

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia

Julio 2021



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.317.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Sonia Dávila López

Registro Académico No.: 100012626

No. de CUI : 1811388750101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia, el trabajo de TESIS **RADIOTERAPIA PALIATIVA HIPOFRACCIONAMIENTO EN CÁNCER AVANZADO.**

Que fue asesorado por: Dr. Miguel Angel Ortega Mérida.

Y revisado por: Dr. Pedro Maximiliano Estrada Méndez.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Julio 2021**

Guatemala, 03 de junio de 2021.

JUNIO 6, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGÍA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.
PBX: 2417-2100 DIRECCIÓN MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.com



Ciudad de Guatemala 06 octubre 2020

Dr. Roilan Andrés Gómez Aceytuno
Docente Responsable
Maestría de Ciencias Médicas con Especialidad en Cirugía Oncológica
Instituto de Cancerología
Presente

Respetable Dr. Gómez:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctora **SONIA DÁVILA LÓPEZ carné 100012626**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia el cual se titula "**RADIOTERAPIA PALIATIVA CON HIPOFRACIONAMIENTO EN CÁNCER AVANZADO**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Dávila López**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Miguel Angel Ortega M.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 6048

Dr. Miguel Angel Ortega Mérida
Asesor de Tesis



LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C.A.
PBX: 2417-2100 DIRECCIÓN MÉDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.org



Ciudad de Guatemala, 14 de abril 2021

Doctor
Miguel Angel Ortega
Docente Responsable
Maestría de Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia
Instituto de Cancerología
Presente

Respetable Dr. Ortega:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **SONIA DÁVILA LÓPEZ carné 100012626** de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia el cual se titula "**RADIOTERAPIA PALIATIVA CON HIPOFRACIONAMIENTO EN CÁNCER AVANZADO**".

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **DAVILA LOPEZ**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

DR. PEDRO M. ESTRADA M.
CIRUJANO ONCOLOGO
COL. 13,124

Dr. Pedro Maximiliano Estrada Méndez
Revisor de Tesis



DICTAMEN.UdT.EEP/019-2021
Guatemala, 16 de marzo 2021

Doctor
Miguel Ángel Ortega Mérida
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radiología
Instituto Nacional de Cancerología INCAN

Doctor Ortega Mérida:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

SONIA DÁVILA LÓPEZ

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Radioterapia, registro académico 100012626. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

**“RADIOTERAPIA PALIATIVA HIPOFRACCIONAMIENTO
EN CÁNCER AVANZADO”**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

AGRADECIMIENTO

A DIOS: POR DARME SABIDURIA Y FORTALEZA PARA ALCANZAR ESTE TRIUNFO.

A MIS PADRES: POR SU APOYO Y SU EJEMPLO DE TRABAJO.

A MI ASESOR: DR MIGUEL ANGEL ORTEGA, POR TODO SU APOYO PARA LA REALIZACION DE LA MAESTRIA EN RADIOTERAPIA EN EL INSITUTO DE CANCERLOGIA. Y PODER ALCANZAR UNA META MAS EN MI VIDA PROFESIONAL.

A MI REVISOR: DR. PEDRO ESTRADA MENDEZ, POR SU AYUDA Y TIEMPO DEDICADO.

A LOS MEDICOS QUE FORMAN Y FORMARON EL STAFF DEL INSITUTO DE CANCERLOGIA: POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS PARA MI FORMACIÓN, EN ESPECIAL A LA DRA LILY URETA Y DRA PAULA CACERES (QEPD), DR ROILAN GOMEZ, DR CARLOS MAURICIO, DR. YURI HERNANDEZ, DR. EDUARDO GHARZOUZI, DR LUIS ROSADA, DR. WALTER GUERRA Y DR HESLER MORALES.

A MIS COELGAS Y AMIGOS DEL INCAN: EN ESPECIAL A LA DRA MARILUNA GARCIA POR SU APOYO Y AMISTAD.

DEDICO EN ESPECIAL ESTA TESIS A MI SOBRINO DIEGO FABIAN MORALES DAVILA Y A MI HERMANA MONICA DAVILA LOPEZ.

INDICE DE CONTENIDO

I	INTRODUCCION.....	1
II	ANTECEDENTES.....	2
2.1	RADIOTERAPIA.....	2
2.2	OBJETIVOS BASICOS Y FUNDAMENTOS.....	2
2.3	FRACTONAMIENTO DE LA DOSIS EN RADIOTERAPIA.....	2
	2.3.1 FRACCIONAMIENTOS UTILIZADOS EN LA CLÍNICA.....	2
	2.3.2 FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL O ESTÁNDAR.....	3
	2.3.4 HIPERFRACCIONAMIENTO.....	3
	2.3.5 FRACCIONAMIENTO ACELERADO.....	3
	2.3.6 HIPOFRACCIONAMIENTO.....	3
2.4	TOXICIDAD Y COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS.....	4
	2.4.1 FISIOPATOLOGIA DE LA TOXICIDAD PRODUCIDA POR LA RADIOTERAPIA	5
2.5	TECNOLOGIA AVANZADA EN RADIOTERAPIA PALIATIVA.....	5
2.6	RADIOTERAPIA PALIATIVA.....	6
2.7	EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER AVANZADO.....	7
2.8	ESCALAS DE ESTADO FUNCIONAL (O PERFORMANCE STATUS) EN CÁNCER.....	8
	2.8.1 ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL DE KARNOFSKY.....	9
2.9	EVALUACION DEL DOLOR.....	9
	2.9.1 INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACION DEL DOLOR...	10
	2.9.1.1 ESCALA VISUAL ANALOGICA.....	10

2.10	EVALUACION DE TOXICIDAD EN RADIOTERAPIA.....	11
2.10.1	EFFECTOS CUTANEOS.....	11
2.10.1.1	ALOPECIA.....	11
2.10.1.2	DERMITIS AGUDA.....	11
2.10.1.3	DERMITIS CRONICA.....	11
2.10.2	EFFECTOS SECUNDARIOS ORALES.....	12
2.10.2.1	MUCOSITIS.....	12
2.10.2.2	XEROSTOMIA.....	12
2.10.2.3	OSTEORADIONECROSIS MANDIBULAR.....	12
2.10.3	EFFECTOS SECUNDARIOS DIGESTIVOS.....	13
2.10.3.1	ENTERITIS AGUDA.....	13
2.10.3.2	ENTERITIS CRONICA.....	13
2.10.3.3	VOMITOS.....	13
2.10.4	EFFECTOS SECUNDRIOS GENITOURINARIOS.....	13
2.10.4.1	CISTITIS.....	13
2.10.5	EVOLUCION DE LAS ESCALAS DE TOXICIDAD.....	14
2.11	RADIOTERAPIA ANTIÁLGICA: PRINCIPIOS Y FUNDAMENTOS.....	14
2.12	MECANISMO DE ACCION DE LA RADIOTERAPIA EN LA HEMORRAGIA... <td>15</td>	15
2.13	MECANISMO DE ACCIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN EL DOLOR.....	16
2.14	DOSIS PALIATIVAS DE RT.....	17
2.15	RADIOTERAPIA PALIATIVA VERSUS CURATIVA.....	18
2.16	RADIOTERAPIA PALIATIVA EN CANCER PELVICO Y GINECOLOGICO... <td>19</td>	19
2.17	RT PALIATIVA EN CYC.....	22
2.18	RT PALIATIVA EN TÓRAX: MAMA, PULMÓN.....	24
2.19	RT PALIATIVA EN CANCER DE PIEL.....	25

III	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GENERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	28
IV	MATERIAL Y METODOS.....	29
4.1	TIPO DE ESTUDIO.....	29
4.2	POBLACION.....	29
4.3	SELECCION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	29
4.4	UNIDAD DE ANALISIS.....	29
4.5	CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	30
4.6	VARIABLES ESTUDIADAS.....	30
4.7	OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.....	31
4.8	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION.....	33
4.9	PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION..	33
4.10	PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION.....	33
4.11	PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS DE LA INFORMACION.....	33
V	RESULTADOS.....	34
VI	DISCUSION Y ANALISIS.....	43
VII	REVISION BIBLIOGRAFICA.....	48
VIII	ANEXOS.....	54

INDICE DE TABLAS

TABLA No. 1 Características Demográficas y Clínicas.....	34
TABLA No. 2 Finalización o no de Tratamiento.....	36
TABLA No. 3 Dosis Recibida.....	37
TABLA No. 4 Seguimiento en Meses.....	38
TABLA No. 5 Mortalidad, abandono y seguimiento.....	39
TABLA No. 6 Mortalidad por subgrupo de dosis.....	40
TABLA No. 7 Sistema Afectado por Complicaciones Secundarias.....	41
TABLA No. 8 Respuesta a la Paliación, respuesta completa al dolor y control de la Hemorragia.....	42

RESUMEN

Los pacientes con cáncer localmente avanzado son a menudo aquejados con síntomas severos secundarios a la enfermedad, dependiendo de la localización de la enfermedad así será la presentación de los síntomas. En la mayoría de ellos los síntomas principales es sangrado profuso y dolor severo, estos síntomas puede causar una calidad de vida decreciente de los pacientes. En los casos de enfermedad avanzada el tratamiento que se indica es solamente con intención de paliar síntomas para mejorar la calidad de vida del paciente. En este estudio se evaluaron 109 pacientes con cáncer avanzado tratados en el periodo de julio de 2014 a abril del 2019 quienes presentaron cáncer de localización pélvica, cabeza y cuello, extremidades, tórax y en abdomen. Los pacientes fueron tratados con técnicas 2D y 3D. La radiación de indicio a dosis de 1000 cGy en fracción única hasta un máximo de 3 fracciones las cuales fueron entregadas 1 mensualmente. Los pacientes fueron evaluados un mes después de cada aplicación de radioterapia. La respuesta fue documentada en relación a alivio de dolor, disminución del sangrado, además de cumplimiento del tratamiento, respuesta de la enfermedad, toxicidad y meses de seguimiento o abandono. Noventa y un pacientes fue de sexo femenino y dieciocho pacientes sexo masculino. La mediana de edad fue de 54 años. Todos los pacientes recibieron al menos una fracción de tratamiento de radioterapia. Veinticinco pacientes recibió la segunda y 34 pacientes la tercera. La respuesta general de respuesta en relación a control de la hemorragia y dolor fueron 69.23% y 83.92% respectivamente. Los pacientes que completaron el tratamiento tuvo un seguimiento mayor a 6 meses. Las complicaciones encontradas fueron principalmente mucositis, en piel y gastrointestinales, y no fue necesario tratamiento hospitalario.

I. INTRODUCCION

En el Instituto de Cancerología (INCAN) según la última actualización de estadística de 2017, 3167 pacientes, El 24.5% de los pacientes se presentó en etapas avanzadas III y IV de la enfermedad. El 20% de los pacientes recibió tratamiento paliativo por enfermedad avanzada.¹

Aunque la radioterapia definitiva o quimiorradioterapia concurrente sigue siendo la base del tratamiento para los pacientes con cáncer localmente avanzado, un número considerable de pacientes no es adecuado para el tratamiento radical debido a la enfermedad extensa o metastásica, pacientes en este grupo presenta síntomas como sangrado incesante o dolor severo, por lo que el tratamiento se da con intención paliativa ya que el tratamiento no será curativo.

La radioterapia hipofraccionada de dosis altas de 1000 cGy de una, dos o tres fracciones en intervalos de 4 semanas, se ha utilizado para cáncer localmente avanzado el cual ha producido importantes respuestas en relación a regresión del tumor parcial y en algunos casos respuesta total de la enfermedad. Logrando hasta respuestas arriba del 70%.²

El uso de este esquema de tratamiento es ideal, ya que el tratamiento es entregado en poco tiempo y los efectos secundarios crónicos puede ser que no se documenten ya que el promedio de vida de los pacientes con tumores avanzados se encuentra en promedio de 7 a 9 meses.³

El presente estudio es descriptivo, retro prospectivo longitudinal, no experimental, el cual tiene como objetivo determinar la efectividad del tratamiento con radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer localmente avanzado y/o metastásico, utilizando dosis de radioterapia de 1000 cGy en una, dos o tres fracciones, aplicadas mensualmente cada una. Dentro de las limitaciones encontradas en este estudio, fue el alto porcentaje de abandono de los pacientes quienes no completaron el tratamiento, el cual pudo deberse a situación económica o lejanía de residencia.

