

TESIS DOCTORAL

**EFECTIVIDAD DE LA SUPERÓXIDO DISMUTASA
EN LA PREVENCIÓN DE LOS EFECTOS
SECUNDARIOS TARDÍOS EN LA IRRADIACIÓN
PÉLVICA**

Director: Dr. D. Ricardo Esco Barón

Tutor: Dr. D. Luis Pérez Ruiz

Doctorando: José A. Carceller Vidal

**Departament de Cirurgia
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE LLEIDA**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
Mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes.....	6
Mecanismo de producción de los efectos agudos generados por las radiaciones	9
Mecanismo de producción de los efectos tardíos generados por las radiaciones	10
Niveles de actuación ante estos fenómenos.....	11
Papel de la Superóxido Dismutasa (SOD)	13
Mecanismo de acción de la SOD	14
SOD y radioterapia.....	15
Experiencia de SOD en radioterapia	17
JUSTIFICACIÓN	20
Objetivos del estudio	25
Consideraciones éticas.....	26
Comité Ético.....	26
Desarrollo del estudio de acuerdo a normas éticas	26
Autorizaciones administrativas.....	26
Información al paciente y consentimiento informado	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
Estructura del estudio	28
Generalidades del diseño y descripción del plan.....	28
Justificación del diseño del estudio y los grupos control.....	28
Selección de los sujetos del estudio.....	29
Modificación del régimen posológico prescrito	31
Tratamiento	32

Producto en estudio	32
Valoración de eficacia y de seguridad	35
Esquema del estudio y desarrollo del mismo	43
RESULTADOS.....	53
Evaluación de la eficacia.....	54
Datos analizados.....	54
Características demográficas y basales.....	56
Resultado global de eficacia.....	127
Manejo de pacientes perdidos.....	129
Medidas para evaluar el cumplimiento del tratamiento.....	130
Evaluación de seguridad	131
Exposición al tratamiento	131
Acontecimientos adversos	131
Muertes, otros SAEs y otros AEs relevantes.....	131
Parámetros de laboratorio.....	131
Constantes Vitales	132
DISCUSIÓN.....	133
Resultados del ensayo.....	137
Análisis de la efectividad del tratamiento con SOD en el control de los efectos secundarios.....	137
Agudos	137
Tardíos.....	142
Toxicidad tardía por localizaciones	143
Toxicidad tardía en piel.....	143
Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo	144
Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo.....	144
Toxicidad tardía global.....	148
Relevancia clínica de los resultados	152

CONCLUSIONES	154
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS	157
BIBLIOGRAFÍA.....	164

INTRODUCCIÓN

Mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes

La interacción de las radiaciones ionizantes con la materia, comporta una serie de fenómenos físicos que dependerán de la energía de la radiación y que tendrán lugar básicamente en las estructuras atómicas de la materia.

En definitiva, estas interacciones conllevan el depósito en la materia de suficiente energía como para arrancar un electrón de la corteza atómica, convirtiendo el átomo en un ión. De ahí el nombre de este tipo de radiaciones.

Los átomos ionizados tienen una enorme capacidad de reacción por lo que se van a producir interacciones químicas entre los elementos vecinos. La fase física de la interacción pasa entonces a una fase química.

Cuando estas interacciones suceden en el medio biológico y concretamente, como es en el caso de la oncología radioterápica, en el hombre, las interacciones químicas se convierten entonces en bioquímicas. Toda esta cascada de fenómenos se sucede en un período de tiempo muy breve, inferior a los milisegundos.

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

Cuando la radiación ionizante actúa sobre una molécula de ADN, dada su reactividad, provocará una serie de reacciones químicas cuyo resultado final será la desorganización de la estructura del ADN, que tendrá como consecuencia que esta molécula pierda la capacidad para cumplir sus funciones.

Si damos un nuevo paso en el seguimiento de estas acciones, debemos considerar ahora que las moléculas de ADN son el constituyente, no sólo fundamental sino único, de los genes y éstos a su vez los constituyentes de los cromosomas, y de todos es conocido que el material cromosómico es el encargado de controlar todas las funciones de la célula: momento en que debe dividirse, cuando debe morir la célula mediante un proceso actualmente conocido como activación de la apoptosis, control de la respiración y metabolismo celular, control de la realización del resto de las funciones propias de la célula, etc. En resumen, el ADN es el ordenador-controlador, en el amplio sentido de la palabra, de la vida biológica.

Es obvio pensar que la lesión del ADN conducirá finalmente a fenómenos de muerte celular, bien directa e inmediata o bien diferida mediante mecanismos de pérdida de sus funciones, imposibilidad de reproducirse o activación del ya mencionado mecanismo de muerte programada. Estos acontecimientos de muerte celular no son inmediatos y se presentan en períodos que varían entre segundos, horas o días.

Las radiaciones ionizantes actúan indistintamente sobre células normales o enfermas (tumoraes), existiendo diferente sensibilidad de cada extirpe celular lo que explica que al ser las células tumorales más sensibles que las normales, se empleen las radiaciones en el tratamiento de los tumores. Igualmente explica porque sobre unos tejidos sanos se produce mayores lesiones que sobre otros.

Como ya hemos indicado, el agua es un componente importantísimo en la estructura humana por lo que la mayor parte del efecto ionizante de las radiaciones se producirá sobre ella. Esta interacción dará lugar a la producción de radicales oxígeno y oxidrilo que son muy tóxicos y cuyo efecto es el mismo que el de cualquier átomo ionizado, es decir son muy reactivos y por ello se unirán a moléculas de ADN produciendo el mismo daño que hemos visto anteriormente.

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

Por tanto, en cualquier caso, la lesión producida por las radiaciones siempre es inespecífica y se caracteriza primariamente por la muerte celular. Como sea que las células se encuentran en el seno de un tejido, la muerte celular contemplada sobre

tejidos sanos tendrá dos tipos de efectos, uno derivado de la propia muerte, con desaparición de la carga celular del tejido, fenómeno que conocemos como atrofia o hipotrofia y otro derivado de las consecuencias de esta muerte celular. La consecuencia práctica de esta situación será la producción de efectos agudos y de efectos tardíos producidos en los tejidos por acción de las radiaciones.

