4):1013-9. Doi: 10.1016/s0360-3016(00)00513-7.

22.- Frighetto L, Bizzi J, Annes RD, Silva R dos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. Surgical Neurology International. 2012; 3(Suppl 1):S10-S16. doi:10.4103/2152-7806.91605.

23. - Manlio Barbarisi, Evaggelos Pantelis, Christos Antypas & Pantaleo Romanelli (2011) Radiosurgery for movement disorders, Computer Aided Surgery, 16:3, 101-111, DOI: 10.3109/10929088.2011.569127.

24.- Friehs GM, Park MC, Goldman MA, Zerris VA, Norén G, Sampath P. Stereotactic radiosurgery for functional disorders. Neurosurg Focus. 2007; 23(6):E3. Doi: 10.3171/FOC-07/12/E3.

25. - Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor : long-term results. J Neurosurg. 2000; 93:128–135.)) 2.

26. - Niranjan A., A comparison of surgical approaches for the management of tremor: radiofrequency thalamotomy, gamma knife thalamotomy and thalamic stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 1999; 72:178-184.

27. - Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. J Neurosurg. 2008 Jan; 108(1):111-7. Doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0111. Erratum in: J Neurosurg. 2008 Mar; 108(3):635.

28.- Ohye C, Shibazaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders.JNeurosurg. 2002 Dec; 97(5 Suppl):600-6. Doi: 10.3171/jns.2002.97.supplement.

29. - Young RF, Jacques S, Mark R, Kopyov O, Copcutt B, Posewitz A, Li F. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. J Neurosurg. 2000 Dec; 93 Suppl 3:128-35. Doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement.

30.- Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, Watts RL, Juncos JL, Freeman A, Evatt ML, Schuele SU, Vitek JL, DeLong MR. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. Arch Neurol. 2001 Dec; 58(12):1995-2002. Doi: 10.1001/archneur.58.12.1995.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

31.- Wu C, Sperling MR, Falowski SM, et al. Radiosurgery for the treatment of dominant hemisphere periventricular heterotopia and intractable epilepsy in a series of three patients. Epilepsy Behav Case Rep. 2012; 1:1-6.

32. - Chen N, Du SQ, Yan N, Liu C, Zhang JG, Ge Y, Meng FG. Delayed complications after Gamma Knife surgery for intractable epilepsy. J Clin Neurosci. 2014 Sep; 21(9):1525-8. Doi: 10.1016/j.jocn.2013.11.044.

33.- Liang S, Liu T, Li A, Zhao M, Yu X, Qh O. Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 2010 Jun; 90(1-2):60-7. Doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.008.

34.- Yen DJ, Chung WY, Shih YH, Chen C, Lirng JF, Yiu CH, Yu HY, Su TP, Pan DH. Gamma knife radiosurgery for the treatment of recurrent seizures after incomplete anterior temporal lobectomy. Seizure. 2009 Sep; 18(7):511-4. Doi: 10.1016/j.seizure.2009.05.005. Epub 2009 Jun 7.

35. - Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for Behavioral Disorders. Prog Neurol Surg. 2019; 34:289-297. Doi: 10.1159/000493076.

36. - World Health Organization, 2017. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025.

37.- Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) SANIDAD 2019 MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL.

38. - Neugroschl J, Sano M (2009) an update on treatment and prevention strategies for Alzheimer's disease. CurrNeurolNeurosci Rep 9: 368-376.

39. - Beher D, Graham SL (2005) Protease inhibitors as potential disease-modifying therapeutics for Alzheimer's disease. Expert OpinInvestig Drugs 14: 1385-1409.

40. - Hull M, Berger M, Heneka M (2006) Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: How far have we come? Drugs 66: 2075-2093.

41.- Mehta D, Jackson R, Paul G, Shi J, Sabbagh M (2017) Why do trial for Alzheimer's Disease drugs keep failing? Adiscontinued drug perspective for 2010-2015. Expert OpinInvestig Drugs 26: 735–739.

42. - Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. AlzheimersDement. 2021 Apr; 17(4):696-701. Doi: 10.1002/alz.12213.

43. - Rödel, F., Frey, B., Manda, K., Hildebrandt, G., Hehlgans, S., Keilholz, L., Rödel, C. (2012). Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. Frontiers in oncology, 2, 120.

44. - Arenas, M., Sabater, S., Hernández, V., Rovirosa, A., Lara, P. C., Biete, A., &Panés, J. (2012). Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Strahlentherapie und Onkologie, 188(11), 975-981.