II. ANTECEDENTES

2.1 RADIOTERAPIA

Dentro del tratamiento interdisciplinar y multidisciplinar, la especialidad de Oncología Radioterápica es definida por su correspondiente Comisión Nacional MIR, como una rama de la medicina clínica que utiliza la radiación ionizante, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades no neoplásicas.^{4,5}

2.2 OBJETIVOS BASICOS Y FUNDAMENTOS

El uso de las radiaciones ionizantes con intención terapéutica comenzó en 1896 por Emil Grubbe, un año después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen, con el objetivo de controlar un carcinoma de mama localmente avanzado y ulcerado.⁶

La radioterapia externa se basa en el uso de los efectos biológicos provocados por las radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación anormal de las células, principalmente las enfermedades oncológicas. El mecanismo de acción consiste en provocar lesiones sobre las moléculas celulares destacando las lesiones a nivel del material genético, con el objetivo de provocar la muerte o, en su defecto, provocar daños que impidan la división y multiplicación de las células. El objetivo de la radioterapia es concentrar una determinada dosis de irradiación en un determinado volumen, minimizando el daño sobre el tejido sano vecino, con el fin de conseguir la destrucción tumoral o reducción de su tamaño.⁷

2.3 FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS EN RADIOTERAPIA

2.3.1 Fraccionamientos utilizados en la clínica: La dosis total, la dosis por fracción y el tiempo entre fracciones, así como el tiempo total del tratamiento son factores muy importantes a tener en cuenta para valorar la eficacia del mismo o, lo que es lo mismo, la fracción de células supervivientes que permanecen activas al finalizar el mismo. Intentando explorar esas diferencias cualitativas, se han introducido en la práctica clínica diferentes pautas de fraccionamiento, variando dichos parámetros.^{6,8,9}

2.3.2 Fraccionamiento convencional o estándar: 180-200 Gy/día en una única fracción, 5 días/semana, es el que consigue un mejor índice terapéutico en la mayoría de los tumores. Dosis totales de 50 a 70 Gy en 5 a 8 semanas.^{6,8,9}

2.3.3 Hiperfraccionamiento: Dos fracciones al día de 115-120 cGy, 5 días /semana. Cada fracción debe estar separada de la anterior un mínimo de 6 horas. Las dosis totales pueden alcanzar los 80 Gy. La finalidad de este fraccionamiento, es disminuir los efectos tóxicos tardíos, aumentando la eficacia sobre el tumor y manteniendo en niveles similares la toxicidad aguda de los tejidos normales incluidos dentro del volumen irradiado. Cuando la dosis aumenta por encima de 70 Gy, aparecen una toxicidad aguda mayor, pero controlable y aceptable. Mediante el hiperfraccionamiento, aumentando la dosis total en algunas localizaciones tumorales como mama, cabeza y cuello, se consigue un mayor efecto antitumoral, sin agravar los efectos secundarios tardíos o crónicos. Prolongar el tiempo de tratamiento favorece a los tejidos poco proliferativos y daña más a los tejidos de proliferación rápida, permitiendo una reoxigenación de las células hipóticas. Un aumento en el número de fracciones disminuye la posibilidad de reparar en las células tumorales el daño subletal, permitiendo la redistribución de las células en el ciclo celular entre fracciones. La dosis total administrada habitualmente es mayor que la que se alcanza con fraccionamiento convencional. ^{6,8,9}

2.3.4 Fraccionamiento acelerado: Se diferencia del anterior en que las dosis por fracción son convencionales, pero se administran dos fracciones diarias para alcanzar la misma dosis total (60 Gy) en la mitad de tiempo. La dosis de 150-200 cGy x 2 veces/día, 5 días/semana, acorta el tiempo de tratamiento y nos permite aumentar la eficacia en tumores rápidamente proliferativos. Los efectos secundarios agudos y tardíos serán mayores. ^{6,8,9}

2.3.5 Hipofraccionamiento: 300, 400, 500 cGy/día x 2 a 10 días. Se utiliza en algunos tumores específicos, como el melanoma. Donde más frecuentemente se utiliza es en tratamientos paliativos donde, debido a la corta supervivencia esperada, o a la urgencia del caso, se necesita conseguir una destrucción tumoral muy rápida, sin importar tanto los efectos secundarios tardíos, que aparecen en mayor medida con este tipo de fraccionamiento. ^{6,8,9}

Ejemplos:

10	a	12	fracciones	de	300	cGy.
5		fracciones	de	400	cGy	
300	cGy	tres	veces	a	la	semana.
800 cGy en una única sesión. ^{5,8,9}						

2.4 TOXICIDAD Y COMPLICACIONES RADIOINDUCIDAS

Los efectos de la radiación han sido descritos desde el descubrimiento de los rayos X a finales del siglo XIX. Paralelamente al efecto beneficioso de la radioterapia para el control, alivio o curación del cáncer, se pueden producir efectos adversos derivados de la irradiación de los tejidos sanos adyacentes al tumor.⁵

Los efectos que influyen en el desarrollo de la toxicidad son: el lugar anatómico, el volumen tisular irradiado, la tasa de proliferación tisular de dicho tejido, la dosis total, el fraccionamiento de la radiación administrada, la existencia de un tratamiento concomitante y la existencia de posibles enfermedades asociadas que pueda tener el paciente.⁵

Se considera toxicidad aguda a los efectos adversos que aparecen durante el transcurso del tratamiento y hasta los 90 días del inicio de la irradiación, sin embargo la toxicidad tardía aparece entre meses y años del fin de la radioterapia. La relación entre la toxicidad aguda y tardía no se puede producir con facilidad, pudiéndose presentar un alto porcentaje de efectos agudos sin que se derive una incidencia aumentará de efectos tardíos y viceversa.⁵

La toxicidad aguda, aunque conlleva un mayor riesgo de compromiso vital, suele resolverse sin dejar secuelas clínicas identificables, mientras que la tardía puede dejar un daño irrecuperable. Los efectos agudos son consecuencia de un proceso inflamatorio derivado de la depleción de células progenitoras de tejidos de crecimiento rápido, como la piel y las mucosas. Son transitorios y recuperables por la capacidad de reparación que tiene el tejido sano. Los crónicos son el resultado de un proceso de transformación tisular derivado de la depleción de células de crecimiento lento como el músculo, tejido nervioso. Estos efectos, no son recuperables y son permanentes, constituyendo el factor limitante más importante de la radioterapia clínica.¹⁰

Las complicaciones tardías se pueden dividir en dos categorías: las que se producen como consecuencia de efectos agudos prolongados y los verdaderos efectos tardíos.

La radiación también puede producir toxicidad sub aguda en forma de neumonitis radiogena o de enfermedad hepática. Se producen típicamente entre las dos semanas y los tres meses de finalizar la radioterapia.^{5,10}

2.4.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA TOXICIDAD PRODUCIDA POR LA RADIOTERAPIA

La radiación afecta tanto a las células como a las estructuras de soporte que componen los tejidos. En la célula producirá una alteración de su material genético, que causara

la muerte inmediata en aquellos que estén en división o retardada en las que estén quiescentes. También dañara sus componentes estructurales como la membrana plasmática, que ocasionara fenómenos de edema y conducirá a sus apoptosis. En el espacio extracelular la inflamación y destrucción de los diversos tipos de fibras darán lugar al desarrollo de la fibrosis.^{6,7,10}

El efecto biológico de la radioterapia sobre los diferentes tejidos dependerá de su capacidad de recambio, es decir de su cinética celular. Los tejidos que requieren una renovación continua y que están en proliferación permanente serán los que sufran con mayor intensidad los efectos inmediatos de la radiación, es decir, los fenómenos de toxicidad aguda. Existe un balance entre el rímo de destrucción y el de producción celular del que depende el año tisular ocasionado. Este balance se ve influenciado por la dosis de radiación recibida, por su fraccionamiento y por el intervalo de tiempo en el que se ha administrado.^{6,7,10}

2.5 TECNOLOGIA AVANZADA EN RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia convencional con planificación bidimensional (2D) utiliza disposiciones de haz simples, a menudo con campos opuestos anterior y posterior, para tratar tumores. Esta técnica de tratamiento es rápida de configurar y tiene bajas tasas de efectos secundarios para áreas tratadas con esquemas de ciclo corto como 8 Gy en una sola fracción. Sin embargo, el tratamiento con campos abiertos expone grandes cantidades de tejido, incluidos los tejidos normales, a altas dosis de radioterapia. La planificación tridimensional (3D) con simulación con tomografía permite disposiciones de haz más complejas, lo que aumenta la conformidad de la región de radiación de dosis alta mientras potencialmente extiende las áreas de radiación de dosis baja en un intento por reducir la toxicidad del tratamiento. Si el tratamiento es más complejo se utiliza la modulación de haces de radioterapia (radioterapia de intensidad modulada, denominada IMRT) o radioterapia de arco, lo que permite una conformidad aún mayor de las regiones de dosis altas, incluidas formas irregulares para evitar estructuras normales. Lo que hace que disminuya dosis mayores a órganos de riesgo y esto ayuda a disminuir efectos tóxicos secundarios. El potencial para una mayor conformidad de la dosis de cada una de las técnicas utilizadas se ofrece ventajas dosimétricas potenciales para la radioterapia, además que se puede administrar altas dosis de irradiación al volumen objetivo con dosis más limitadas a la estructuras normales circundantes, lo que permite el control local de tumor y el alivio sintomático con efectos secundarios mínimos.¹¹

2.6 RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia (RT) es una de las opciones de tratamiento fundamentales en el tratamiento paliativo de la enfermedad sintomática por cáncer avanzado. Cuando la supervivencia es corta, la RT paliativa puede tener un beneficio clínico.¹²

El tratamiento con radioterapia paliativa sigue teniendo un papel muy importante dentro del tratamiento multidisciplinar de los cuidados continuos y de los tratamientos paliativos del enfermo oncológico. Dado el número e infinitas combinaciones de situaciones, enfermedades y localizaciones anatómicas, cada plan de radioterapia debe de personalizarse en cada paciente. Es importante que los médicos al cuidado de estos pacientes, se den cuenta de que la paliación con agentes físicos (radiaciones ionizantes) es una alternativa o complemento de otras terapias, médica / quirúrgica. La mayoría de pacientes oncológicos terminales pueden mantener una calidad de vida si se combina una radioterapia bien diseñada y un manejo eficaz de los fármacos analgésicos. Por último indicar que todos los tratamientos radioterápicos paliativos, se benefician en su mayoría del hipofraccionamiento (pocas sesiones), y que aunque el centro se encuentre muy alejado del domicilio del paciente esté alejado, hay indicaciones claras en la literatura científica, de que los enfermos no debieran ser privados de los beneficios de los tratamientos radioterápicos paliativos.^{4,12}

La radioterapia paliativa tiene un importante lugar en el tratamiento de los síntomas relacionados con los tumores. Uno de los síntomas más temidos, secundarios a cualquier tumor, es el dolor. Aproximadamente el 75 % de todos los pacientes oncológicos necesitará tratamiento para el dolor oncológico. Con el arsenal terapéutico actual (medicamentoso y técnico), la mayoría de los pacientes que experimenta dolor por su cáncer puede recibir un tratamiento adecuado. La radioterapia se utiliza con éxito en el tratamiento de una amplia gama de síndromes dolorosos ocasionados por el tumor primario o por las lesiones metastásicas. También se ha mostrado eficaz en el control de otros síntomas relacionados con el cáncer como, hemorragias, disfagia u obstrucción de vías respiratorias. La radioterapia paliativa puede administrarse al igual que la curativa o radical, mediante radioterapia externa, braquiterapia o radionúclidos sistémicos (metabólica). La elección de la técnica depende de las características de cada caso y de las necesidades del paciente. La dosis total y la duración del tratamiento está amparado por guías clínicas, buscando la optimización de la respuesta clínica-sintomática en el menor tiempo posible (número de días de administración de las sesiones). Otra variable son los tamaños del campo de radiación, debiendo diseñarse para poder estos campos emparejarse con posteriores tratamientos radioterápicos paliativos, como por ejemplo

lesiones metastásicas de columna, donde tumores como los de próstata o mama progresan en muchas ocasiones de forma lenta y a distintos niveles y en distintos momentos a lo largo de la columna vertebral, y que precisan de más de una radiación y el límite de la misma lo establece.⁴

En la radioterapia externa curativa el tratamiento suele durar entre 6 a 8 semanas (30-35 fracciones), buscando un alto control tumoral, con la menor toxicidad tardía posible de los tejidos sanos (límites de dosis). Si la misma dosis total o dosis equivalente, la depositamos en menor tiempo (hipofraccionamiento), conseguiremos controlar más rápidamente el tumor y su sintomatología, pero exponemos a los tejidos sanos a una toxicidad tardía adversa (más de 3-6 meses) probablemente intolerables a largo plazo (límite de dosis en órganos de riesgo, por ej. la médula).⁴

Pero si la expectativa de vida del enfermo es inferior a 6 meses, es aceptable el uso de fracciones más grandes con un acortamiento del tiempo total del tratamiento (hipofraccionamiento), a costa de aumentar el riesgo de aparición de efectos tardíos a largo plazo (límites de dosis), situación no frecuente en clínica, si como hemos mencionado, la expectativa de vida es menor de 6 meses. Por ello, cada caso debe llevar su indicación de y su planificación y dosimetría de su tratamiento paliativo, pudiendo variar normalmente entre 20 sesiones con 4 semanas de tratamiento, a una única sesión de un día.⁴

2.7 EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER AVANZADO

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.¹³

Edad avanzada es el factor de riesgo más importante de cáncer en general y para muchos tipos individuales de cáncer. la edad media de un diagnóstico de cáncer es de 66 años. Esto quiere decir que la mitad de los casos de cáncer ocurren en la gente abajo de esta edad y la otra mitad arriba de esta edad. Una cuarta parte de los casos nuevos de cáncer es diagnosticada en personas de 65 a 74 años.¹⁴

Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. En el INCAN se registraron 3,167 casos con neoplasia maligna, de los

cuales 2,190 fue en el sexo femenino (69.2%) y 977 en el sexo masculino (30.8%). El 24.5% de los pacientes se presentó en etapas avanzadas III y IV de la enfermedad. El 20% de los pacientes recibió tratamiento paliativo por enfermedad avanzada.¹