Mecanismo de producción de los efectos agudos generados por las radiaciones

La muerte celular tanto de células normales como tumorales produce rotura de células y, por tanto, aparición en el medio extracelular de sustancias tóxicas y de desecho. Estas sustancias son capaces de provocar una atracción sobre las células de la inflamación (leucocitos, linfocitos, macrófagos, fibroblastos, etc.), por lo que se producen fenómenos inflamatorios agudos, que son los responsables de los cuadros clínicos que aparecen precozmente durante la irradiación del paciente y que según la zona irradiada, se traducirán clínicamente en cuadros de enteritis, neumonitis, epidermitis, cistitis, mucositis, etc.

Por otro lado estas células de la inflamación, en su actividad, aumentan considerablemente el metabolismo, con lo que se produce una gran cantidad de radicales superóxido. Al final muchas células inflamatorias mueren y estos radicales se liberan al medio extracelular. Los radicales superóxido son muy oxidantes y por ello muy reactivos, desencadenando una nueva serie de acontecimientos tóxicos, con aumento y agravamiento de los fenómenos inflamatorios.

Respecto a la muerte celular propiamente dicha, en principio no tiene excesiva importancia, pues esta desaparición celular puede verse compensada con las células sanas vecinas que asumen una función vicariante y salvo en el caso de irradiación de todo un órgano, el resto de células sanas se hacen cargo de la función, compensándola. Es por ello que normalmente en la fase aguda no son visibles apenas los fenómenos de atrofia.

Así pues, los efectos secundarios agudos debidos a la irradiación en su mayor parte, son debidos a los fenómenos inflamatorios producidos por la muerte celular.

Mecanismo de producción de los efectos tardíos generados por las radiaciones

Los efectos tardíos producidos por las radiaciones tienen un doble origen, por un lado la muerte celular y por otro los fenómenos inflamatorios, que en definitiva conducen invariablemente a procesos de cicatrización. En estos casos, al tratarse de lesiones difusas la consecuencia final será la fibrosis.

Los vasos que se encuentran en la zona de irradiación se verán involucrados en la acción de las radiaciones y por tanto la fibrosis que se produce a nivel vascular, será la responsable de cuadros de isquemia tisular crónica con nuevos fenómenos, esta vez muy tardíos, generalmente años después de recibida la irradiación, de nuevas muertes celulares y consecuentes fenómenos inflamatorios con toda la cascada de acontecimientos descritos y aparición de nuevos cuadros de fibrosis.

Por todo ello vemos como la secuela final de la irradiación es la aparición de fenómenos fibróticos relacionados con los cuadros de inflamación aguda.

A la par, en esta fase son clínicamente evidentes los síntomas producidos por la muerte celular, que como vemos se ha ido prolongando en el tiempo y por ello los síntomas de atrofia de los órganos irradiados, sí que son visibles en esta etapa.

Niveles de actuación ante estos fenómenos

La muerte celular, como se ha descrito, es la primera responsable de los efectos secundarios agudos y tardíos de la acción de las radiaciones ionizantes, efectos que por otra parte limitan la dosis que puede administrarse sobre un tumor y que en definitiva limitan las posibilidades de control tumoral mediante radioterapia.

Una de las posibilidades de control de los efectos secundarios es, lógicamente, evitar la muerte celular, pero esto anularía la finalidad más importante del tratamiento, por lo que se deben centrar los esfuerzos en buscar protectores específicos de células sanas, que hasta este momento no existe.

Existen estudios que evidencian la utilidad de la amifostina en este campo, pero de momento los resultados sólo son evidentes en la radioprotección de las glándulas salivares, estando lejos de conseguir una efectividad del cien por cien de protección

sobre todos los tejidos sanos. En este, como en cualquier otro tratamiento no hay que olvidar los efectos secundarios indeseables.

Otra posible vía de actuación es el empleo de sustancias antiinflamatorias con la finalidad de aminorar los efectos agudos y por tanto lograr una menor incidencia de fibrosis tardía. Con este objetivo se han utilizado clásicamente los corticoides en el control de los efectos agudos, en general con resultados mediocres y por el contrario con efectos secundarios importantes.

En el caso de sintomatología intestinal, se ha utilizado mesalazina pero con resultados desalentadores. En la mucosa oral, el fluconazol y los factores estimulantes de granulocitos han obtenido resultados sintomáticos buenos, sin embargo, hay que tener en cuenta que ambos actúan en la terapéutica de las complicaciones infecciosas, frecuentes en esta mucosa, pero no como protectores específicos de los efectos secundarios de la radioterapia.

Sobre la fibrosis tardía hay dos posibles vías de actuación consistentes, por un lado en evitar su aparición y por otro en tomar las medidas necesarias para resolverla una vez establecida. Las posibilidades de acción para evitar su aparición ya se han descrito y para resolverla una vez establecida, en estos momentos no existe tratamiento realmente eficaz. Existen algunos estudios preliminares y experimentales con penicilamina, pero los resultados no han sido lo suficientemente alentadores como para llevarla al empleo

clínico rutinario. Existen evidencias clínicas de que la Superóxido Dismutasa (SOD) puede ser eficaz en la reducción de la fibrosis.

En referencia a los procesos de atrofia radioinducidos, una vez producidos no tienen actualmente tratamiento efectivo.

En resumen, los efectos secundarios producidos por la irradiación constituyen una patología de muy difícil solución, en los casos en que la tiene, con el agravante de que condiciona las posibilidades de control tumoral, al limitar la dosis de radioterapia que se puede administrar.

Papel de la Superóxido Dismutasa (SOD)

La Superóxido Dismutasa, es una Cobre-Zinc Superóxido-dismutasa. Es una enzima normalmente intracelular cuya función biológica, en condiciones normales, es la de proteger a la célula de la agresión que se produce por la formación de radicales oxígeno generados en los procesos de respiración celular. La SOD es pues una enzima capaz de unir dos radicales oxígeno para transformarlos en agua oxigenada y oxígeno molecular. Fue descubierta en 1972 por McCord y Fridovich, publicándose una revisión definitiva sobre su papel en los procesos de inflamación y la lesión tisular en 1978¹ y desde entonces se ha utilizado en farmacología humana en diversos procesos que tienen que ver todos ellos con fenómenos inflamatorios.