45. - Lödermann, B., Wunderlich, R., Frey, S., Schorn, C., Stangl, S., Rödel, F., ... & Frey, B. (2012). Low dose ionising radiation leads to a NF-κB dependent decreased secretion of active IL-1β by

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

activated macrophages with a discontinuous dose-dependency. International journal of radiationbiology, 88(10), 727-734.

46.- Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR, Menendez MM, Elstad MR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. Chest. 1998 Nov; 114(5):1489-92.

47. - Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. Tracheobronchial Amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. Chest. 2004 Feb; 125(2):784-9.

48. - Kalra S, Utz JP, Edell ES, Foote RL. External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2001 Aug; 76(8):853-6 .

49.- Khaira M, Mutamba A, Meligonis G, Rose GE, Plowman PN, O'Donnell H. The use of radiotherapy for the treatment of localized orbital amyloidosis. Orbit. 2008; 27(6):432-7. Doi: 10.1080/01676830802350216.

50. - Pecora JL, Sambursky JS, Vargha Z. Radiation therapy in amyloidosis of the eyelid and conjunctiva: a case report. Ann Ophthalmol. 1982 Feb; 14(2):194-6.

51.- Hwang, S.; Jeong, H.; Hong, E.H.; Joo, H.M.; Cho, K.S.; Nam, S.Y. Low-dose ionizing radiation alleviates Abeta42-induced cell death via regulating AKT and p38 pathways in Drosophila Alzheimer's disease models. Biol. Open 2019, 8, bio036657.

52.- Kempf, S.J.; Janik, D.; Barjaktarovic, Z.; Braga-Tanaka, I., 3rd; Tanaka, S.; Ne, F.; Saran, A.; Larsen, M.R.; Tapio, S. Chronic low-dose-rate ionising radiation afects the hippocampal phosphoproteome in the ApoE□/□ Alzheimer's mouse model. Oncotarget 2016, 7, 71817–71832.

53.- Kim S, Nam Y, Kim C, et al. Neuroprotective and Anti-Inflammatory Effects of Low-Moderate Dose Ionizing Radiation in Models of Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020; 21(10):3678. Published 2020 May 23. Doi: 10.3390/ijms21103678.

54.- Kim S, Chung H, Ngoc Mai H, et al. Low-Dose Ionizing Radiation Modulates Microglia Phenotypes in the Models of Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020; 21(12):4532. Published 2020 Jun 25. Doi: 10.3390/ijms21124532.

55. - Sokolowski JD, Mandell JW. Phagocytic clearance in neurodegeneration. Am J Pathol. 2011 Apr; 178(4):1416-28. Doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.051.

56.- Jay, T.; Miller, C.M.; Cheng-Hathaway, P.; Graham, L.C.; BeMiller, S.; Broihier, M.L.; Xu, G.; Margevicius, D.;Karlo, J.C.; Sousa, G.L.; et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. J. Exp. Med. 2015, 212, 287–295.

57.- Lee, C.D.; Daggett, A.; Gu, X.; Jiang, L.-L.; Langfelder, P.; Li, X.;Wang, N.; Zhao, Y.; Park, C.S.; Cooper, Y.; et al. Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer's Disease Models. Neuron 2018, 97, 1032–1048.e5.

58.- Kim, J.-I.; Jeon, S.G.; Kim, K.A.; Kim, J.-J.; Song, E.J.; Jeon, Y.; Kim, E.; Lee, K.B.; Kwak, J.H.; Moon, M.Platycodongrandiflorus Root Extract Improves Learning and Memory by Enhancing Synaptogenesis inMice Hippocampus. Nutrients 2017, 9, 794.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

59.- Rivera, I.; Capone, R.; Cauvi, D.M.; Arispe, N.; De Maio, A. Modulation of Alzheimer's amyloid beta peptide oligomerization and toxicity by extracellular Hsp70. Cell Stress Chaperones 2018, 23, 269–279.

60.- Heissig, B.; Rafii, S.; Akiyama, H.; Ohki, Y.; Sato, Y.; Rafael, T.; Zhu, Z.; Hicklin, D.J.; Okumura, K.; Ogawa, H.;et al. Low-dose irradiation promotes tissue revascularization through VEGF release from mast cells andMMP-9–mediated progenitor cell mobilization. J. Exp. Med. 2005, 202, 739–750.