El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer¹⁵

Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos¹⁶

La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%.¹³

2.8 ESCALAS DE ESTADO FUNCIONAL (O PERFORMANCE STATUS) EN CÁNCER

El estado funcional o performance status (PS) de un paciente se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado 1. El PS se utiliza como complemento de la información médica para caracterizar el impacto de una enfermedad en el nivel de independencia de un paciente 2. En pacientes con cáncer, caracterizar el PS es importante porque entrega información sobre pronóstico de sobrevida 3, ayuda a tomar decisiones sobre usos y riesgos de terapias 4, y contribuye a definir el nivel de asistencia que un paciente necesita 5. El PS es además un componente de la calidad de vida. Es importante destacar que el rol del PS como factor pronóstico es más relevante en pacientes con cáncer avanzado que con cáncer inicial. De hecho, la clasificación Tumor-NóduloMetástasis (TNM) intenta identificar categorías de pacientes que se traten de manera similar y que tengan sobrevidas equiparables. La evaluación de la funcionalidad como factor pronóstico cobra especial relevancia cuando los pacientes presentan cáncer en etapa avanzada.^{17,18}

2.8.1 Escala de estado funcional de Karnofsky

El índice de Karnofsky (IK), se utilizó por primera vez en 1948 para valorar el estado funcional de pacientes oncológicos tratados con quimioterapia. Desde entonces este índice funcional ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos mostrando buena correlación con otras medidas funcionales y del bienestar. Entre sus aplicaciones contrastadas podemos citar, el establecer criterios de conveniencia para llevar a cabo distintos tratamientos en pacientes con cáncer, medir de forma global el estado funcional en pacientes oncológicos⁵, predecir la evolución y supervivencia en dichos pacientes, valorar el pronóstico y riesgo en pacientes geriátricos, y como indicador de calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado.^{17,19}

Esta escala evalúa diferentes dimensiones de un individuo como nivel de actividad, capacidad de trabajo, nivel de cuidados requeridos, gravedad y progresión de la enfermedad y necesidad de hospitalización. Esta escala va de 100 (salud normal) a 0 (muerte), descendiendo en valores de 10 en 10 (Tabla 1).¹⁷

Definición	%	Criterio
Capaz de realizar actividad normal y de trabajar. No requiere cuidados especiales	100	Normal, no hay molestias. No hay evidencia de enfermedad
	90	Capaz de realizar actividad normal. Signos y síntomas menores de enfermedad
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas de enfermedad
Incapaz de trabajar. Capaz de vivir en casa y de satisfacer la mayoría de las necesidades personales. Requiere una cantidad variable de asistencia	70	Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o de realizar trabajo activo
	60	Requiere de asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades
	50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
Incapaz de cuidarse por sí mismo. Requiere cuidados institucionales u hospitalarios. La enfermedad puede estar progresando rápido	40	Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia
	30	Gravemente discapacitado. Hospitalización está indicada aunque muerte no se ve inminente
	20	Muy enfermo, hospitalización es necesaria. Tratamientos de soporte activo son necesarios
	10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
	0	Fallecido

2.9 EVALUACION DEL DOLOR

El dolor, según la International Asociación for the Study of Pain (IASP), se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. Se trata en todo caso de un concepto subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele.²⁰

Dentro de la complejidad que comporta el dolor tanto desde el punto de vista clínico-asistencial como social, destaca el hecho de tener que valorar su impacto y repercusión para su posterior calificación, aspectos estos que se engloban dentro de un marco pericial en el que se tienen en consideración conjuntamente aspectos médicos y sociales, que lleva a un proceso en el que se relacionan las limitaciones que implica una enfermedad.²¹

El dolor suele ser una causa de queja en los pacientes con cáncer avanzado. La intensidad del dolor, la discapacidad relacionada con el dolor, la duración del dolor y el afecto del dolor son los aspectos que definen el dolor y sus efectos. Para cada uno de estos aspectos, existen diferentes instrumentos de evaluación. Hay varios aspectos que definen el dolor y sus efectos: la severidad del dolor, cronicidad, experiencia de dolor.²²

2.9.1 INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

2.9.1.1 Escala visual analógica

La Escala Visual Analógica (EVA) consiste en una línea recta con los puntos finales que definen límites extremos como “ningún dolor en absoluto” y “dolor tan intenso como podría ser”. Se le pide al paciente que marque su nivel de dolor en la línea entre los dos puntos finales. La distancia entre “ningún dolor en absoluto” y la marca define el dolor del sujeto. Esta herramienta fue utilizada por primera vez en psicología por Freyd en 1923. Si a la EVA se le añaden términos descriptivos como “leve”, “moderado”, “severo” o una escala numérica, se habla de una Escala de Calificación Gráfica.^{23,24}

Las ventajas y desventajas de la medición del dolor-afecto por EVA son similares a la evaluación de la intensidad del dolor. Los términos que definen los puntos finales de la escala pueden ser, por ejemplo, “nada mal” y la “sensación más desagradable posible”. En varias investigaciones, la EVA para evaluar el afecto del dolor ha demostrado ser válida y sensible a los efectos del tratamiento y tener cualidades de escalas de relación.²⁵

Hoy en día, se acepta que la percepción del dolor está influenciada por muchos más parámetros que solo la intensidad del dolor. Se ha descubierto que diferentes estrategias de afrontamiento influyen de forma significativa en el desarrollo y la percepción del dolor, ya sea directa o indirectamente.²⁶

2.10 EVALUACION DE TOXICIDAD EN RADIOTERAPIA

Atribuir cualquier síntoma o signo que aparezca durante la radioterapia a toxicidad radio inducida es una afirmación gratuita. Las radiaciones presentan unos efectos secundarios que siempre estarán en relación con el volumen irradiado. Así será imposible que se presente toxicidad más allá de los campos de irradiación. También estará en relación con la dosis recibida y su fraccionamiento, de tratamientos

concomitantes (cirugía o quimioterapia) y de la susceptibilidad individual. Según el momento de aparición esta toxicidad se divide en aguda y crónica.²⁷

La toxicidad aguda aparece durante la radioterapia, entre la primera y segunda semana del inicio del tratamiento y normalmente desaparece a las dos o tres semanas de finalizado éste. Se observa normalmente en aquellos tejidos con alto recambio celular (piel y anexos, mucosa digestiva y genital, médula ósea, etc).²⁸

2.10.1 EFECTOS SECUNDARIOS CUTANEOOS

2.10.1.1 Alopecia

Se produce por la afectación de las células del folículo piloso. Sólo se afecta el área radiada de manera total o parcial y es irreversible por encima de los 50Gy. Con dosis menores, el pelo puede reaparecer tras el tratamiento, ocasionalmente de textura y color diferente al original.²⁷

2.10.1.2 Dermatitis Aguda

La dermatitis es el efecto mas frecuencia de la radioterapia externa, ya que las radiaciones atraviesan la piel. Es más importante en los tumores de mama, pulmón y cabeza y cuello. El eritema inicial puede aparecer en las primeras veinticuatro horas y alcanza un máximo a partir de los 20-40 Gy entre la segunda y cuarta semana de tratamiento (10). Se produce prurito por obliteración de las glándulas sebáceas, existe una depleción de células proliferativas basales lo que ocasiona una descamación seca. La dermatitis puede mantenerse en estos cambios o bien evolucionar a un siguiente estado con dolor y edema, continuar su evolución a dermatitis húmeda con vesículas o ampollas o incluso a ulceraciones, hemorragias y necrosis que exijan la suspensión temporal de la radioterapia.^{29,30}

2.10.1.3 Dermatitis crónica

Ocurre tras un periodo de latencia que puede oscilar entre los dos y diez años: la piel se vuelve delgada y vulnerable, con telangiectasias, hiper o hipopigmentación, la proliferación del tejido conectivo conduce a la fibrosis actínica, pequeños traumatismos provocan ulceraciones de difícil cicatrización.³¹

2.10.2 EFECTOS SECUNDARIOS ORALES

2.10.2.1 Mucositis

Es la inflamación de la mucosa oral como consecuencia de la depleción del epitelio basal producida por la radiación. Suele complicarse con sobre infección por cándidas y normalmentecede a las seis u ocho semanas de terminar el tratamiento. Las zonas habitualmente más comprometidas son el suelo de la boca, la cara ventral de la lengua, el labio y el paladar blando.³²

Las lesiones van desde el eritema, reacción pseudomembranosa, confluencia de las membranas, ulceración a la necrosis.²⁹

El 60-90% de los pacientes irradiados en cabeza y cuello desarrollan una mucositis grave, que en ocasiones obliga a suspender o discontinuar el tratamiento. El paciente puede presentar dolor, quemazón, dificultad para deglutar, sequedad de boca.^{29,32,33,34}

2.10.2.2 Xerostomía

Las glándulas salivales son muy sensibles a la irradiación en su aspecto funcional ya durante la primera semana se produce una disminución del flujo de aproximadamente el 50%, que irá disminuyendo con la continuación del tratamiento. La saliva se vuelve densa, pegajosa y viscosa. La xerostomía quedara como secuela irreversible al tratamiento con radioterapia, si bien la mejoría que los pacientes pueden experimentar transcurrido un año, se atribuye a la reparación de las glándulas menos irradiadas, aunque también es posible el efecto de acostumbramiento. La hiposalia favorece también la sobreinfección, sobre todo por candidas y el aumento de la frecuencia de caries. La depleción de las papilas gustativas, va a ocasionar cambios en el sentido del gusto.^{31,35}

2.10.2.3 Osteo-radionecrosis mandibular

Es una infrecuente complicación oral tardía que suele presentarse como dolor, hipostesia o anestesia, fistulas o infección y pueden causar fractura patológica. Se confirmará el diagnóstico mediante técnicas de imagen.²⁷

2.10.3 EFECTOS SECUNDARIOS DIGESTIVOS

2.10.3.1 Enteritis aguda

La enteritis aguda es la manifestación de la necrosis de las células de las criptas que conlleva dilatación de éstas y atrofia de las vellosidades. A los pocos días de iniciada la irradiación del abdomen, pelvis o recto, puede aparecer diarrea, anorexia, borborigmo, dolor cólico abdominal o tenesmo, pueden aparecer también proctitis, estreñimiento o rectorragias. Se altera la absorción intestinal produciéndose malabsorción de grasas, lactosa, sales biliares y vitamina B12. Suele autolimitarse en un máximo de ocho semanas tras la irradiación si bien habitualmente lo hace a las dos o tres semanas.^{36,37}

2.10.3.2 Enteritis crónica

Se presenta habitualmente transcurrido un año de la irradiación, pero pueden aparecer en cualquier momento de la vida del paciente, aparecen cambios como perdida y fibrosis de las vellosidades, ulceraciones, atrofia del tejido linfático, daño severo de la submucosa, hialinización de arteriolas y pequeñas arterias, distorsión y fibrosis de la muscularis. Por técnicas de imagen podremos apreciar adelgazamiento submucoso, estenosis y adherencias. Cursa con dolor cólico abdominal, diarrea sanguinolenta, tenesmo, estatorrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos y menos frecuentemente con obstrucción intestinal, fistulas y perforación.³⁸

2.10.3.3 Vómitos

Su etiopatogenia no está del todo establecida, interviene la liberación de sustancias como la serotonina de las células enterocromafines del tubo digestivo, sobre todo en la irradiación de la parte superior del abdomen o neurotransmisores como la dopamina y catecolaminas en la irradiación craneal. Suelen aparecer entre las seis y ocho horas tras la irradiación, si bien la sensación nauseosa puede comenzar en las primeras dos horas.²⁷

2.10.4 EFECTOS SECUNDARIOS GENITOURINARIOS

2.10.4.1 Cistitis

Se produce por la afectación del epitelio vesical en la irradiación pélvica, llegando a afectar hasta al 37% de los pacientes irradiados por adenocarcinoma de próstata. La cistitis hemorragia suele aparecer tras más de tres años de terminada la radioterapia,

cursa con diversos grados de severidad y su tratamiento puede incluir diversas terapias.^{39,40}

2.10.5 EVOLUCIÓN DE LAS ESCALAS DE TOXICIDAD

Los efectos de la irradiación se describieron por primera vez entre 1890 y 1900; desde entonces las definiciones y, sobre todo las escalas se han modificado de forma considerable. El primer intento de estandarizar los criterios de evaluación se realizó en la década de 1980. La RTOG desarrolló la “Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria” para los efectos agudos relacionados con la radioterapia⁵. Para los efectos crónicos se introdujo, como un apéndice, la escala del RTOG/EORTC de 1984. La clasificación de la severidad, consta de 5 grados: G⁰ 0 = ausencia de toxicidad G⁰ 1 = toxicidad leve G⁰ 2 = toxicidad moderada G⁰ 3 = toxicidad severa e indeseable G⁰ 4 = toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante G⁰ 5 = muerte tóxica.⁴¹

Ser requieren periodos prolongados de observación para evaluar los efectos de la radioterapia sola o combinada con resección quirúrgica, fármacos citotóxicos y hormonas. Los efectos tardíos de las radiaciones en los tejidos normales pueden aumentar con el tiempo y es concebible que las intervenciones reduzcan el riesgo o la gravedad de estos efectos. Son deseables predictores tempranos y medidas de gravedad mas cuantitativas.⁴²

2.11 RADIOTERAPIA ANTIÁLGICA: PRINCIPIOS Y FUNDAMENTOS

La radioterapia es la piedra angular del tratamiento. Las dosis bajas administradas en una sola sesión son seguras y efectivas, y reducen la angustia y los inconvenientes asociados con la sesión repetida.^{43,44}

La radioterapia también es efectiva para tratar el dolor causado por los tumores de tejidos blandos, aunque solo un número limitado de estudios ha investigado su eficacia para aliviar el dolor causado por tumores de tejidos blandos.