Mecanismo de acción de la SOD

El mecanismo de acción de la SOD consiste en dismutar los radicales superóxido, que se forman en los procesos inflamatorios y son altamente tóxicos para la célula, convirtiéndolos en oxígeno y peróxido de hidrógeno. En el organismo existe SOD intracelular en el citoplasma de todas las células eucarióticas, encargándose de eliminar los radicales oxígeno formados en el funcionamiento normal de la célula, por el contrario no existe SOD extracelular por lo que las roturas celulares con liberación al medio extracelular² de radicales superóxido, provoca lesiones sin que el organismo pueda defenderse.

Si administramos superóxido dismutasa por vía inyectable, y dado que ésta es incapaz de penetrar en las células, a excepción de los linfocitos, el fármaco queda en el medio extracelular, con lo que se producirá una inhibición de los radicales oxígeno tóxicos.

Este aspecto farmacodinámico contemplado desde la perspectiva de la inflamación explica su mecanismo de acción, ya que como veíamos antes, en la inflamación se produce un importante acúmulo de células inflamatorias (leucocitos, linfocitos, macrófagos, etc.). Muchas de éstas morirán y liberarán radicales oxígeno tóxicos sin posibilidad de ser bloqueados, con lo que se produce un automantenimiento de la inflamación. La presencia de la SOD en el medio extracelular bloqueará los radicales tóxicos, generando la tendencia de la inflamación a limitarse espontáneamente.

La SOD, tiene además otros mecanismos de acción, no tan bien conocidos, tales como la intervención en procesos de envejecimiento celular, por lo que puede estar relacionada con procesos de apoptosis y de la replicación viral. Tiene además demostrada también acción antiálgica y se está ensayando a nivel del laboratorio su acción frente al virus del SIDA, entre otras.

SOD y radioterapia

Como hemos visto, el efecto clínico de la radioterapia sobre tejidos sanos genera fenómenos inflamatorios producidos por la muerte celular radioinducida por el mecanismo de acción directa de las radiaciones, por tanto el empleo de fármacos antiinflamatorios pueden mejorar la sintomatología.

Por otro lado y dado el efecto indirecto de las radiaciones, con liberación de radicales oxígeno por la radiolisis del agua, sabemos que los fenómenos inflamatorios a nivel de radioterapia se producen en un ambiente en el que los radicales oxígeno están tremendamente implicados.

Por todo lo expuesto parece probable que la SOD, no sólo se comporte como un antiinflamatorio inespecífico, sino que dados los mecanismos expuestos pudiera tratarse de un antiinflamatorio con una cierta especificidad para los efectos agudos de radioterapia.

Respecto a los fenómenos tardíos, es decir a la fibrosis radioinducida, ya hemos indicado que la reducción de la inflamación, aminora la producción de fibrosis, con lo que el mecanismo de acción de la SOD en los fenómenos tardíos por radioterapia, será preferentemente preventivo, pero como ha demostrado Benyahia³ en un trabajo publicado en 1996, la SOD también es capaz de reducir la fibrosis ya establecida a través de un mecanismo histoquímico, mediante el cual se producen cambios fenotípicos en los fibroblastos que disminuyen la fibrosis radioinducida.

Muy recientemente se han publicado varios artículos^{4,5} en los que se encuentra una relación entre la expresión de Manganese superóxido dismutasa y la resistencia a la radioterapia. No obstante estos hallazgos se refieren a la existencia de Manganese superóxido dismutasa endógena, lo que no haría sino sustentar la teoría de que la SOD es capaz de dismutar los radicales oxígeno tóxicos y que las células que expresan esta enzima se encuentran protegidas, pero que para ello es preciso que la SOD se encuentre a nivel intracelular, ya que la SOD exógena no actuaría a dicho nivel.

Experiencia de SOD en radioterapia

Todos los mecanismos de acción expuestos no pasarían de ser una mera especulación o un ejercicio teórico, si no existiesen unos resultados clínicos que los avalasen.

Resultados en relación a cistitis agudas

Existen varios trabajos que avalan la eficacia de SOD en el tratamiento de las cistitis agudas por irradiación, entre los que merece la pena destacar el publicado por Edsmyr⁶, con los resultados obtenidos en un estudio aleatorizado en el que se demuestra que los pacientes tratados con SOD tienen menos efectos secundarios genitourinarios que el grupo no tratado, igualmente y dado que al irradiar el aparato genitourinario se incluye el recto en el campo de tratamiento, este autor encuentra los mismos buenos resultados en lo que se refiere a control de los síntomas agudos de rectitis.

En nuestro país, Sanchiz⁷ realiza un estudio aleatorizado, en el que incluye 448 pacientes, que demuestra que existe una importante disminución de los efectos agudos tanto a nivel genitourinario como intestinal y cutáneo. Curiosamente en este trabajo se obtienen mejores resultados en efectos agudos para los síntomas rectales que para los genitourinarios. La explicación a este hecho se debe buscar en la distinta radiosensibilidad de las mucosas, es decir en la posibilidad que tiene una célula de morir para una dosis determinada. En este sentido, cabe recordar que precisamente la mucosa digestiva es de las más sensibles, en tanto que el epitelio de transición genitourinario es más radioresistente.

Por este diferente nivel de daño, y por ello de inflamación subsecuente, es razonable juzgar que los resultados sean mejores precisamente donde el daño, y por ello la inflamación sea mayor. Estos mismos resultados se mantienen respecto a la aparición de fenómenos tardíos que son menores en el grupo tratado con SOD que en los pacientes no tratados. Se repite nuevamente el fenómeno de una mayor efectividad a nivel intestinal y rectal que genitourinario.

Resultados en mucosa oral

En un estudio de Sanchiz⁸ en el que se incluyen 1.638 pacientes sometidos a irradiación de orofaringe y laringo-faringe por tumores de cabeza y cuello, se distribuyen aleatoriamente para recibir SOD o no tratamiento, concluyendo que existe un menor riesgo de presentar toxicidad mucosa en el grupo tratado con SOD.

El estudio valora también la disminución de los efectos tardíos en esta localización, existiendo un menor número de pacientes con efectos tardíos, siendo más evidente el efecto protector en la xerostomía inducida por el tratamiento radioterápico.