61.- Mesquita, S.D.; Louveau, A.; Vaccari, A.; Smirnov, I.; Cornelison, R.C.; Kingsmore, K.M.; Contarino, C.; Onengut-Gumuscu, S.; Farber, E.; Raper, D.; et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature 2018, 560, 185–191.

62.- Wilson GD, Marples B. A New Use for an Old Treatment: Radiation Therapy and Alzheimer's disease. Radiat Res. 2016 May; 185(5):443-8. Doi: 10.1667/RR14367.1.

63.- Marples B, McGee M, Callan S, Bowen SE, Thibodeau BJ, Michael DB, Wilson GD, Maddens ME, Fontanesi J, Martinez AA. Cranial irradiation significantly reduces beta amyloid plaques in the brain and improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease (AD). RadiotherOncol. 2016 Mar; 118(3):579-80. doi:10.1016/j.radonc.2016.01.010.

64. - Iacono D, Murphy EK, Avantsa SS, Perl DP, Day RM. Reduction of pTau and APP levels in mammalian brain after low-dose radiation. Sci Rep. 2021 Jan 26; 11(1):2215. Doi: 10.1038/s41598-021-81602-z.

65. -Rogers CL, Lageman S, Harris TJ, Thomas T, Boling P, Karis J, Shi J, Fontanesi J. Low-Dose Whole Brain Radiation Therapy For Early Alzheimer's Dementia: Early Results From A Phase IIa Trial. Int J RadiatOncolBiol Phys 2020 Nov; 108 (3):s747 DOI:https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.162.

Tabla 1: escala de intensidad del dolor facial del Barrow Neurological Institute (BNI)

I	Sin dolor, sin medicación
II	Dolor occasional que no requiere medicación
III	Dolor adecuadamente controlado con medicación
IV	Dolor no adecuadamente controlado con medicación
V	Dolor grave no controlable

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Tabla 2: escala de intensidad de la hipoestesia facial del Barrow Neurological Institute (BNI)

I	No hipoestesia facial
II	Hipoestesia facial leve
III	Hipoestesia facial moderada
IV	Hipoestesia facial grave

Tabla 3: estudios en marcha de radioterapia para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

Estudio	NCT	Tipo estudio	N	Criterios inclusión	Sintomatología	RTE Holocraneal	Objetivos primarios	Objetivos secundarios
Wlliam Beaumont Hospital	NCT02359864	Fase I	30	>55 años MMSE: 10-20 Rosen Modified Hachinski Ischemic Score ≤4	Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer NINCDS-ADRDA.	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Seguridad y toxicidad (CTCAE)	Evolución test neurocognitivo y PET a 12 meses
University of Virginia Commonwealth	NCT02769000	Fase II	30	>55 años Rosen Modified Hachinski Ischemic Score ≤4	Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer NINCDS-ADRDA. Florbetapir F 18 PET confirmatorio	A: 10Gy/5fx B: 20Gy/10fx	Seguridad y toxicidad (CTCAE)	Evolución test neurocognitivo a 12 meses
University of Geneva	NCT03352258	Fase III	20	18-80 años	Fase prodrómica EA o síntomas leves/moderados	A: no RTE B: 10Gy/5fx	Seguridad Reducción en depósitos de amiloide por PET a 8-12 semanas	Evolución test neurocognitivo a 6 meses
Kyung Hee University	NCT04203121	Fase III	10	50-90 años MMSE: 10-24	Sintomatología EA leve/moderada	A: 9Gy/5fx B: 5,4Gy/3fx	Seguridad Evolución test neurocognitivo, RM y PET a 6 meses	Cambios en los depósitos de amiloide a 6 meses mediante variaciones en 18-flutemetamol-PET (variación SUV >5%)

Fig. 1: anatomía del nervio trigémino en (A) vista inferior y (B) vista lateral con localización del isocentro en ganglio de Gasser (azul), cisterna anterior (verde) y RZE (rojo)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