La contracción tumoral y la inhibición de la liberación de mediadores químicos del dolor parecen ser los principales mecanismos por los que actúa la radioterapia. La rápida aparición del alivio del dolor, en cuestión de días, se atribuye a la disminución de varios mediadores químicos del dolor, mientras que la contracción del tumor y la recalcificación de las lesiones óseas cuando estas están afectadas contribuyen a su efecto duradero.⁴⁴

2.12 MECANISMO DE ACCION DE LA RADIOTERAPIA EN LA HEMORRAGIA

Las funciones respectivas de las células endoteliales y las células tumorales en la respuesta tisular global a la radioterapia siguen siendo controvertidas. En modelos de ratones, Paris et al.²⁰ mostraron que una sola gran dosis de radiación administrada a la mucosa gastrointestinal de ratón dañó preferentemente las células endoteliales de la microvasculatura intestinal que se encuentran en una aposición cercana a las células epiteliales que recubren el intestino. El trabajo previo mostró que la irradiación de las células endoteliales microvasculares resultó en la generación de ceramida, un compuesto que facilita la apoptosis de las células endoteliales.^{45,46,47}

El endotelio, un tejido que forma una sola capa de células que recubre varios órganos y cavidades del cuerpo, especialmente el corazón y la sangre, así como los vasos linfáticos, juega un papel complejo en la biología vascular. Contribuye a aspectos clave de la homeostasis vascular y también está involucrado en procesos fisiopatológicos, como trombosis, inflamación e hipertensión.⁴⁸

El endotelio es una capa única de células que recubre el interior del sistema vascular. En estudios realizados se encontró que las células endoteliales. Es un sistema de altamente activo que constantemente detecta y responde a los cambios del entorno extracelular para mantener una función normal del sistema vascular. Estas células endoteliales producen cantidades reducidas de óxido nítrico, una molécula esencial en la regulación de numerosos procesos entre ellos, la contracción vascular. Además se ha demostrado que las células expuestas tienen un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que pueden dañar el ADN y las proteínas.^{48,49}

En general la permeabilidad vascular y flujo sanguíneo tiende a incrementarse en las primeras fases de la respuesta, para ser seguida después de varios meses por degeneración de las células endoteliales, engrosamiento de la membrana basal, y esclerosis gradual. Cambios tardíos en los vasos sanguíneos incluyen típicamente proliferación endotelial focal, engrosamiento de la pared, estrechamiento de la luz y reducción del flujo sanguíneo.⁵⁰

El efecto inducido por la radiación en las células endoteliales se debe a la apoptosis. Estas células se consideran muy radiosensibles. Sin embargo, *in vivo*, la membrana basal podría desempeñar un papel protector. Los primeros efectos se caracterizan por edema y podría desempeñar un papel protector. Los primeros efectos se caracterizan por edema y desprendimiento de las células endoteliales. Los efectos tardíos se deben a la proliferación de células musculares endoteliales y lisas. Una hipótesis es la

producción de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) por las células endoteliales. La fibrosis perivasculares puede ocurrir debido a la producción de TGF-beta por las células endoteliales y/o macrófagos.⁵¹

Las células endoteliales pueden representar los objetivos principales para la radiación y que la muerte de las células madres epiteliales puede ser un evento secundario que depende de la muerte de las células endoteliales. De manera análoga, se ha especulado que la muerte de las células tumorales en respuesta a la radioterapia puede representar un evento secundario después de la muerte de las células endoteliales, de las cuales las células tumorales dependen en última instancia^{46,47,52,53}

2.13 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN EL DOLOR

Dos tercios de los pacientes con cáncer metastásico experimentan dolor. La radioterapia es el tratamiento oncológico más efectivo del dolor por cáncer. La radioterapia también es efectiva para tratar el dolor causado por los tumores de tejidos blandos, aunque solo un número limitado de estudios ha investigado su eficacia para aliviar el dolor causado por los tumores de tejidos blandos. El mecanismo detrás del efecto analgésico de la radioterapia se entiende de manera incompleta. No existe una correlación directa entre la efectividad de la radioterapia y la radiosensibilidad del tumor o la dosis administrada. La contracción tumoral y la inhibición de la liberación de mediadores químicos del dolor parecen ser los principales mecanismos por los cuales actúa la radioterapia. El inicio rápido del alivio del dolor, en cuestión de días, se atribuye a la disminución de varios mediadores químicos del dolor.^{46,47}

Es una de las complicaciones más difíciles de tratar, como consecuencia de una neoplasia pélvica. Se denomina también denominado síndrome de dolor pélvico. Si un tumor extendido localmente o recurrente invade el plexo sacro, los pacientes pueden sufrir síndromes dolorosos intratables. Cuando esto sucede, sólo unos pocos pacientes tienen una enfermedad resecable quirúrgicamente. Es frecuente, en las recidivas pélvicas de tumores rectales, siendo la radioterapia una alternativa paliativa en los que no recibieron radioterapia como parte del tratamiento curativo. La duración de la respuesta sintomática con radioterapia, en los síndromes de dolor pélvico relacionados con tumores oscila entre los 3 y 6 meses. Muchos pacientes son tratados simultáneamente con radioterapia y quimioterapia, en un intento de mejorar las respuestas paliativas.^{4,53,54,55,56}

El alivio rápido del dolor (incluso después de 24 h), observado en algunos pacientes, indica una disminución de la actividad celular inflamatoria, así como la concentración

de mediadores químicos del dolor en el campo de radiación, que juegan un papel en el efecto analgésico de la radiación.⁵⁷

2.14 DOSIS PALIATIVAS DE RADIOTERAPIA

La radioterapia se emplea comúnmente para tratar los síntomas en pacientes con síntomas causados por cáncer. Además del tratamiento de una sola fracción para las metástasis ósea dolorosa, se ha sugerido que los cursos de fracciones cortas de haz externo pueden proporcionar un alivio equivalente al tratamiento de curso más prolongando en pacientes con mal pronóstico que tienen canceres primarios de pulmón, recto, vejiga, próstata, cabeza y cuello, mama, ginecológicos, etc. Durante los 40 años posteriores al descubrimiento de los rayos x, el tratamiento del cáncer con radiación generalmente se limitó a una dosis única o algunas fracciones grandes. Después de que los investigadores en la década de 1930 descubrieran que varias dosis más pequeñas administradas durante un período de semanas fueron más efectivas para controlar las neoplasias, la radioterapia de haz externo de fraccionamiento estándar evolucionó en programas de entre 1.8 a 2.0 Gy, administrados 5 días por semana durante 5 a 8 semanas, según la histología del tumor y las circunstancias clínicas. La mayoría de las estructuras en el cuerpo humano se dividen en tejidos de respuesta temprana o tardía, dependiendo de si tienen más probabilidades de manifestar daño por radiación en el momento del curso de tratamiento o meses o años después y el tamaño de fracción mayor se correlaciona con un mayor daño a tejidos de respuesta tardía.⁵⁸

En los pacientes con enfermedad avanzada a quienes se les brindara tratamiento paliativo no es necesario erradicar completamente los tumores para lograr el alivio de los síntomas, generalmente se recomienda un tratamiento corto que administre una dosis alta por fracción en el entorno paliativo. La dosis por fracción está relacionada con la toxicidad tardía pero muchos pacientes no vivirán lo suficiente como para estar en riesgo. Se han descrito varios esquemas de fraccionamiento hipofraccionado para la paliación de neoplasias malignas ginecológicas. Varían de 30 Gy en diez fracciones, a cursos más cortos de 3.7 Gy administrados dos veces al día en cuatro fracciones, a una sola dosis de 8 ó 10 Gy en una fracción. Muchos de estos regímenes de fraccionamiento pueden repetirse. La decisión sobre el régimen de fraccionamiento de la radiación se basa en una serie de factores diferentes que incluyen: características del tumor, resultados de imágenes, tratamiento previo con radiación y respuesta a dicho tratamiento, estado de rendimiento del paciente y

esperanza de vida, y terapia sistémica actual o futura. La preferencia del médico y la capacitación también juegan un papel en la toma de decisiones.⁵⁹

Los pacientes que son tratados por paliación de síntomas comúnmente tienen una supervivencia limitada, incomodidad física con el transporte y desdén emocional por los cursos de tratamiento prologados. Los cursos más cortos ejemplifican la atención al final de la vida con sentido común, especialmente porque la mayoría de los pacientes tratados por paliación de los síntomas no sobrevivirán para enfrentar el mayor riesgo de efectos secundarios a largo plazo asociado con los regímenes hipofraccionados.^{58,59}

La radioterapia administrada con intención paliativa representa el 50% de la carga de trabajo de cualquier departamento de radiación. Hasta un 14% de los pacientes con diagnóstico primario y 75% de los pacientes que tienen recurrencias o metástasis reciben tratamiento solamente de forma paliativa.^{58,59}

Para tratamiento paliativo de cabeza y cuello se han descrito múltiples esquemas de tratamiento hipofraccionado, ya que estos pacientes cuando presentan enfermedad avanzada no son elegibles para tratamiento curativo y representan una cohorte desafiante de pacientes para manejar dada la complejidad y severidad de sus síntomas de presentación. Se informan dosis de 30-32 Gy en 5-8 fracciones, 24 Gy en 3 fracciones, 20-25 gy en 5 fracciones, 30 Gy en 10 fracciones, 40-50 en 16 fracciones, 1480 cGy en 4 fracciones repetidas cada mes hasta completar una dosis de 4400 cGy. Un régimen de radiación paliativa ideal debería de aliviar los síntomas secundarios al cáncer con una toxicidad mínima del tratamiento en efectos secundarios al tiempo que mejora la calidad de vida del paciente^{60,61}

2.15 RADIOTERAPIA PALIATIVA VERSUS CURATIVA

La radioterapia paliativa difiere de la radioterapia curativa en términos de intención de tratamiento y entrega. Para los pacientes que reciben radioterapia curativa, se necesitan dosis efectivas más altas y cursos de tratamiento más largos para lograr los resultados anticipados. Los esquemas prolongados de fraccionamiento de dosis permiten administrar una dosis total más alta de radiación al tumor al tiempo que reducen la dosis por fracción. Esto proporciona tiempo normal a los tejidos para reparar entre fracciones y minimiza el riesgo de toxicidad tardía. Muchos estudios han demostrado un beneficio clínico significativo con regímenes fuertemente hipofraccionados e incluso de fracción única para huesos, pulmones y tumores

sangrantes.¹⁻³ Los efectos paliativos a corto plazo de la radioterapia hipofraccionada parecen ser equivalentes a ciclos de tratamiento más largos y el riesgo de toxicidad tardía es menos importante para pacientes con esperanza de vida limitada. Además, los regímenes únicos e hipofraccionados están asociados con una disminución de la carga y el costo del tratamiento.^{61,62,63,64}

2.16 RADIOTERAPIA PALIATIVA EN CANCER PELVICO Y GINECOLOGICO

Las malignidades pélvicas no controladas pueden causar síntomas significativos que incluyen dolor, sangrado, secreción e hidronefrosis. Se han realizado estudios donde se han utilizado fracciones de 10 Gy demostrándose que la radioterapia alivia en los tumores cervicales y endometriales avanzados controlando hasta el 60% los síntomas del sangrado y otros síntomas permaneciendo bajo control durante el resto de la vida útil del paciente.⁶⁵

Los pacientes con neoplasias ginecológicas o gastrointestinales pueden presentar grandes masas pélvicas asintomáticas y no ser candidatos para una terapia agresiva y curativa debido al sitio primario, las estructuras involucradas, los factores del paciente o la presencia de metástasis a distancia. Algunos pacientes no pueden o no quieren los regímenes de tratamiento diarios debido a la distancia o la logística que esto conlleva.⁶⁵

En la enfermedad ginecológica el sangrado vaginal es uno de los síntomas más comunes y angustiantes de esta localización en pacientes con enfermedad recurrente o avanzada, y es la razón más frecuente y el resultado informado en los ensayos que examinan la radioterapia pélvica paliativa. En los pacientes con cáncer de cérvix avanzado pueden presentar sangrado vaginal abundante que en algunos casos pueden requerir de transfusión y reemplazo de volumen intravascular. Puede estar indicado el empaque vaginal con ingreso hospitalario con inicio urgente del tratamiento.⁶⁵

El dolor pélvico es otro síntoma común en pacientes con neoplasias ginecológicas avanzadas. El dolor puede ser el resultado del tumor primario, adenopatía, metastásica que atrapan raíces nerviosas y troncos dentro de la pelvis o la extensión del tumor al hueso pélvico o la musculatura. Varios estudios han demostrado que la radioterapia es un medio eficaz para el alivio del dolor pélvico que puede ser secundario a la reducción del tamaño del tumor, o por mecanismos similares a los

observados con el alivio del dolor de las metástasis oseas para las lesiones que invaden el hueso.⁶⁵

En un estudio realizado para cáncer pélvico avanzado localizado principalmente en neoplasias ginecológicas, intestinales y de próstata, realizado por William J. Spanos, entre octubre de 1979 y junio de 1982 con 46 pacientes, utilizaron radioterapia hipofraccionada de dosis 1000 cGy asociado a Misonizadole, encontraron una respuesta a tratamiento favorable teniendo hasta el 14% de respuestas completas, 27% de respuestas parciales y 32% de los pacientes sin respuesta a tratamiento y globalmente respuesta al tratamiento de 41%. Además se reportó una toxicidad que consistió principalmente en neuropatía periférica transitoria de grado 1 y 2 de 1.4% y ototoxicidad grado 2 de 4%. Dentro de las toxicidades tardías reportadas fueron las gastrointestinales hasta grado 3 en 11% y grado 4 en 19%. La gravedad de las complicaciones también se correlacionó con la supervivencia y mostró un aumento progresivo de la incidencia con una supervivencia más prolongada. La duración promedio de supervivencia de los pacientes que lograron respuesta completa fue de 15 meses y solo 6 meses para aquellos que no lograron respuesta.^{58,65}

La radioterapia es la base del tratamiento en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado la cual puede ser con intención radical o paliativo. En un estado de enfermedad avanzado o que se encuentre enfermedad diseminada a nivel sistémico el tratamiento radical no es la primera opción de tratamiento y debe en este caso utilizar radiación paliativa. La hemorragia, el dolor y el flujo vaginal son los síntomas más comunes en pacientes con cáncer de cuello uterino que reciben paliación. En este sentido la radioterapia tiene como objetivo proporcionar alivio rápido de los síntomas y mejorar así la calidad de vida. Estudios anteriores han utilizado dosis únicas o múltiples de 10 Gy las cuales son mensuales. Este régimen fue bien tolerado y se observaron respuestas sobre el sangrado vaginal y el flujo adecuado después de 2 o 3 fracciones. Sin embargo la toxicidad está poco documentada por el tiempo de seguimiento de estos pacientes. Un estudio realizado en corea sobre radioterapia paliativa de corta duración para cáncer de cuello uterino, entre enero de 2002 y junio de 2012. En este estudio fueron reclutadas 19 pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado quienes presentaban sangrado vaginal, dolor pélvico y flujo vaginal. Para administrar 10 Gy de radiación en dosis única en 3 fracciones 1 mensual, utilizando una técnica de tratamiento planificada con tomografía (técnica 3D), encontraron en un tiempo de seguimiento medio de 12.2 meses cese del sangrado vaginal en el 93.8%, alivio de dolor en 66.7%. La toxicidad aguda inducida por el tratamiento se presentó en el 5.9% que resolvió después de tratamiento médico.