Resultados en irradiación intestinal

Existen dos estudios de Menander-Huber^{9,10}, en los que se demuestra que tanto el número de deposiciones como la necesidad de ingerir fármacos para el control de los síntomas de enterocolitis por irradiación, es menor en el grupo en que se administra

SOD y radioterapia, que en el grupo que sólo recibe radioterapia. A estos dos trabajos se deben unir los de Edsmyr⁶ y Sanchiz⁷, en los que se valora no sólo la toxicidad genitourinaria sino también la rectal y como ya se ha comentado en ambos se demuestra la mejoría en los resultados.

Resultados en fibrosis

Existen varios trabajos en los que se demuestra que SOD consigue muy buenos resultados en el tratamiento de la fibrosis radioinducida en tejido celular subcutáneo. Todos los autores consultados, entre los que citaremos a: Perdereau¹¹, Housset¹², Benyahia³, Baillet^{13,14}, Delanian¹⁵ o entre nosotros Ruíz¹⁶, coinciden en publicar resultados respecto a mejoría de fibrosis con SOD, que en todos los casos están alrededor del 85 %.

JUSTIFICACIÓN

Entre los tumores neoplásicos, figuran en un lugar destacado por su frecuencia los tumores localizados en la pelvis. La radioterapia es un arma terapéutica altamente relevante en el tratamiento de dichos tumores, aún teniendo en cuenta la presencia de efectos indeseables, que son más acentuados cuanto mayor es la dosis administrada. Estos efectos pueden llegar a ser tan severos que obliguen a la interrupción del tratamiento⁶.

Por otra parte, tras la recuperación de la toxicidad aguda y con el transcurso del tiempo, aparecen efectos tardíos, entre los que destaca notablemente la fibrosis en el volumen irradiado.

Los principales responsables de estos efectos secundarios, son los radicales libres peróxido que se producen como consecuencia del paso de la radiación ionizante a través del medio acuoso oxigenado representado por los tejidos orgánicos, situación que se da durante el transcurso de la radioterapia.

Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado que la SOD, metaloproteína que contiene Cu y Zn, y que se obtiene de hígado bovino, es eficaz en la prevención de efectos secundarios de la radioterapia. Debido a su actividad dismutasa, la Cu/Zn-SOD forma parte de un grupo de sustancias que tienen la función de dismutar de manera inocua los radicales libres que se producen en la célula en el curso de los procesos respiratorios.

La SOD endógena está presente en cantidades importantes en el interior de la célula y sin embargo, está ausente en el espacio extracelular y líquidos que la rodean. Ello implica que, mientras la célula está protegida frente a la acción de los radicales O_2^- libres que se producen en su interior, está expuesta a la de los producidos en su entorno. Por tanto, con la administración tanto parenteral como local de SOD, estos efectos nocivos ejercidos sobre las células por parte de los radicales libres superóxido quedarían contrarrestados. La administración concomitante de SOD permitirá que el paciente tolere dosis mayores de radiación ^{17,18,19,20,21,22}.

En 1978 Mc Cord y Fridovich¹ revisan el papel del superóxido en los procesos de inflamación y sobre la acción de la superóxido dismutasa en la prevención de la lesión tisular. Ambos autores demuestran que la activación de las células fagocitarias libera radicales superóxido muy reactivos y que la SOD es capaz de convertir el superóxido en O_2 y H_2O_2 no reactivos. Este tipo de mecanismo fisiopatológico del proceso inflamatorio es similar a la lesión radioinducida precoz por mecanismo indirecto.

La muerte celular inducida por la radiación, cualquiera que sea su mecanismo producirá fenómenos inflamatorios inespecíficos, que cursarán con clínica aguda de flogosis en la fase precoz o con fenómenos de hipotrofia, atrofia y fibrosis, como consecuencia de la destrucción celular y cicatrización de los fenómenos inflamatorios agudos y que se traducirán en cuadros tardíos de fibrosis postirradiación.

No es difícil entender que, hoy por hoy, la fibrosis una vez establecida no tiene posibilidades de reparación, pero la disminución de los fenómenos inflamatorios precoces favorecerán una disminución de la fibrosis subsecuente. Ésta es la base farmacológica del tratamiento con corticoides en las lesiones por irradiación, dado su efecto antiinflamatorio.

Diversos estudios con SOD^{23,24,25,26,27,28,29,30,31}, han demostrado su efecto antiinflamatorio tanto a nivel experimental como humano y su actividad comparable con AINES o corticoides.

Estudios recientes sobre efectos secundarios agudos y tardíos tras irradiación pélvica, han demostrado que los pacientes tratados con SOD, administrada tras cada sesión de radioterapia, cursan con una incidencia y un grado menor de efectos indeseables respecto al grupo no tratado con SOD, siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa en la mayoría de los casos. No obstante, considerando aquellos efectos que aparecen más tardíamente quedaría por investigar si administrando SOD durante un período de tiempo una vez finalizada la radioterapia, la incidencia y el grado de estos efectos tóxicos tardíos disminuirían¹. En este sentido el trabajo de Delanian¹⁵ muestra resultados positivos en la prevención de la fibrosis tardía por radioterapia.

Los datos expuestos acerca de mecanismos de acción de las radiaciones, son la base para el empleo de SOD durante la fase de tratamiento radioterápico. No obstante, el análisis del mecanismo fisiopatológico de la fibrosis radioinducida, principal efecto secundario tardío

de la radioterapia, así como la existencia de algunos estudios preliminares ya nombrados, nos permite plantear la hipótesis del empleo de SOD para reducir los efectos secundarios tardíos de la radioterapia.

Por todo ello, se propuso realizar un ensayo clínico en fase IV, en pacientes con tumores pélvicos que fueran a recibir radioterapia, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con SOD después de la radioterapia, en la prevención de efectos indeseables tardíos, comparativamente con un grupo de pacientes sometidos a radioterapia, pero no tratados con SOD.

La elección de localizaciones pélvicas ha sido debida, por un lado a la riqueza sintomática de la cavidad abdominal, lo que permite una valoración clínica fácil y cómoda y por otro al hecho de que se precisan pocos estudios complementarios y por tanto no resulta gravosa. Otro factor a tener en cuenta ha sido el hecho de existir alguna experiencia clínica al respecto.