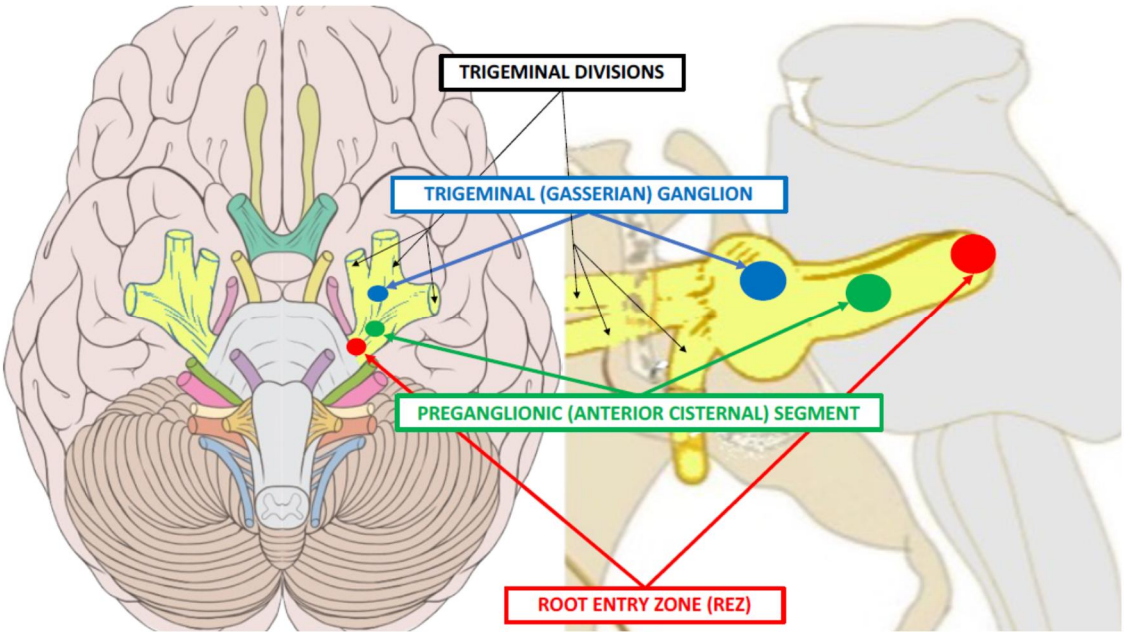
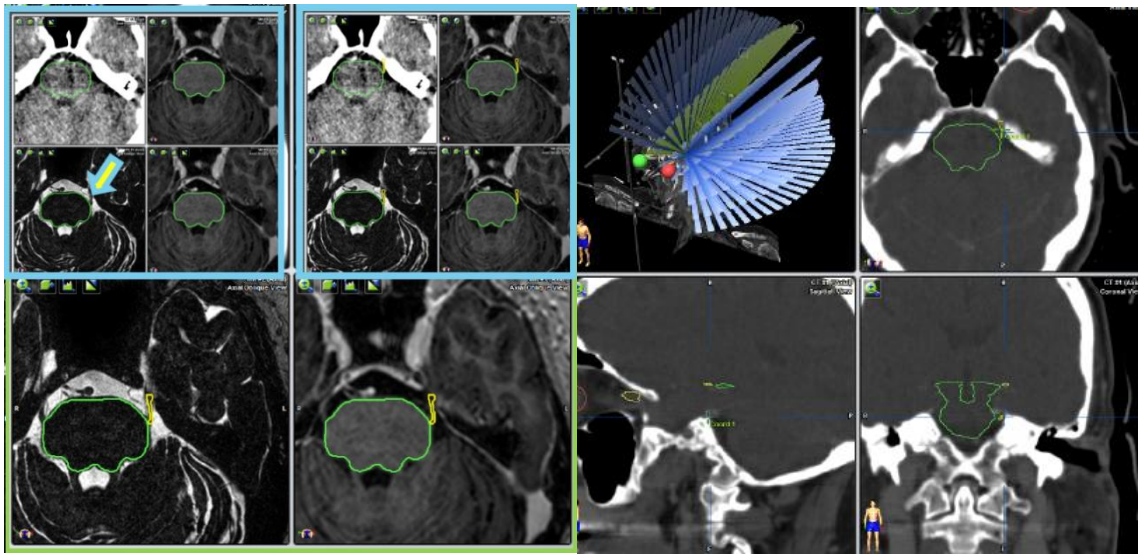


Fig. 2: planificación de SRS-linac para neuralgia del V par con técnica IMRT “step&shoot” mediante 10 arcos no coplanares (cortesía de la Dra. R. Ciérvide)



Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 23

TRATAMIENTO DE ARRITMIAS CARDIACAS

Autores: Raúl Hernanz, Daniel Rivas

Las arritmias cardiacas son un problema importante para la salud del paciente pudiendo ser incluso mortales