Durante el tiempo de seguimiento no se observaron complicaciones tardías graves. A pesar de ser un estudio con pocos pacientes concluyeron que el tratamiento hipofraccionado revelo resultados clínicos satisfactorios no sólo en la paliación sino también en la baja toxicidad relacionada con el tratamiento.⁶⁶

En un estudio realizado en el Tata Memorial Hospital (TMH) de Mumbai en enero de 2000 a enero de 2004, con 100 pacientes quienes presentaron cáncer de cérvix estadio avanzado distribuidos en 68% en etapa FIGO IIIB, 12% estadio IVA y 14% con enfermedad etapa IVB. De estos pacientes la mayoría presento sangrado vagina, seguido por flujo y dolor pélvico. En este estudio consistió en entrega de 10Gy como fracción única por 3 fracciones 1 fracción entregada cada mes. Aunque todos los pacientes recibieron la primera fracción de la radiación, solo 61 pacientes recibió la segunda y 33 la tercera fracción. Los resultados obtenidos en general en términos de control de la hemorragia dolor y flujo fueron de 100%, 49% y 33% respectivamente, con una supervivencia de 7 meses. En este estudio se concluyo que la severidad de las complicaciones aumenta con una supervivencia más prolongada. Fue 18% en menos de seis meses después del tratamiento y el 40% en 6 a 12 meses. Aunque se han reportado toxicidades tardías significativamente mayor entre los pacientes con mas de un año de supervivencia. La radioterapia pélvica paliativa administrada mensualmente tuvo un control satisfactorio en el control de los síntomas en pacientes con carcinoma de cérvix localmente avanzado con complicaciones aceptables.³

En un estudio de irradiación de megavoltaje de la pelvis con una dosis única de 1000 Rad paliativo en cáncer ginecológico avanzado realizado en el Hospital M.D. Anderson. Estudio realizado entre los años 1954-1975 en 111 pacientes con canceres muy avanzados a nivel uterino, ovárico, endometrio, vagina y cúpula vaginal. Los pacientes tratados presentaron al momento del estudio, sangrado vaginal, flujo mal oliente, asociado a pérdida de apetito y peso, además de dolor pélvico que fue el síntoma más angustiante. Las respuestas de los síntomas fueron relacionadas al número de fracción recibida. En relación a la regresión del tumor, los pacientes que recibió 1 fracción hubo una regresión del tumor del 1%, en los pacientes que recibió 2 fracciones respondieron en el 60% y aquellos pacientes que lograron completar el tratamiento con las 3 fracciones respondió hasta un 50%. A todos los pacientes se les realizó un seguimiento mínimo de 6 meses. Las reacciones y complicaciones de los tratamientos fue bien tolerado y la aparición de estas reacciones fue mínima y controlada fácilmente. Las complicaciones suelen aparecer entre los 6 a 18 meses después de la radiación. Para la mayoría de los pacientes en este estudio, los tiempos

de seguimiento fueron limitados por su supervivencia corta, por lo que no se observan complicaciones tardías en estos pacientes.^{67,2}

En general, la tasa de toxicidad tardía en las series que utilizaron 10 Gy en 1 fracción, fue de 6 a 12%, ocurriendo 9 a 10 meses después del tratamiento. Es difícil evaluar la tasa real de complicaciones tardías de estas fracciones de 10 Gy. Todas las series fueron retrospectiva, no todas informaron la tasa de complicaciones, el seguimiento fue incompleto, la supervivencia limitada y las complicaciones como la formación de fistulas puede ser difíciles de distinguir de la progresión de la enfermedad.⁵⁹

2.17 RADIOTERAPIA PALIATIVA EN CABEZA Y CUELLO

Mundialmente se estima en aproximadamente 650.000 nuevos casos de cáncer escamoso de cabeza y cuello diagnosticados, y 300.000 muertes por esta condición cada año, observándose una incidencia elevada en la India, Australia, Francia, Brasil y Sudáfrica. En el momento del diagnóstico aproximadamente el 60% de los pacientes presenta enfermedad avanzada. Durante muchos años la radioterapia externa ha sido el tratamiento de elección para la enfermedad no resecable, lo que resulta en tasas de supervivencia de 5 años por debajo de 20 %.⁶⁰

Los pacientes con cáncer forman parte de una población en la que los síntomas son numerosos e intensos y se presentan en una etapa localmente avanzada que causa síntomas en el sitio local, lo que puede explicar por qué el tratamiento de un síntoma no necesariamente mejora la calidad de vida. La vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en etapa terminal (HNCa) se enreda en numerosos síntomas físicos y psicológicos. Estudios anteriores han encontrado que el dolor está comúnmente presente en el momento del diagnóstico hasta en 50-85%, ocurre en todos los pacientes tratados por cáncer de orofaringe.⁶⁸

Y se considera que el dolor está influenciado por consideraciones emocionales, sociales, étnicas, ambientales y financieras. La ansiedad, el miedo y la depresión aumentan la experiencia de dolor. El paciente con cáncer oral y maxilofacial y las complicaciones del tratamiento es especialmente único porque la imagen corporal puede verse significativamente afectada. El dolor, ya sea relacionado o no relacionado con el cáncer, a menudo produce temor a la progresión de la enfermedad, lo que puede aumentar la experiencia del dolor. El dolor precede al diagnóstico en una media de tiempo de 3.6 meses. Se encuentran síntomas musculoesqueléticos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La etiología de la disfunción incluye efectos

directos del tumor en los músculos que pueden limitar el movimiento mandibular, la destrucción osea y la fractura. Otros de los síntomas que pueden presentarse en esta región es la disfagia en 30-55%, la obstrucción de las vías respiratorias, la herida fungosa y la sequedad de la mucosa son los problemas alarmantes en pacientes con HNCa.⁶⁹

Los cuidados paliativos para estos pacientes son completamente desafiante debido al impacto del tumor en las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal superior y otros mecanismos homeostáticos como el desequilibrio de electrolitos, fluidos, inflamaciones crónicas de la mucosa o infecciones debido a la inmunosupresión, la audición o la producción de voz, etc. . La provisión de un buen control del dolor y los síntomas y la atención psicosocial a menudo es difícil debido a problemas de comunicación, especialmente para pacientes con HNCa, como resultado de la traqueotomía u obstrucción de la vía aérea superior debido a un crecimiento tumoral progresivo¹⁰

Una proporción significativa de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado son incurables y tienen una esperanza de vida limitada. El tratamiento hipofraccionado es una modalidad eficaz para el alivio sostenido de los síntomas con buenas tasas de respuesta y una toxicidad aceptable. El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello comprende más del 25% de la carga general de cáncer en algunos de los países en desarrollo. Una gran mayoría de ellos se presentan en una etapa incurable avanzada que conlleva un mal pronóstico con pacientes que mueren de enfermedad locorregional no controlada. El cáncer de cabeza y cuello avanzado locorregional representa un desafío de tratamiento significativo debido a la proximidad del tumor a varios tejidos normales críticos, como la médula espinal, las glándulas salivales, la mandíbula, los nervios, vasos principales y órganos del habla, la deglución, audición y respiración. Los síntomas angustiantes comunes incluyen dolor, disfagia, odinofagia, otalgia, ronquera, tos y dificultad respiratoria. Existe poca literatura sobre regímenes paliativos para el control de los síntomas en cabeza y cuello incurable que impide la generación de guías y recomendaciones consensuadas. La radioterapia hipofraccionada es un enfoque que podría aplicarse en este subconjunto de pacientes dada la necesidad de equilibrar la paliación rápida y efectiva por un lado y limitar la toxicidad relacionada con el tratamiento por el otro.⁷⁰

En pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, existe una variación sustancial en los regímenes de tratamiento informados en la literatura, y no existe consenso sobre los programas más apropiados.⁷¹

El curso corto de radioterapia paliativa ha proporcionado un buen alivio sintomático y altas tasas de respuesta tumoral. La justificación del uso de un programa de radioterapia hipofraccionada es reducir el tiempo total de tratamiento, lo que permitirá completar el tratamiento antes de la repoblación acelerada y una dosis más alta por fracción proporciona un mejor control de la fracción hipoxica de tumores grandes. Además, el tiempo de la maquina será bien utilizado en los centros donde hay una carga de trabajo excesiva y también es beneficioso para los pacientes que vienen de lugares lejanos. El curso corto tiene el potencial de lograr una dosis razonablemente alta en el sitio del tumor y, por lo tanto, produce un buen alivio sintomático con una toxicidad mínima e pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.⁶⁸

Realizaron un estudio de una sola institución de radioterapia hipofraccionada paliativa para el cáncer avanzado de cabeza y cuello en el Departamento de Oncología Radioterápica, del Hospital Tata Memorial, Mumbai, India. Este estudio se realizó entre enero de 2000 y junio 2005 con 110 pacientes con cáncer de cabeza y cuello no nasofaríngeo avanzado, no resecable, no tratados previamente. Estos pacientes fueron tratados con 40 Gy en 16 fracciones como radioterapia paliativa con escalada de dosis selectiva en poco más del 25% de pacientes hasta 50 Gy en 20 fracciones. Se observó una mejoría sintomática significativa y sostenida (>75%). La supervivencia sin progresión de 1 año de toda la cohorte fue de 55-1%. Los pacientes que no fueron tratados murieron de la enfermedad en 3 a 6 meses.⁷⁰

En un estudio realizado en el Departamento de Oncología, del Hospital Universitario de Oncología, Dinamarca, utilizaron un régimen de radioterapia paliativa hipofraccionada extendida para carcinomas de cabeza y cuello en estadio avanzado. En este esquema se administraron 52-56 Gy en 13-14 fracciones 2 veces por semana de 2009 a 2014. se incluyeron 77 pacientes de los cuales el 755 logró completar el tratamiento previsto. La mediana de sobrevida global (SG) para toda la población fue de 5.4 meses, 1 año en 31% y 2 años en el 18% de los pacientes. Los pacientes experimentaron una respuesta locoregional completa en el 31%. Se observó mucositis grado III o IV en un 25%, y dermatitis aguda de grado III o IV en un 15%.⁷¹

2.18 RADIOTERAPIA PALIATIVA EN TORAX

La radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico no operable, ya tienen un tumor demasiado avanzado para la radioterapia radical. La personas elegibles para el tratamiento se pueden dividir en tres grupos: aquellas con buen estado funcional y tumor localizado, para quienes se

debe considerar el tratamiento radical; aquellos con un estado de bajo rendimiento, tumor o metástasico, para quienes solo son apropiadas las medidas paliativas simples; y un grupo medio que numéricamente, es la mayoría que tiene un buen estado funcional pero enfermedad localmente avanzada o metástasica. Los síntomas principales que se presentan en estos pacientes son tos, hemoptisis, dolor torácico y anorexia. A principios de la década de 1990 en pacientes con un estado funcional de bajo rendimiento se justificó claramente el uso de dosis únicas de 10Gy al demostrar la equivalencia de 17 Gy en 2 fracciones a 30 Gy en 10 fracciones.⁷²

El grupo de trabajo del consejo de investigación médica sobre el cáncer de pulmón realizó un estudio aleatorizado de 2 esquemas de fraccionamiento de radiación en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico inoperable con bajo rendimiento funcional. Fueron asignados 118 pacientes a recibir 1 fracción de radioterapia de 10 Gy y 117 pacientes a recibir 17 Gy en 2 fracciones de 8.5 Gy separadas por una semana. Al ingreso del estudio 95% de los pacientes elegibles presentaron tos, 47% hemoptisis, 59% dolor en el pecho 64% anorexia y 16% disfagia. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron comparables. En el grupo que recibió 10Gy el 55% de los pacientes mejoró en la anorexia y 72% mejoró en relación a la hemoptisis y el dolor de pecho. Dentro de las complicaciones presentadas en 1 fracción la disfagia se presentó en el 23% de los pacientes. Este grupo tuvo un seguimiento de 122 días.^{72,73}