Objetivos del estudio

El objetivo principal de este estudio ha sido evaluar la eficacia de la superóxido dismutasa (SOD) en la prevención de efectos secundarios tardíos tras irradiación pélvica comparándose 2 grupos:

Grupo A: Administración de SOD durante 7 semanas después de finalizar la radioterapia.

Versus

Grupo B: Grupo control no tratado con SOD.

El objetivo secundario del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de SOD administrada en este ensayo en el tratamiento de efectos secundarios agudos tras la radioterapia.

Consideraciones éticas

Comité Ético

El protocolo del estudio se sometió a la revisión y dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Dicho comité emitió informe de autorización con fecha 17 de marzo de 1997.

Desarrollo del estudio de acuerdo a normas éticas

El presente estudio fue llevado a cabo de acuerdo con las recomendaciones éticas internacionales para la investigación clínica, que tienen origen en la Declaración de Helsinki y sus posteriores revisiones. Así mismo, se siguieron las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español en materia de ensayos clínicos.

Autorizaciones administrativas

La solicitud de autorización de ensayo clínico se presentó a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) y se obtuvo con fecha tres de junio de 1997.

Información al paciente y consentimiento informado

Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de las características del estudio, así como de la posibilidad de abandonar el mismo en cualquier momento en que lo desearan. Los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito antes de iniciar cualquiera de los procedimientos incluidos en el protocolo del ensayo, para lo que firmaron una hoja de consentimiento informado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estructura del estudio

Generalidades del diseño y descripción del plan

El presente estudio se diseñó como un ensayo clínico piloto en fase IV, abierto y con asignación aleatoria en el que se compararon un grupo de pacientes en tratamiento radioterápico a los que se les aplicó SOD frente a un grupo no tratado con el fármaco.

Se incluyeron 100 pacientes diagnosticados de tumoración de la zona pélvica sometidos a irradiación abdominal durante 5 semanas. Posteriormente, según el grupo al que fueron asignados, fueron o no, tratados con SOD durante 7 semanas, realizándose una evaluación posterior a los 49 días, y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.

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

Justificación del diseño del estudio y los grupos control

SOD ha demostrado ser eficaz en la prevención de efectos secundarios agudos y tardíos tras la irradiación, cuando se administra después de cada sesión de radioterapia.

Considerando aquellos efectos que aparecen más tardíamente, quedaría por investigar si administrando SOD durante un período de tiempo una vez finalizada la radioterapia, la

incidencia y el grado de estos efectos tóxicos tardíos disminuyen. El presente estudio se ha diseñado como un ensayo clínico, para evaluar la eficacia del tratamiento con SOD una vez finalizadas todas las sesiones de radioterapia, en la prevención de efectos indeseables tardíos en pacientes con tumores pélvicos irradiados. Como control se ha tomado un grupo de pacientes sometidos a radioterapia pero no tratados con SOD.

Selección de los sujetos del estudio

Se seleccionaron 100 pacientes, diagnosticados de tumoración de la zona pélvica y con indicación de tratamiento con irradiación abdominal, que cumplieran los criterios de selección del estudio y daban su consentimiento informado por escrito, para participar en el estudio.

Criterios de inclusión

Los pacientes candidatos a participar en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

1. Edad superior a 18 años.
2. Consentimiento informado por escrito.
3. Programados para ser sometidos a irradiación de la zona pélvica por patología neoplásica.
4. Dosis de irradiación prevista de 50 Gy o superior en la pelvis.

Criterios de exclusión

Se consideraron como criterios de exclusión los siguientes:

1. Embarazo o lactancia.
2. Supervivencia esperada inferior a 6 meses.
3. Imposibilidad de seguimiento y/o de comprensión del tratamiento por parte del paciente.
4. Alergia al fármaco.
5. Alteración de la función hepática: SGOT/SGPT y bilirrubina 3 veces por encima del límite normal superior.
6. Alteración renal valorada con creatinina sérica superior a 200 μ mol/l (2,3 mg/dl).
7. Estados patológicos relacionados con un metabolismo acelerado del cobre (enfermedad de Wilson) o del Cinc.

Criterios de retirada del estudio

El paciente podía ser retirado del ensayo si se producía un acontecimiento adverso relacionado con el fármaco en estudio que lo requiriese y por tanto, fueron excluidos aquellos pacientes en los que se cumplía al menos una de las siguientes características:

Acontecimiento adverso relacionado con el fármaco SOD, que requiriese sacar al paciente del estudio, como cualquier enfermedad concomitante que a juicio del investigador

interfiriere con la evaluación, violación significativa del protocolo y/o cumplimiento de al menos uno de los criterios de exclusión del estudio.

En cualquier momento, el paciente podía abandonar voluntariamente el estudio, insistiendo en la existencia de este derecho en la hoja de información, recordándole que para su propio interés convenía que se pusiese en contacto con el investigador, antes de adoptar tal decisión.

En todos los casos se intentó comunicar con el paciente para conocer los motivos del abandono y para pedirle que se sometiera a las exploraciones previstas para la visita post-tratamiento.

Todos los pacientes retirados o excluidos del estudio realizaron una visita de seguimiento, y esta visita, junto con la razón de exclusión o retirada quedó reflejada en el Cuaderno de Recogida de Datos.

Modificación del régimen posológico prescrito

El protocolo no contempló la posibilidad de modificar el régimen posológico prescrito.

Tratamiento

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos siguientes grupos de tratamiento:

- Tratamiento con SOD, consistente en 8 mg de SOD (Cu-Zn SOD) vía intramuscular, 3 veces por semana durante 7 semanas, una vez finalizada la radioterapia.
- No tratamiento con SOD.

Producto en estudio

Denominación genérica: Superóxido dismutasa (Cu-Zn SOD).

Características estructurales del fármaco:

Peso molecular	31.400
Número de subunidades	2
Secuencia de aminoácidos	151 aminoácidos/subunidad 1 Tir, 4 Fe, 1 SH, 1 S-S, o Trp.
Punto isoelectrico	pH 5,1
Contenido de metales	1 Cu ²⁺ y 1 Zn ²⁺ por subunidad (0,4 % de cada uno en peso).
Contenido de hidratos	menos del 0,05 %
Contenido de lípidos	Negativo.
Estructura cristalina a 3A	La mayor parte en láminas beta, escasas hélices alfa.
Conformación original	Proteasa resistente a un pH 5-9

Características de la Superóxido dismutasa inyectable:

Forma	Sólido congelado en seco en viales de suero.
Excipiente	Sacarosa USP/NF. (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁).
Potencia	4 mg, 8 mg por vial.
Período de caducidad	Cinco años a temperatura ambiente.
Diluyente	0,9% de cloruro sódico inyectable USP (sin conservantes).
Solubilidad	Rápida y completa.
Aspecto	Una vez reconstituida, solución clara de color verde pálido.
Actividad específica	≥ 3.300 U/mg de proteínas.