El tratamiento de las taquicardias ventriculares así como otras arritmias principalmente es farmacológico o por medio de cateterismo intervencionista, pero no siempre son efectivos y hay un número importante de casos de arritmias refractarias y casos recidivantes, ya sea en forma de taquicardias o fibrilaciones ventriculares lo que nos obliga a repetir tratamientos y buscar otras alternativas 1-3

El difícil acceso anatómico por medio de cateterismo intervencionista al área originaria de la arritmia contribuye a estos casos que fracasan siendo un factor limitante importante

La radioterapia y dentro de esta la radioterapia estereotáxica con intención ablativa no tiene este problema de acceso anatómico y puede ser una alternativa para llegar a acceder al punto de origen de la arritmia

La experiencia descrita fundamentalmente es en modelos animales, pero existen casos de pacientes humanos (4-5)

En los estudios con animales se han utilizado tanto fotones, iones de carbono y protones en una dosis única pero con distinta dosis de 5 a 160Gy, no en todos los estudios se han utilizado marcas fiduciales para la delimitación de la zona y seguimiento del volumen a tratar

El mecanismo de acción de la radioterapia se basa en la rotura de la doble hélice de ADN de las células del foco arritmogénico, lo que origina una fibrosis posterior de la zona irradiada impidiendo la conducción eléctrica y los fenómenos de reentrada, pero antes de la formación de la fibrosis la inflamación y los cambios en la vascularización también contribuyen a este mecanismo observándose una respuesta más temprana a la potencialmente atribuible a un fenómeno de fibrosis

Se observa un aumento de la proteína presente en las uniones de conducción eléctrica CX43 hasta un año después del tratamiento, lo que conlleva un aumento de la velocidad de conducción y un descenso de la repolarización (6-8)

No se han publicado efectos secundarios al tratamiento, pero es verdad que el tiempo de seguimiento aún es corto y sería interesante un seguimiento más a largo plazo y la realización de estudios prospectivos

En cuanto a la calidad de vida se ha observado una mejoría con la disminución de la toma de fármacos antiarrítmicos que si bien son beneficiosos para el paciente también acarrean efectos secundarios, el estudio (ENCORE-VT) demuestra una mejoría de calidad de vida en 5 de 9 puntos evaluables y en el resto permanecen estables (9)

El único estudio prospectivo evalúa 17 pacientes, objetivándose una reducción de los episodios en un 91.7%, pasando de los 1778 totales y 296.3 al mes a 111 totales y 24.7 episodios al mes, aunque no existen datos a largo plazo de recidivas ni en este estudio ni en el resto de las publicaciones (10)

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

Todos los pacientes han sido tratados con fotones ya sea mediante acelerador lineal o cyberknife y en este caso tras la colocación de marcas fiduciales, la dosis se ha administrado 3n 1 única sesión en la mayoría de los casos con una dosis total de 24-25Gy

El GTV y el PTV se han definido de diferentes formas recogiendo datos tanto neurofisiológicos, electrocardiográficos y de imagen con TC y RM

BIBLIOGRAFÍA

1.-Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. N Engl J Med 2017; 377:2325–2336.

2.- Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. Circulation 2019; 139:313–321.

3. Neuwirth R, Cvek J, Knybel L, et al. Stereotactic radiosurgery for ablation of ventricular Tachycardia. Europace 2019; 21:1088–1095.

4.-Cvek J, Neuwirth R, Knybel L, et al. Cardiac radiosurgery for malignant ventricular tachycardia. Cureus 2014; 6:e190.

5.- Loo BW, Soltys SG, Wang L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of refractory cardiac ventricular arrhythmia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8:748–750.

6.-Amino M, Yoshioka K, Tanabe T, et al. Heavy ion radiation up-regulates Cx43 and ameliorates arrhythmogenic substrates in hearts after myocardial infarction.Cardiovasc Res 2006; 72:412–421.

7.- Amino M, Yoshioka K, Fujibayashi D, et al. Year-long upregulation of connexin43 in rabbit hearts by heavy ion irradiation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298:H1014–H1021

8.- Amino M, Yoshioka K, Furusawa Y, et al. Inducibility of ventricular arrhythmia 1 year following treatment with heavy ion irradiation in dogs with myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol 2017; 40:379–390.

9.-ENCORE Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. Circulation 2019; 139:313–321.

10.- Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. Circulation 2019; 139:313–321.