En este estudio concluyeron que el régimen de fracción única (10 Gy) tiene la ventaja de que causa poca o ninguna disfagia, además que involucra una sola asistencia para el tratamiento y debe ser de gran valor en el tratamiento paliativo en pacientes con mal pronóstico.⁷³

2.19 RADIOTERAPIA PALIATIVA EN CANCER DE PIEL

La radioterapia paliativa en cáncer, mejora la calidad de vida del paciente aliviando los síntomas asociados con el cáncer, como el dolor, el sangrado y la ulceración. El tratamiento paliativo de pacientes con neoplasias malignas de la piel requiere la consideración de resultados cosméticos y psicosociales como medidas de calidad de vida. Existen tres formas más comunes de neoplasias malignas de la piel: carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma. El curso de la enfermedad y la sensibilidad a la radiación varían, lo que dicta el objetivo paliativo y la programación de la radioterapia paliativa.^{74,75}

El cáncer de piel es uno de los canceres más frecuentes, en el INCAN representa.¹²

La intervención temprana incluso puede ser curativa para pacientes con subtipos de carcinoma de células basales o de carcinoma de células escamosas que constituyen aproximadamente el 70-80% y el 20% de los tumores de los canceres de piel no melanoma. A pesar de los avances en los nuevos tratamientos para el melanoma, todavía representa el 70-90% de todas las muertes relacionadas con el cáncer de piel. Los cuidados paliativos, según lo definido por la Organización Mundial de la Salud, incluyen mejorar la calidad de vida del paciente y aliviar la angustia sintomática.^{75,76}

La radioterapia con intención paliativa está dirigida a mejorar la calidad de vida en lugar de tratar de curar a un paciente de su enfermedad avanzada. En particular, la radiación se puede usar para controlar el sangrado relacionado con el cáncer, el dolor, las ulceraciones que provocan, infecciones y la disfunción neurológica. La radioterapia paliativa puede recomendarse para pacientes que tienen un estado de bajo rendimiento, tumores inoperables y que, por lo demás son malos candidatos para un tratamiento más extenso. El tratamiento paliativo debe ser de corta duración para aquellos pacientes que tienen un mal pronóstico o que no pueden viajar para recibir múltiples tratamientos. Las altas tasas de control local también pueden aliviar las preocupaciones de los pacientes con respecto a la recurrencia de la enfermedad. Los efectos secundarios al tratamiento pueden manifestarse como fibrosis subdérmica, descamación, eritema, hipopigmentación, atrofia dérmica y telangiectasias⁷⁷

Los esquemas de fraccionamiento comunes incluyen de 3 a 10 fracciones con tamaños de dosis por fracción que varían de 7 a 10 Gy. Se informa que los resultados cosméticos con radioterapia de haz externo, basados en presencia de telangiectasias, cambio de pigmento y fibrosis, son generalmente satisfactorios, si no excelentes, en pacientes con enfermedad localizada > 90% con al menos un resultado satisfactorio. Los efectos secundarios se limitaron a menos del 10% de los pacientes (rango 3-9.6%) y se relacionaron principalmente con la telangiectasia, la pigmentación, la fibrosis y la ulceración en el campo de tratamiento. Los efectos secundarios se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con tumores más grandes > 5 cms o que recibieron dosis más altas por fracción, aunque las tasas de control local fueron similares entre los programas de fraccionamiento. Se han utilizado esquemas de fraccionamiento de 30 Gy en 6 fracciones, 35 Gy en 5 fracciones y 24 Gy en 3 fracciones.^{77,78,79,80}

La radioterapia paliativa puede recomendarse en función de los factores del paciente, estado de rendimiento bajo, deterioro cognitivo y/o factores tumorales (tamaño de la lesión, profundidad de la invasión y ubicación) que impiden el tratamiento radical con

radiación o cirugía. Un esquema de tratamiento de 8 Gy por fracción administrada en 3 sesiones semanales en una población con estado de rendimiento a menudo deficiente y dificultad para llegar a un centro de radioterapia ha sido utilizado en pacientes con cáncer de piel no melanoma. En un estudio de radioterapia paliativa en cáncer de piel no melanoma en un periodo de agosto de 2003 hasta diciembre de 2008 fue utilizado. Donde los resultados obtenidos fueron, que el 61.3% de los síntomas angustiantes fueron paliados y obtuvieron una tasa respuesta global del 58.1%. Las limitaciones de este estudio fue el poco seguimiento de los pacientes y el número de la población y no tener acceso a la fecha de muerte de los pacientes. Aunque en relación de respuesta completa fue hasta de un 44% de los pacientes en enfermedad no resecable y hasta del 82% en pacientes con enfermedad residual microscópica después de una resección quirúrgica. Dentro de los factores que se asociaron a respuestas completas en los pacientes evaluables, fueron la localización del tumor. Los tumores ubicados en la cara y el cuero cabelludo en comparación a lesiones que se encuentran en el oído o en extremidades.⁸⁰

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar la efectividad del tratamiento con radioterapia hipofraccionada en pacientes con cáncer localmente avanzado y/o metastásico tratados en el Instituto de Cancerología (INCAN) “Dr. Bernardo del Valle Samayoa”, en el periodo de junio de 2014 a marzo de 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Determinar las características sociodemográficas y estado funcional de los pacientes que recibieron terapia paliativa hipofraccionada

3.2.2 Identificar la sintomatología, por los cuales los pacientes requieren radioterapia paliativa

3.2.3 Determinar localización afectada y estirpe tumoral

3.2.4 Determinar el sistema afectado por toxicidad aguda relacionada al uso de radioterapia paliativa hipofraccionada.

3.2.5 Establecer el porcentaje de pacientes que finalizaron el tratamiento completo de radioterapia hipofraccionada

3.2.6 Determinar el cambio de la escala de dolor según la escala analógica visual (EVA) asociado a tumor en los pacientes que recibieron radioterapia paliativa hipofraccionada

3.2.7 Determinar el cambio del cese de la hemorragia asociada a tumor en los pacientes que recibieron radioterapia paliativa hipofraccionada

3.2.8 Determinar fallecidos, abandono y seguimiento por sub grupos de dosis recibida de la población estudiada.

3.2.9 Determinar dosis o fracciones recibidas en los pacientes que recibieron radioterapia paliativa hipofraccionada.

3.2.10 Determinar paliación de los pacientes tratados con radioterapia paliativa hipofraccionada.

IV. MATERIAL Y METODOS

En la presente investigación se realizó un estudio descriptivo, retro proyectivo longitudinal, no experimental. Se realizó en 109 pacientes quienes recibieron radioterapia hipofraccionada con esquema de radioterapia 1000 cGy en 1 o 3 fracciones entre julio de 2014 a abril de 2019. Todos los pacientes fueron tratados en Departamento de Radioterapia INCAN, con cáncer de cualquier localización avanzado a quienes se les indicó radioterapia con intención paliativa. Tratados con técnicas 2D, 3D . El tratamiento fue administrado cada 4 semanas después de la primera aplicación, hasta completar dosis total de 3000 cGy. Se indicó medicación en aquellos pacientes en quienes el tratamiento era aplicado a nivel pélvico media hora antes de tratamiento con esteroides, antihémetico, antidiarreico, protector gástrico. El seguimiento de los pacientes se realizó cada 4 semanas durante los primeros 3 meses luego cada 8 semanas o cuando fuera necesario. Se solicito exámenes de laboratorio o estudio de gabinete si se consideró necesario.

4.1 TIPO DE ESTUDIO

- Descriptivo longitudinal, no experimental

4.2 POBLACIÓN

- Todos los pacientes con cáncer avanzado no curable que amerite paliación

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

- 109 Pacientes a quienes se les administró radioterapia hipofraccionada de dosis 1000 cGy en dosis única.

4.4 UNIDAD DE ANALISIS

- Se tabularon los datos y se aplicaron fórmulas estadísticas, porcentaje, media y se midió significancia estadística.
- Se definió como respuesta a la paliación, cuando el paciente disminuye la escala analógica de dolor de (EVA) 2 puntos al compararse con la escala de dolor realizada previo al inicio del tratamiento.
- Se definió como respuesta completa al dolor con 0 puntos en la escala de EVA
- Se define como respuesta completa a hemorragia, cuando existe cese completo de ésta.
- Los datos se analizaron por intención a tratar.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.5.1 Inclusión

- Pacientes que recibieron tratamiento de Radioterapia Paliativa con 1000 cGy fracción única por una a 3 fracciones, con cáncer avanzado de cualquier localización, en el Departamento de Radioterapia del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S.

4.5.2 Exclusión

- Pacientes con tratamiento paliativo tratados con otros esquemas
- Pacientes que presenten metástasis osea

4.6 VARIABLES

Edad

Género

Tumor

Karnofsky

Efecto secundario

Dolor

Hemorragia

Procedencia

Localización

Fallecido

Seguimiento

4.7 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Edad calculada a partir de la fecha de nacimiento a la fecha actual	Años	Cuantitativa	Razón	Años
Género	División de las personas Hombres y Mujeres	Masculino o Femenino	cualitativa	Nominal	Tipo
Tumor	Masa de tejido de una parte del organismo cuyas células sufren un crecimiento anormal y no tienen ninguna función fisiológica; estas células tienen tendencia a invadir otras partes del cuerpo.	Según relación anatómica	Cualitativa	Nominal	Tipo
Karnofsky	Medida de la capacidad que tiene el paciente para las actividades de la vida cotidiana.	100 a 0	Cuantitativa	Numérica	IK
Efecto secundario	Los efectos secundarios son efectos no deseados causados	Presente/Ausente	Cualitativa	ordinal	Grado I-V
Dolor	ercepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos	0 - 10	Cualitativa	Nominal	EVA

	intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.				
Hemorragia	Salida de sangre de las arterias, venas o capilares por donde circula, especialmente cuando se produce en cantidades muy grandes.	Si/No	Cualitativa	Ordinal	Si/No
Procedencia	Lugar, cosa o persona de que procede alguien o algo.	Urbana/Rural	Cualitativa	Nominal	Urbana/ Rural
Localización	Proceso para determinar o marcar la ubicación o el sitio de una lesión o enfermedad. También puede referirse al proceso de mantener una lesión o enfermedad en una ubicación o sitio específico.	Pelvis Cabeza y Cuello Extremidades Tórax Abdomen	Cualitativa	Nominal	Pelvis Cabeza y Cuello Extremidades Tórax Abdomen
Fallecido	Fin de la vida	Si/no	Cualitativa	Nominal	Si/no
Seguimiento	Observación minuciosa de la evolución y desarrollo de un proceso	Meses	Cualitativa	Ordinal	0-12

4.8 INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

- Boleta recolectora de Datos
- Expediente Clínico
- Libros de control de asistencia de tratamiento del Departamento de Radioterapia

4.9 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Se procedió a realizar una boleta recolectora de datos, y se revisó el expediente del paciente. Además se realizó entrevista del paciente en el momento de la Evaluación de seguimiento.

4.10 PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Todo paciente que recibió tratamiento firmó consentimiento informado sobre el tratamiento de radioterapia.

4.11 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se realizó tabulación de los datos y se realizaron tablas para realizar el análisis el cual se comparo con literatura internacional.

V. RESULTADOS

Tabla 1

Características demográficas y clínicas, de pacientes * tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, entre julio 2014 y abril 2019.

Descripción	Número de pacientes	%
SEXO		
Masculino	18	16.5
Femenino	91	83.5
Total	109	100.00
Edad	54	\bar{x} (+/- σ)
PROCEDENCIA		
Área Urbana	20	18.3
Área Rural	89	81.7
LOCALIZACIÓN		
TUMOR		
Pelvis	78	71.6
Cabeza y Cuello	9	8.3
Extremidades	8	7.3
Tórax	19	11.9
Abdomen	1	0.9
Índice de Karnosky	73	\bar{x} (+/- σ)
TIPO DE CANCER		
De Cervix	54	49.5
De Vulva	9	8.3
De mama	8	7.3
De Piel no Melanoma	6	5.5
Otros ***	32	29.4

Notas:

* Rango de edad: + / - 14 años

** Rango de Karnosky + / - 13

*** Cáncer de vagina, de recto, de próstata, de piel tipo Melanoma, de tiroides, de riñon, de pene, de cavidad oral, de parótida, depulmón, de endometrio y sacroma de tejidos blandos

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

En esta tabla se observa las características demográficas de los pacientes tratados, donde el sexo femenino representa 91% equivalente a 91 pacientes y solamente el 16.5% (18) fueron del sexo masculino. La edad media fue de 54 años (+/- 14 años) el 89% de los pacientes eran procedentes del área rural y el 18% (20 ptes) del área urbana. La localización del tumor a tratar se encontró en pelvis en el 71.6% en segundo lugar fue en tórax 13 pacientes (11.9%) y en menor porcentaje se encontró en abdomen. Cincuenta y cuatro pacientes fueron tratadas por cáncer de cérvix que representa el 49.5% y entre otros se encontró cáncer de vagina, recto, prostata, cáncer de piel no melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, etc, que representó el 29.4%.

Tabla 2

Finalización o no de tratamiento de 109 pacientes, por sexo, tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014-abril 2019.

SEXO	Si término Tratamiento	% del Total	No término Tratamiento	% del Total	P
Masculino	5	4.58	13	11.9	
Femenino	29	26.60	62	56.8	0.117
Total	34	31.19	75	68.8	

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

Esta tabla muestra el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento, de los ciento nueve pacientes que fueron tratados el 31.19% (34) logró completar el tratamiento y el 68.8% que representan 75 pacientes no completaron. De los 34 pacientes que finalizaron la radioterapia 29 pacientes fueron del sexo femenino que representa un 85% del total de los pacientes que finalizaron el tratamiento y 5 pacientes (14.70%) fue del sexo masculino.