Forma farmacéutica: Viales conteniendo cada uno 8 mg de SOD.

Métodos de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

La asignación aleatoria se realizó por el método de aleatorización en bloque utilizando sobres cerrados. Cuando un paciente era incluido en el estudio se le adjudicaba el primer número de tratamiento disponible, asignándole por tanto aleatoriamente uno de los dos grupos:

- Tratamiento con SOD (Grupo A)
- No tratamiento con SOD (Grupo B)

Selección de las dosis del estudio

Las dosis de SOD se administraron de acuerdo con la pauta descrita por el fabricante.

Técnicas de enmascaramiento

No procede, por tratarse de un estudio abierto.

Tratamientos previos y concomitantes

Todos los pacientes incluidos en el estudio habían recibido tratamiento quimioterápico previo, de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ácido folínico 200 mg/m²/ día intravenoso en infusión de 2 horas.
- 5-fluorouracilo: 375 mg/m²/día en bolus intravenoso, 1 hora después de la infusión de ácido folínico.

Este esquema se administró durante 5 días consecutivos, cada 28 días sin reducción de dosis en ningún caso. Se administraron 3 ciclos antes de la radioterapia y 3 después de la misma.

Una vez incluidos en el estudio y de forma adicional al tratamiento con radioterapia, se permitió durante el estudio el tratamiento con antibacterianos y antidiarreicos, en los casos en que fueron precisos. No se permitió la administración de ningún otro agente antiinflamatorio, aparte de la SOD.

Cumplimiento del tratamiento

La administración por vía intramuscular asegura el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Valoración de eficacia y de seguridad

Valoración de eficacia

La variable principal de evaluación es la incidencia y grado de efectos indeseables tardíos de acuerdo con los criterios propuestos por la RTOG (Tabla 2). La toxicidad aguda se evaluó igualmente de acuerdo con estos criterios (Tabla 1), así como el número de interrupciones debidas a toxicidad por radioterapia y la duración total de las mismas.

Los criterios dictados por la RTOG³² (Radiation Therapy Oncology Group)/ EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) se basan en la aparición de signos y síntomas clínicos, así como en la necesidad de utilización de fármacos sintomáticos para el control de estos síntomas. Si bien esta clasificación tiene un componente subjetivo importante, es de amplia utilización en los Servicios de Oncología Radioterápica de todo el mundo y la experiencia nos demuestra que una única valoración puede tener un componente subjetivo, pero la evolución a lo largo del tiempo afianza los resultados.

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Eritema leve, depilación, descamación.	Eritema doloroso, descamación húmeda, edema moderado.	Descamación húmeda confluyente, salvo en pliegues, edema con fóvea.	Úlcera, hemorragia, necrosis.
Diarrea, incomodidad (no medicación).	Diarrea que requiere parasimpaticolíticos, dolor, supuración mucosa.	Diarrea que requiere nutrición parenteral, supuración sanguinolenta, niveles en Rx.	Obstrucción que requiere cirugía, fístula o supuración, hemorragia.
Polaquiuria, nicturia, disuria sin medicación.	Mismos síntomas una vez a la hora.	Dolor pélvico, hematuria, necesidad de narcóticos.	Hematuria que precisa transfusión, obstrucción vesical, ulceración o necrosis.

Tabla 1. Toxicidad aguda para piel, intestino y vejiga, según la RTOG/EORTC.

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Atrofia leve, cambios en la pigmentación.	Atrofia desigual telangiectasias.	Descamación húmeda confluyente, salvo en pliegues, edema con fóvea.	Úlcera, hemorragia, necrosis.
Diarrea leve: 5 mov/día, pérdida rectal leve o hemorragia.	Diarrea moderada: más de 5 mov/día, mucosidad rectal o hemorragia intermitente.	Obstrucción o hemorragia que requiere cirugía.	Necrosis, perforación o fístula.
Leve atrofia, telangiectasias menores, hematuria microscópica.	Frecuencia moderada, telangiectasias moderadas, hematuria macroscópica ocasional.	Severa frecuencia, disuria, hematuria frecuente, capacidad <150 cc.	Necrosis, contracción de vejiga <100 cc, cistitis hemorrágica grave.

Tabla 2. Toxicidad tardía para piel, intestino y vejiga, según la RTOG/EORTC.

Existen otros sistemas algo más objetivos para la valoración de los efectos secundarios por radioterapia, como el sistema SOMA-LENT³³, pero su enorme complejidad no lo ha hecho de utilización generalizada, por lo que la experiencia en el manejo y significación de los resultados no está tan consistentemente asentada. Por todo ello, en el diseño del estudio se valoró como más consecuente el empleo de la escala de la RTOG/EORTC.

Dado que el estudio tiene dos años de inclusión de pacientes, dos años de seguimiento y un año de valoración, en el año de diseño no estaba generalizado el uso de los Common Toxicity Criteria³⁴ en los ensayos fase IV.

Valoración de seguridad

Acontecimientos adversos

Se definió como acontecimiento adverso cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presentara en un paciente o sujeto sometido a investigación clínica, al que se le administrase un producto farmacéutico, independientemente que se considerase o no relacionado con el producto. Por tanto, cualquier signo (incluyendo la alteración de un parámetro de laboratorio), síntoma o enfermedad desfavorables y no intencionados, que se presente asociado temporalmente al uso de un producto medicinal puede constituir un acontecimiento adverso. Se llevó a cabo la recogida de acontecimientos adversos del ensayo, describiéndola según su duración, intensidad, frecuencia y relación de causalidad con el tratamiento.