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

CAPÍTULO 24

DEGENERACION MACULAR SENIL

Autores: Raúl Hernanz, Daniel Rivas

La mácula es la zona central del ojo donde se recoge la mayoría de la información de nuestro campo de visión y su alteración produce un importante déficit en la agudez visual, actividades como la lectura, la conducción o el reconocimiento de detalles se realiza en esta zona del ojo (1)

Una de las principales causas de ceguera en el mundo es la degeneración macular senilSe puede clasificar en forma seca y húmeda, la más frecuente es la seca, aproximadamente un 90% y cursa con perdida de la visión central, aunque su curso es autolimitado, un 20% de estos pacientes progresan a la forma húmeda que es la responsable del 90% de la ceguera por degeneración macular

Hay que distinguir a la degeneración macular senil de la maculopatía relacionada con la edad que si bien puede presentar drusas, atrofia y alteraciones de la pigmentación retiniana no tiene porque ir asociada a la ceguera pero si algunos de ellos derivarán en una degeneración macular senil.Se caracteriza por una proliferación de vasos sanguíneos aberrantes a nivel subretiniano y su origen se ve afectado por diferentes factores, ya sean genéticos, de exposición como el tabaco, el alcohol o enfermedades que producen alteración de los vasos sanguíneos como la HTA y la diabetes (2)

Entre las alternativas de tratamiento nos encontramos la laserterapia, terapia fotodinámica y los inhibidores del receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular.La radioterapia impide la formación de nuevos vasos aberrantes e induce la regresión de laneovascularización

La radioterapia se puede administrar con diversas técnicas, con radioterapia externa y dentro de esta se distingue la radioterapia estereotáxica y la braquiterapia y sea cual sea la técnica tenemos que encontrar una dosis de radioterapia que equilibre entre el benéfico del tratamiento y los posibles efectos secundarios

Se realizó una revisión de la Cochrane donde 15 de ellos utilizaban radioterapia externa, las dosis oscilaban entre 7.5Gy a 24 Gy, 3 estudios utilizaban braquiterapia sin clara evidencia del uso de la radioterapia

Existe un numero limitado de estudios acerca del uso de la radioterapia en la degeneración macularsenil, el ensayo INTREPID, es un estudio aleatorizado en pacientes que habían recibido antiVEGF a los que se les administraba o placebo o 16 Gy o 24Gy, midiendo el grosor del subcampo central, la agudeza visual y el número de ranibizumab que el paciente precisaba posteriormente (4)

El uso de la radioterapia redujo la necesidad de inhibidores que precisaba el paciente al menos 55% de las inyecciones (2,08 vs 4,60, p=0,0002) y mejoró la agudeza visual (+2,18 vs-3.15 letras, p=0,0284) y reducción del grosor del subcampo central (-122,6 vs-51,5 mmp 0, 027) siendo más eficaz en aquellas lesiones con una medida máxima menor de 4mm y sobre todo los autores hacen hincapié en la menor necesidad de anti VEGF

Si bien hoy por hoy no parece razonable su instauración dentro de la práctica clínica si da pie a estudios posteriores, actualmente pendiente de resultados está en marcha el estudio STAR, (5) que estudia la combinación de ranibizumab y radioterapia estereotáxica o placebo con la intención de comprobar la menor necesidad de ranibizumab

Created by eDocPrinter PDF Pro!!

Buy Now to Create PDF without Trial Watermark!!

1.-Flaxman SR, Bourne RR, ResnikoE S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance visión impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis.Lancet Global Health 2017; 5(12):e1221-34

2-Evans JR, Wong TY. Age-related macular degeneration. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale RA, West SK, Gower EW, Kuper H, Lindfield R, editors(s). The Epidemiology of Eye Disease. 3rd edition. London: Imperial College Press, 2012

3.-Evans JR, Igwe C, Jackson TL, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 26; 8(8

4.-Jackson TL, Shusterman EM, Arnoldussen M, Chell E, Wang K, Moshfeghi DM; INTREPID Study Group. Stereotactic radiotherapy for wet age-related macular degeneration (INTREPID): influence of baseline characteristics on clinical response. Retina. 2015 Feb; 35(2):194-204.

5.-Neffendorf JE, Desai R, Wang Y, Kelly J, Murphy C, Reeves BC, Chakravarthy U, Wordsworth S,Lewis C, Peacock J, Uddin S, O'Sullivan JM, Jackson TL. StereoTactic radiotherapy for wet Age-Related macular degeneration (STAR): study protocol for a randomised controlled clinical trial. Trials.2016 Nov 24; 17(1):560

Created by eDocPrinter PDF Pro!!