Tabla 3

Dosis recibida por 109 pacientes tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019.

Dosis en Centigrey (cGy)	Número de pacientes	%
1000	50	45.87
2000	25	22.94
3000	34	31.19
Total	109	100.0

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

De los 109 pacientes, 45.87% de los pacientes que corresponde a 50, solamente recibió 1 fracción de tratamiento que equivale a 1000 cGy. Veinticinco pacientes recibió 2 fracciones y 31.19% de los paciente completó las 3 fracciones de radiación recibiendo una dosis de 3000 cGy.

Tabla 4

Seguimiento en meses de pacientes tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019

Dosis en Centigrey (cGy)	Mediana de seguimiento en meses	Rango de la mediana en meses	P
1000	0.6	0 – 6	
2000	2.72	1 - 10	
3000	6.50	2 – 23	0.035

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

De los pacientes que recibió 1000 cGy tuvo un rango de 0 a 6 meses con una media de 0.6 de seguimiento, los pacientes que recibió 2000 cGy de radioterapia logró un seguimiento de 1 a 10 meses con una media de 2.72 meses. Y los pacientes que completaron el tratamiento de 3000 cGy se siguió hasta un período de 2 a 23 meses con una media de 6.5 meses. Los pacientes que recibió 3000 cGy tuvo mayor tiempo de seguimiento con la cual fue estadísticamente significativo ($P = 0.035$)

Tabla No. 5

Mortalidad, abandono y seguimiento de pacientes tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019.

Dosis Centigreys	Muertes		Abandono		Seguimiento		Total	
	Ptes	%	Ptes	%	Ptes	%	Ptes	%
1000	8	7.34	42	38.53	0	0	50	45.87
2000	4	3.67	21	19.26	0	0	25	22.93
3000	0	0	0	0	34	31.19	34	31.19
Total	12	11.1	63	57.80	34	31.19	109	100.0

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

Se documentaron 12 (11.1%) pacientes fallecidos, de los cuales 8 que representa el 7.34% recibió 1 fracción de tratamiento, 4 (3.67%) recibió 2 fracciones y no se documentó ningún paciente fallecido de quienes recibieron 3 fracciones. Se presentaron 63 pacientes que representa el 57.80% como abandono, la mayoría 38.53% (42 pacientes) solamente recibió un dosis de radiación. Y 31.19% completo el seguimiento y recibió completo el tratamiento con 3000 cGy de radiación.

Tabla 6

Mortalidad por subgrupos de dosis en 109 pacientes tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019.

Dosis en Centigrey (cGy)	Número de pacientes	%
1000	8	66.67
2000	4	33.33
3000	0	0
Total	12	100.0

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

Del total de pacientes fallecidos el 66% recibió 1000 cGy de radioterapia, el 66% recibió 2000 cGy y de los pacientes que completó tratamiento con 3000 cGy no se documentó fallecidos.

Tabla 7

Sistema afectado por complicaciones secundarias a tratamiento con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019.

Sistema afectado	Número de pacientes	%
Sin complicaciones	69	63.30
Gastrointestinales	19	17.40
Piel	18	16.50
Mucositis	3	2.80
Total	109	100.0

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

Las complicaciones encontradas principalmente fueron las complicaciones gastrointestinales con un 17.4% (19) seguida por complicaciones de piel principalmente radiodermitis con un 16.5% y por último a nivel de mucosas con 3 pacientes que representa el 2.8%. En sesenta y nueve pacientes no se reportaron complicaciones

Tabla 8

Respuesta a la paliación, respuesta completa al dolor y control de la hemorragia en pacientes tratados con radioterapia paliativa con hipofraccionamiento en cáncer avanzado. INCAN, Guatemala, julio 2014 – abril 2019.

Descripción	SI		NO		Valor P
	Pacientes	%	pacientes	%	
Respuesta a la paliación					0.85
Masculino	11	16.64	3	5.35	
Femenino	32	57.14	10	17.85	
Total	43	76.78	13	23.21	56
Respuesta completa al dolor					0.56
Masculino	12	21.43	2	3.57	
Femenino	35	62.5	7	12.5	
Total	47	83.92	9	16.07	56
Control completo de hemorragia					0.752
Masculino	2	3.85	2	3.84	
Femenino	34	65.38	14	26.92	
Total	36	69.23	16	30.76	52

Fuente. Elaboración propia, boleta recolectora de datos con datos de expedientes médicos del INCAN

En la siguiente tabla se muestran la respuesta a tratamiento en relación a paliación, donde 43 de 56 pacientes evaluables. La mayoría que corresponde a 57% de los pacientes fueron de sexo femenino y el 16.64% (11) fueron sexo masculino. En relación a la respuesta completa al dolor 47 de 56 pacientes evaluables tuvo respuesta completa al dolor que representa el 83.92 por ciento de los pacientes, con una p = 0.56. El control completo de la hemorragia fue evaluable en 52 pacientes que lo presentaron, de estos el 69.23% de los pacientes logró el cese completo de la hemorragia de estos 34 pacientes (65.38%) fueron del sexo masculino. Treinta por ciento de los pacientes que corresponde a 16 pacientes evaluables con hemorragia no respondió al tratamiento, con una p = 0.752.

VI DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

VI. 1 DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El Instituto de Cancerología (INCAN) es uno de los centros de Salud en Guatemala donde se aplica tratamiento con radioterapia. La mayoría de los pacientes que asisten a ésta institución, por consulta propia o por referencia de hospitales nacionales, padecen enfermedad en estado avanzado, donde el tratamiento en algunos casos no será con intención curativa, por lo que en este estudio se trataron un total de 109 pacientes con cánceres en estadios avanzados o metastásicos de cualquier localización. El tratamiento con Radiación es un tratamiento especializado y en el Sistema Nacional de salud no se cuenta con dicho tratamiento por lo que los pacientes pueden tardar en consultar.

La mayoría de los pacientes del estudio son del Área Rural en el 81.7% debido a que el INCAN es una institución que trata a pacientes que son referidos del sistema de salud Nacional

La edad de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron en 54 (+/- 14 años) y la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino en un 83.5% que representa 91 pacientes seguido por el sexo masculino en un 16.5%, esto se debe a que la mayoría de pacientes que son atendidas en el INCAN son del sexo femenino

El cáncer avanzado causa cambios catabólicos en el paciente por lo que secundariamente el estado funcional se afecta, existen varios métodos de mediciones y en este estudio se utilizó el índice de Karnofsky (IK) el cual ha mostrando buena correlación con otras medidas funcionales y del bienestar.¹⁷ Los pacientes tratados con radioterapia hipofraccionada en este estudio se encontraron una media de IK de 73 (+/- 13) lo que indica que los pacientes no son capaces de cuidarse por si mismos, entre mayor avanzada se encuentra la enfermedad el paciente se deteriora.

El 71.6% de los pacientes que se incluyeron en este estudio presentaron tumores a nivel de pelvis, y de estos la mayoría eran secundarios a cáncer de cérvix en 54 pacientes que representa el 49.5%, en segundo lugar fueron a nivel de tórax en 13 pacientes que representa el 11.9%. Esto se debe a que, según en el Registro de control de Estadística propio de la institución dentro de las primeras causas de consulta al INCAN¹² secundario a cáncer en mujeres es el cáncer de cérvix como primera causa seguido por cáncer de mama. Otras localizaciones afectadas fueron cabeza y cuello en 8.3% los cuales eran por cáncer de tiroides, cáncer de cavidad oral, etc.

La hemorragia fue el principal síntoma presentado por los pacientes siendo el 47.70% (52 pacientes), la hemorragia se debe al crecimiento y ulceración del tumor cuando la enfermedad es avanzada. La radioterapia a dosis altas ayuda a disminuir o controlar por completo el sangrado que se da secundario al tumor. De los 52 pacientes que presentaron sangrado, el 69.23% fue controlado completamente con la radioterapia hipofraccionada y en 30.76% no se logró este efecto, no se observó significancia estadística ($p = 0.752$). La no significancia en control de sangrado se debió a que no todos los pacientes completaron las 3 fracciones por abandono a tratamiento.⁶⁷

Aunque todos los pacientes recibieron la primera fracción sólo 31.19% completo el tratamiento y un 70% abandonó el tratamiento y no recibió las 3 fracciones indicadas. El abandono pudo deberse a que los pacientes tenían un estadio avanzado de la enfermedad y esto se compara con la literatura.⁶⁷

Aquellos pacientes que tuvo mayor seguimiento (acudió a las citas indicadas) que se registró en meses se relacionó al número de dosis recibida. Para los que recibieron solo una fracción no llegó ni a un mes de seguimiento. En este grupo se registró un rango de 0 meses a 6. Aquellos que recibieron 2 fracciones en promedio tuvo 2.75 meses de seguimiento con un rango de 1 a 10 meses. Y para los pacientes quienes completaron las 3 fracciones tuvo un promedio de seguimiento de 6 meses y se encontró el rango de 2 a 23 meses. Esto pudo estar relacionado a que aquellos pacientes que recibieron una dosis arriba de 1000 cGy, haya tenido una mejor respuesta en tumor y esto ayudo a la mejoría clínica y en paliación de síntomas. Este seguimiento se correlaciona con otros estudios realizados utilizando este tipo de fraccionamiento. En el estudio de Spanos se encontró un seguimiento de los pacientes de 15 meses en pacientes con respuesta y 6 meses en pacientes que no se encontró ninguna.⁶⁵

De los pacientes en quienes se documentó el fallecimiento que corresponde al 11% de la población estudiada, no completo tratamiento de radioterapia, ya que el 7.34% recibió 1 fracción (1000 cGy), el 3.67% recibió 2 fracciones (2000 cGy), y el resto de los pacientes se analizaron como abandono ya que el expediente no tiene información la causa del abandono.

La radioterapia actúa tanto a nivel tumoral, como a órganos en riesgo que se encuentran cerca al tumor. En este estudio el 63.3% no los pacientes tratados no refirió ninguna complicación secundaria a tratamiento y solamente el 36.7 de los pacientes presentaron síntomas relacionados a la radioterapia, principalmente gastrointestinales 17.4% (19 pacientes), en piel 16.50% y en mucosas 2.8%. en este

estudio no se documentó ningún efecto secundario grado 3 o 4, ya que ningún paciente ameritó hospitalización por complicaciones a radioterapia y no hubo ninguna muerte. La toxicidad de este estudio se compara con otros estudios realizados, ya que entre mayor tiempo de seguimiento, mayor incidencia de presentar efectos secundarios.^{2,3,66, 62}

La radioterapia hipofraccionada se indicó para aliviar los principales síntomas secundarios a la enfermedad que son sangrado y dolor. 56 pacientes que equivalen el 51.37% de la población refirió dolor antes del tratamiento y de estos 43 pacientes que equivale el 76.78% de los tratados tuvo respuesta positiva a la paliación del tratamiento, lo cual se midió con la disminución de 2 puntos en la escala de valoración analógica (EVA). Y en el 23.21% no se observó respuesta con relación a alivio del dolor. Los pacientes que presentaron respuesta completa al dolor, medido con una EVA de 0 fue el 83.92% que representa 47 pacientes con una p no significativa ($p = 0.56$). este resultado negativo en p, pudo ser secundario a que la mayoría de los pacientes no completaron las 3 fracciones de tratamiento. La respuesta en el alivio del dolor como se sabe, se debe a la disminución tumoral y disminución del proceso inflamatorio. En el presente estudio se presentó un porcentaje de pacientes quienes aliviaron el dolor, en comparación a un estudio realizado en Corea donde el alivio del dolor llegó al 66.7%.⁶⁶

De la población total de los pacientes estudiados el 47.70% que representa 52 pacientes presentaron hemorragia como síntoma inicial debido al crecimiento tumoral. Después del tratamiento el 69.23% que corresponde a 36 pacientes tuvo cese completo del sangrado y el 30.76% que corresponde a 16 pacientes no logró control parcial del sangrado sin diferencia significativa ($p = 0.752$). De igual forma la no significancia pudo haberse dado a que la mayoría de los pacientes no completaron el tratamiento.

VI. 2 CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fue de sexo femenino en un 83.5%, lo que explica que la mayoría de los pacientes en 71.6%, presentaron tumores a nivel pélvico secundario a cáncer de cérvix y el 16.35% sexo masculino. El 81.7% era del área rural. La edad media de los pacientes fue de 54 +/- 14 años. La media del estado general medido por Índice de Karnofsky fue de 73.

Los principales síntomas referidos fue hemorragia en el 47.70% que representa 52 pacientes y el 51.38% que representa 56 pacientes refirió dolor como síntoma inicial.

La localización tumoral más afectada fue la pelvis con un 71.6%, seguido por tórax en el 11.9% que se relaciona al tipo de cáncer presentado que fue en su mayor frecuencia el cáncer de cérvix y vulva en 49.5% y 8.3% respectivamente y cáncer de mama en el 7.3% de los pacientes en estudio.

El 63.30% de los pacientes no presentó efectos secundarios, un 17.40% que representa a 19 pacientes refirió complicaciones gastrointestinales, y menor frecuencia se registro mucositis en el 2.80%.

El 100% de los pacientes recibió al menos una fracción de radioterapia, el 22.94% recibió 2 fracciones y solamente el 31.19% que representa 34 pacientes logró completar las 3 fracciones de radioterapia teniendo una dosis total de 3000 cGy.

Del total de la población el 76.78% de los pacientes tuvo paliación a los síntomas. El 83.92% con respuesta completa al dolor y el 69.23% control completo al sangrado.