El grado de imputabilidad del acontecimiento adverso, se clasificó de acuerdo con el algoritmo de Naranjo³⁵:

Un efecto adverso "cierto", es aquel que:

- (1) aparece en una secuencia temporal razonable tras el tratamiento, o aquel en que se ha detectado en fluidos o tejidos corporales un nivel tóxico de fármaco.
- (2) se deduce una respuesta esperada al fármaco sospechoso, y
- (3) es confirmado por una mejoría al retirar el fármaco y reaparece al administrarlo de nuevo.

Un efecto adverso "probable", es aquel que:

- (1) aparece en una secuencia temporal razonable tras el tratamiento con el fármaco.
- (2) se deduce una respuesta esperada al fármaco sospechoso.
- (3) es confirmado por una mejoría al retirar el fármaco, pero no al volver a administrarlo, y
- (4) no se puede explicar razonablemente por las características conocidas del estado clínico del paciente.

Un efecto adverso "posible", es aquel que:

- (1) aparece en una secuencia temporal tras el tratamiento con el fármaco.
- (2) posiblemente sigue un patrón conocido del fármaco sospechoso, y
- (3) puede ser explicado por las características de la enfermedad del paciente.

Un efecto adverso "dudoso", se define si está probablemente relacionado a otros factores distintos de un fármaco.

Al informar de una reacción adversa grave o inesperada, se tuvo la siguiente información, en los casos en que estaba disponible:

- Iniciales del paciente.
- Nombre del investigador principal.
- Número del protocolo y documento.
- Fármaco asignado según lista de randomización y número de lote.
- Fecha de nacimiento, sexo y raza del paciente.
- Fechas de administración del fármaco estudiado.
- Fármacos concomitantes: dosis, vía de administración y duración de la terapia.
- Información referente al acontecimiento adverso:
 - * Descripción.
 - * Fecha de aparición y desaparición en su caso, así como gravedad.
 - * Si se necesitó hospitalización o la prolongó.
 - * Tratamiento requerido por el acontecimiento adverso.
 - * Resultado del tratamiento.
 - * Cualquier información disponible sobre suspensión.
 - * Decisión en cuanto a la relación con el fármaco en estudio.

- * Si la reacción constituyó una amenaza para la vida.
- * En caso de muerte: causa y datos de la autopsia (si están disponibles).

Los efectos indeseables de la radioterapia no se reportaron como acontecimientos adversos, siendo su descripción la base de valoración de la eficacia del fármaco. La progresión del proceso tumoral se valoró como una consecuencia del mismo. Para cualquier otro efecto adverso no descrito previamente o de etiología desconocida se determinó el grado de causalidad de acuerdo con el ya citado algoritmo de Naranjo.

Examen físico y constantes vitales

Como evaluación de seguridad, en cada visita se evaluó la tensión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca.

Los pacientes fueron sometidos a una exploración física completa durante el período de selección, en las visitas programadas y al final del estudio.

Los valores de todas las constantes vitales registradas y las exploraciones físicas fueron incluidos en los apartados correspondientes de los Cuadernos de Recogida de Datos.

Pruebas de laboratorio

Antes del comienzo del estudio y de forma periódica a lo largo del mismo se realizaron analíticas completas, que se valoraron teniendo en cuenta las condiciones de cada uno de los pacientes.

Esquema del estudio y desarrollo del mismo

El estudio se realizó de acuerdo con el esquema de la Tabla 3:

	Pre- tto	RT	Día 1	40 días	49 días	90 días	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Criterios de selección	X										
Consentimiento Informado	X										
Historia clínica	X										
Examen físico	X	X*	X	X		X	X	X	X	X	X
Hematología	X			X		X	X	X	X		
Bioquímica	X			X		X	X	X	X		
Administración de fármaco			X** -----								
Efectos tóxicos		X*		X		X	X	X	X	X	X
Marcadores				X***			X***	X***	X***		
TAC ó ECO						X	X			X	
Colonoscopia									X		X
Acontecimientos adversos			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación				X	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 3. Esquema del estudio

*Se realizarán una vez por semana durante la radioterapia.

**Únicamente para el grupo A. (Tratado con SOD)

***La determinación de marcadores tumorales se llevó a cabo a criterio del investigador.

Nota: Los días 1, 40, 49, 90 y hasta 2 años están referidos a partir de la finalización de la radioterapia.

Inclusión en el estudio

Una vez obtenido el consentimiento informado y verificado que el paciente cumplía los criterios de selección, era incluido en el estudio realizándose:

- Historia Clínica
- Exploración física
- Hematología: hemoglobina, hematocrito, hematíes, VCM, HCM, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación y tiempo de protrombina.
- Bioquímica: bilirrubina total, SGOT, SGPT, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, cloro y glucosa.
- Se realizaron las pruebas de laboratorio referentes a la función hepática y renal, así como la prueba de embarazo en aquellas pacientes incluidas en el estudio, susceptibles de estarlo.

Todos los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas, fueron sometidos a pruebas cutáneas de sensibilidad a SOD. Solamente se incluyeron aquellos pacientes cuyo test cutáneo fue negativo. El test se realizó de la siguiente forma:

- Un vial de 8 mg de SOD, se diluyó en 2ml de suero salino.
- 0,02 ml de solución se inyectó intradérmicamente con aguja fina y corta.

- Se midió inmediatamente el diámetro del habón formado y nuevamente después de 20 minutos de espera.
- Los siguientes signos podían indicar hipersensibilidad al fármaco:
 - Aumento del diámetro del habón inicial en más de 2mm tras 20' de espera.
 - Eritema junto al habón inicial.
 - Aparición de pseudópodos.

Tratamiento radioterápico

Todos los pacientes recibieron irradiación en la zona pélvica con una dosis igual o superior a 5.000 cGy, con una técnica de 4 campos, irradiándose todos los campos el mismo día. El fraccionamiento del tratamiento fue de 180 a 200 cGy por sesión y 5 sesiones semanales, durante 5 semanas.

Durante la radioterapia se realizó una vez por semana examen físico y se registraron los efectos tóxicos que se iban presentando.

Profilaxis con SOD

Una vez finalizada la radioterapia los pacientes del grupo A recibieron 8 mg de SOD vía IM, tres veces por semana durante 7 semanas.

Los pacientes del grupo B no recibieron tratamiento con SOD.

Seguimiento

Los pacientes de ambos grupos hicieron visitas de seguimiento a los 49 y 90 días y a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses después de finalizada la Radioterapia.