El seguimiento de los pacientes en meses fue mayor para los pacientes que completaron 3 fracciones de radiación quienes lograron un seguimiento en rango de 2-23 meses con una mediana de 6.50 meses.

Dentro de las limitaciones encontradas en este estudio, es el alto porcentaje de abandono a tratamiento, que puede ser por diferentes factores, como problemas socioeconómicos o distancias largas para poder recibir tratamiento, tomando en cuenta que la mayoría de pacientes fueron del área Rural.

VI. 3 RECOMENDACIONES

Se considera según datos analizados, se recomienda implementar un protocolo en el departamento de Radioterapia utilizando tratamiento hipofraccionado con Radiación a Dosis de 1000 cGy en fracción única, en pacientes con cáncer localmente avanzado de cualquier localización, ya que el tratamiento es bien tolerado con efectos secundarios mínimos, tomando en cuenta que estos pacientes no tendrán un seguimiento largo por avanzado de su enfermedad.

Se sugiere, que esta investigación sea compartida con personal médico que atiende pacientes con diagnóstico de cáncer localmente avanzado de cualquier localización quienes tengan indicación de tratamiento paliativo con radioterapia, que existe un esquema de Radiación, de corta duración con resultados alentadores para disminuir sintomatología secundaria a la enfermedad, que altere su calidad de vida.

VII. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Registro Hopsitalario del Instituto de Cancerología, 2017. Guatemala <http://regcangua.zzl.org>.
2. Boulware R, Caderao J, Delclos L, Wharton J, Peters L. Whole Pelvis Megavoltage Irradiation With Single Doses of 1000 Rad to Palliate Advanced Gynecologic Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979 Mar;5(3):333-8
3. Mishra S, Laskar S, Muckaden M, Mohindra P, Shrivastava S, Dinshaw K. Monthly palliative Pelvic Radiotherapy in Advanced Carcinoma of Uterine Cervix. *J Cancer Res Ther.* Oct-Dec 2005;1(4):208-12
4. Pedro Bilbao Zulaica, Olga del Hoyo Álvarez, Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla y Andere Frías Capanaga. Radioterapia Paliativa en Oncología. Pag. 137-150. Disponible en <https://paliativossinfronteras.org/wp-content/uploads/Radioterapia-paliativa-1.pdf>
5. Michael Ashby, FRCR. The Role of Radiotherapy in Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management.* Volume 6, Issue 6, August 1991, Pages 380-388.
6. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brandy. *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 7ma edición. Wolters Kluwer. 2019. Pag.
7. Felipe A. Calvo, Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt Manuel de las Heras. *Oncología Radioterápica, Principio, Métodos, gestión y práctica clínica.* Primera Edición. Arán Ediciones, S.L. 2010. Pag.
8. Khant F. *Physics of Radiation Therapy.* Third Edition. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2003. Pag 78-96.
9. Rizo D, Nájera A, Arenas, M. *Conocimientos Básicos de Oncología Radioterápica para la Enseñanza Pre-grado.* Manuales Docentes No.9. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha. Pag.
10. Verdú J, Algara M, Foro P, Dominguez M, Blanch A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *MEDIFAM* 2002; 12: 426-435
11. Joshua J, Charles B. Palliative Radiotherapy for Advanced Malignancies in a Changing Oncologic Landscape: Guiding Principles and Practice Implementation. *Ann Palliat Med.* 2014 Jul;3(3):192-202
12. Kyung Ran Park, Chang Geol Lee, Yolanda D. Tseng, Jay J. Liao, Suresh Reddy, Eduardo Bruera, Sriram Yennurajalingam. Palliative radiation therapy in the last 30 days of life: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* 125 (2017) 193–199.
13. Organización Mundial de la Salud, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. 2018.
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer*

Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.

15. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
16. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
17. Pérez P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol. latinoam* 2014; Vol 25, Nº 3: 219-226
18. Mackillop WJ. Differences in prognostication between early and advanced cancer. In: Glare P, Christakis NA, editors. *Prognosis in Advanced Cancer*. First edition ed. United States: Oxford University Press; 2008. p. 13-24.
19. Puiggròs C, Lecha M, Rodríguez T, Pérez-Portabella C, Planas M. El Índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):156-160
20. IASP. International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6(3):249-52.
21. M. T. Vicente Herrero, S. Delgado Bueno, F. Bandrés Moyá, M. V. Ramírez Iñiguez de la Torre, y L. Capdevila García. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018; 25(4): 228-236
22. Arnstein P. The mediation of disability by self-efficacy in different samples of chronic pain patients. *Disabil Rehabil* 2000;22(17):794-801.
23. Folkman S, Lazarus RS (1985) If it changes it must be a process: study of emotion and coping during three stages of a college examination. *J Pers Soc Psychol* 48:150–170
24. (2000) Glossary. *Spine* 25:3200–3202
25. Von Korff M, Jensen MP, Karoly P (2000) Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research. *Spine* 25:3140–3151
26. Mercado AC, Carroll LJ, Cassidy JD, Cote P (2005) Passive coping is a risk factor for disabling neck or low back pain. *Pain* 117:51–57
27. J. M. Verdú Rotellar, M. Algara López, M. Domínguez Tarragona, A. Blanch Mon. Atención a los Efectos Secundarios de la Radioterapia. vol. 12, núm. 7 julio 2002 Medifam 2002; 12: 426-435

28. Jung H, Beck-Bonhold HP, Svoboda VH, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 61: 233-46.
29. Trott A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47: 13-7.
30. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 59: 237-45.
31. Ruiz V, Algara M, Foro P, Reig A, Valls A. Eficacia de la orgoteína en el tratamiento de la fibrosis y xerostomía radioinducidas. *Oncología*, 1995; 18 (2): 60-4.
32. Sutherland S, Browman G. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2001; 49: 917-30.
33. Trott A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47:1-2.
34. Viñals H, Chimenos E. Patología y pseudopatología lingual. *FMC* 2001; 8: 290-306.
35. Rovirosa A. Xerostomía radioinducida. Barcelona: Hospital Clinic i Universitari, 2000.
36. Valls A, Pestchen I, Prats C, Pera J, Aragón G, Vidarte M, et al. Ensayo clínico multicéntrico doble ciego comparativo de sucralfato y placebo en la prevención de la diarrea secundaria a la irradiación pélvica. *Med Clin (Barcelona)* 1999; 113: 681-4.
37. Stryker A, Bartholomew M. Failure of lactose restricted diets to prevent radiation-induced diarrhea in patients undergoing whole pelvis radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1986; 12: 789-92.
38. O'Brien P. Radiation Injury of the rectum. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 60: 1-14.
39. Zelefsky MJ, Ginor R, Fucks Z, Leibel SA. Efficacy of selective alpha-1 blocker therapy in the treatment of acute urinary symptoms during radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999; 45: 567-70.
40. Miralles L, Casado E. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la toxicidad crónica por la radioterapia. *Medicine* 2001; 57: 3071-4.
41. Peña Sánchez C. Toxicidad en el área de O.R.L. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*, 2005; 28 (2):60-65
42. Cox J, Stetz J, Thomas F. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of

- Cáncer (EORTC). Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol 31, No. 5, pp. 1341-1346, 1995.
43. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain 1997;69:1–18.
 44. Bennett, A., The role of biochemical factors in peripheral nociception and bone pain, Cancer Surv., 7 (1988) 55–67.
 45. Paris F., Fuks Z., Kang A., Capodieci P., Juan G., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Cordon-Cardo C., Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science (Wash. DC)*, 293: 293-297, 2001
 46. Wachsberger P, Burd R, Dicker A. Tumor Response to Ionizing radiation Combined With Antiangiogenesis or Vascular Targeting Agents: Exploring Mechanisms of Interaction. *Clin Cancer Res.* 2003 Jun;9(6):1957-71
 47. Roth N, Sontag M, Kiani M. Early Effects of Ionizing Radiation on the Microvascular Networks in Normal Tissue. *Radiat Res.* 1999 Mar;151(3):270-7
 48. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(4): 699–728
 49. Aristizábal J. Riesgo Cardiovascular relacionado con la radiación ionizante. Revista Colombiana de Cardiología. Volume 27, Supplement 1, March 2020, Pages 21-24
 50. Gisone P, Pérez María. Efectos Biológicos de la Radiación
 51. Gririnsky T. Effects of Ionizing Radiation on the Blood Vessel Wall. *Journal des Maladies Vasculaires* 25(5):321-324 · January 2001
 52. Folkman J., Camphausen K. Cancer. What does radiotherapy do to endothelial cells?. *Science (Wash. DC)*, 293: 227-228, 2001.
 53. Hall E. *J Radiobiology for the Radiologist*, 5th ed. LWW Philadelphia 2000
 54. Rominger, C.J., Gunderson, L.L., Gelber, R.D., et al for Radiation Therapy Oncology Group. Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery. *Am J Clin Oncology* 1985; 8(2):118-127.
 55. Figueredo, A., Zuraw, L., Wong, R.K., Agboola, O., Rumble, R.B., Tandan, V. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline. 2003 Nov 24; 1(1):1.
 56. Wong, C.S., Cummings, B.J., Brierley, J.D., et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma result and prognostic factors. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1998; 40(2):427-435.

57. Sierko E, Hempel D, Zuzda K, Wojtukiewicz M. Personalized Radiation Therapy in Cancer Pain Management. *Cancers* 2019, 11(3), 390; <https://doi.org/10.3390/cancers11030390>
58. Lutz S, Chow E, Hartsell W, Konski A. A Review of Hypofractionated Palliative Radiotherapy. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1462-70. doi: 10.1002/cncr.22555
59. Skliarenko J, Barnes E. Palliative pelvic radiotherapy for gynaecologic cancer. *J Radiat Oncol* (2012) 1:239–244
60. Grewal A, Jones J, Lin A. Palliative Radiation Therapy for Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Oct 1;105(2):254-266.
61. Monnier L, Touboul Emmanuel, Durdux C, Lang P, Lacau J, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced Head and Neck Cancer: The IHF2SQ r Regimen. *Head Neck* 2013 Dec;35(12):1683-8.
62. Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol* . 2014;32:2913-2919.
63. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2009;75:1501-1510.
64. Murphy JD, Nelson LM, Chang DT, et al. Patterns of care in palliative radiotherapy: a population-based study. *J Oncol Pract* . 2013;9:e220-e227.
65. Spanos W, Wasserman T, Meoz R, Sala J, Kong J, Stetz J. Palliation of Advanced Pelvic Malignant Disease With Large Fraction Pelvic Radiation and Misonidazole: Final Report of RTOG Phase I/II Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Oct;13(10):1479-82.
66. Hyum D, Hye J, Kan Y, Ho J, Taek W, Sang H, Park D, Won D. Short-course palliative Radiotherapy for Uterine Cervical Cancer. *Radiant Oncol J* 2013;31(4):216-221
67. Chafe W, Fowler W, Currie J, Davis M, Walton L, Montana G. Single-fraction palliative pelvic radiation therapy in gynecologic oncology: 1000 rads. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Vol 148, Issue %, 1 March 1984, Pages 701-705
68. Mudgal A, Kumar A, Yadav I, Chaudhary S. Role of Hypofractionated Palliative Radiotherapy in Patients With Stage Four Head-And-Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer Res Ther*. Jul-Sep 2019;15(3):528-532
69. Epstein J, Stewart K. Radiation Therapy and pain in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1993 Jul;29B(3):191-9
70. Prakash J, Nemade B, Murthy V, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Gupta T, Pai P, Chaturvedi P, Dinshaw K. Hypofractionated, Palliative Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer. *Radiother Oncol*. 2008 Oct;89(1):51-6
71. Laursen M, Spech L, Kristensen C, Gothelf, Bersdorf M, Vogelius I, Friberg J. An Extended Hypofractionated Palliative Radiotherapy for Head and Neck Carcinomas. *Front Oncol*. 2018 Jun;8:206

72. Hoskin P. Palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: which dose? *Clinical Oncology*. 2005 Feb;1(17):59-60
73. Bleehen N, Girling D, Machin D, Stephens R. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. British Journal of Cancer*, 31 May 1992,65(6):934-941
74. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Available online: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
75. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:462-9.
76. Vuong Winston, Lin J, Wei R. Palliative Radiotherapy for Skin Malignancies. *Ann Palliat Med*. 2017 Apr;6(2):165-172
77. Fitzpatrick PJ, Thompson GA, Easterbrook WM, et al. Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:449-54.
78. Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:748-55.
79. Ferro M, Deodato F, Macchia G, et al. Short-Course Radiotherapy in Elderly Patients with Early Stage Non- Melanoma Skin Cancer: A Phase II Study. *Cancer Invest* 2015;33:34-8.
80. Barnes E, Culleton S, Zhang L, Kamra J, Tsao M, Balogh J. Palliative Radiotherapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Dec;22(10):844-9

VIII. ANEXOS
BOLETA RECOLECTORA DE DATOS

Registro: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Procedencia: _____ Karnofski: _____

Región afectada: _____ Tipo de Cáncer: _____

Síntoma Inicial

Hemorragia: _____ Dolor: _____ EVA: _____

Tratamiento

Fracción 1: _____ Fracción 2: _____ Fracción 3: _____

Total de Dosis Recibida: _____ Fecha de Inicio: _____

Fecha de Finalización: _____

Efecto Secundario: Si: _____ No: _____

Síntoma: _____

Respuesta a tratamiento

Cese de la Hemorragia: Si: _____ No: _____

Disminución del Dolor: Si: _____ No: _____ EVA: _____

Fallecido: Si _____ No _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “hipofraccinamiento en cáncer avanzado”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que le confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.