En estas visitas se registraron los efectos tóxicos aparecidos, tal como se especifica en el protocolo. Los efectos secundarios agudos se registraron desde el inicio de la radioterapia hasta 90 días después de finalizada la misma. Los efectos secundarios tardíos se registraron desde 90 días hasta 2 años después de finalizada la radioterapia.

Se registraron las interrupciones debidas a toxicidad por radioterapia así como la duración de las mismas.

En todas las visitas de seguimiento se evaluó la eficacia de SOD en el tratamiento de efectos secundarios agudos y en la profilaxis de los efectos secundarios tardíos. Se realizaron además las pruebas siguientes:

- 90 días: Examen físico, hematología, bioquímica y ecografía o TAC.
- 6 meses: Examen físico, hematología, bioquímica, marcadores y ecografía o TAC.
- 9 meses: Examen físico, hematología, bioquímica y marcadores.
- 12 meses: Examen físico, hematología, bioquímica, marcadores y fibrocolonoscopia.
- 18 meses: Examen físico y ecografía o TAC.
- 24 meses: Examen físico y fibrocolonoscopia.

La determinación de marcadores tumorales se llevó a cabo según criterio médico, sin relación con el estudio.

Todos los acontecimientos adversos, tanto los observados en la visita médica, los explicados por el paciente, como los obtenidos al preguntarle, fueron anotados en el Cuaderno de Recogida de Datos. Igualmente fue anotada en el apartado correspondiente toda la medicación tomada durante el estudio.

Idoneidad de las variables

Todos los exámenes y pruebas realizados durante el estudio están de acuerdo con los estándares de la práctica médica y los procedimientos clínicos habituales.

Control de calidad de los datos

Se han revisado todos los CRD, comprobándose con la historia clínica de los pacientes la coincidencia de los datos con los recogidos.

Métodos estadísticos y cálculo del tamaño de la muestra

Metodología estadística

Estadística descriptiva

De las variables continuas se ha obtenido, en cada grupo, la media aritmética, la desviación estándar, el número de observaciones y el número de ausencias.

De las variables ordinales y categóricas, se han calculado las frecuencias absolutas y relativas, en tanto por ciento de cada una de las categorías, el número de observaciones y el número de ausencias.

Análisis comparativo

El objetivo principal del estudio consiste en demostrar que la SOD previene los efectos secundarios tardíos en irradiación pélvica, significativamente mejor que en los pacientes en los que no se utiliza dicho fármaco.

El método estadístico se ha basado en pruebas de no-igualdad aplicando, para las variables cuantitativas, las pruebas de Student para grupos independientes o el test de Wilcoxon, si se requieren pruebas no paramétricas, y el test de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas; determinando el *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95% en los parámetros que valoren el riesgo que resulten estadísticamente significativos.

Para comparar los parámetros de control clínico y de laboratorio, a lo largo del estudio, se ha utilizado el análisis de la varianza para series repetidas.

Criterios de evaluación

Los grupos se evaluarán por intención de tratamiento, considerando un error de tipo I menor o igual al 5% para establecer el resultado como estadísticamente significativo y utilizando, en todo caso, contraste bilateral.

Previamente al análisis comparativo propiamente dicho, los grupos se han comparado basalmente para establecer el grado de homogeneidad de las poblaciones a estudiar.

Plan de Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha determinado las siguientes poblaciones a estudiar:

➤ *Población por intención de tratar*

Incluye a todos los pacientes aleatorizados que cumplan los criterios de inclusión del estudio y no cumplan ninguno de los criterios de exclusión del mismo, que habiendo recibido tratamiento radioterápico, hayan sido evaluados, al menos una vez con posterioridad a la visita de inclusión.

➤ *Población por protocolo*

Dadas las características del diseño del estudio no se ha planteado un análisis por protocolo.

➤ *Población para seguridad*

Incluye a todos los pacientes que hayan recibido, al menos, una sesión de tratamiento radioterápico.

Cálculo del tamaño de la muestra

El trabajo se planteó como un ensayo piloto, estimando suficiente un tamaño de muestra de 100 pacientes, 50 en cada grupo, para extraer conclusiones de acuerdo con los objetivos del estudio.

Cambios en la realización del estudio o en los análisis previstos

Se han realizado las siguientes reagrupaciones de la toxicidad:

1. Presencia o ausencia de toxicidad.
2. Toxicidad relevante (≥ 2) o no relevante (< 2).
3. Toxicidad máxima alcanzada durante la irradiación, aguda (hasta el día 90) y tardía (hasta los 2 años).

Población estudiada

Disposición de los pacientes

Entre Agosto de 1997 y Marzo de 2002 se estudiaron 100 pacientes que cumplían los criterios de selección y fueron aleatorizados, siendo asignados 50 a cada grupo de tratamiento. Un paciente del grupo control fue excluido por enfermedad concomitante y

carecer de datos posteriores a la visita de inclusión. Por tanto, la distribución de los grupos a comparar fue:

Tratamiento con SOD: 50 pacientes (50,5%).

Grupo control sin tratamiento: 49 pacientes (49,5%).

Desviaciones del Protocolo

Violaciones menores de protocolo

Se consideró violación menor del protocolo no acudir a una de las visitas del estudio, siempre y cuando se dispusiera de datos posteriores. En los pacientes que completaron los 2 años de seguimiento, se han producido las violaciones menores que muestra la Tabla 4.

Nº de paciente	Visita perdida
32	Mes 18
43	Mes 6, mes 12, mes 18
60	Mes 12, mes 18
66	Día 49
71	Mes 9
74	Mes 18
78	Mes 9
94	Mes 18

Tabla 4. Violaciones menores en los pacientes que completaron los 2 años de seguimiento.

Como se puede observar, en 5 ocasiones se produce en la visita del mes 18, esto es debido a que por la petición de las diversas pruebas complementarias se va acumulando retraso en la realización de la visita del mes 12 que al final queda muy próxima de la correspondiente al mes 18 y se decide anular ésta última.

En el caso del paciente 43 hubo una enfermedad intercurrente que originó una pérdida en el seguimiento y fue necesario localizarle para continuar su control.

Violaciones mayores del protocolo

Aparte del paciente excluido por enfermedad concomitante, 2 casos son considerados como violación mayor del protocolo (pacientes con códigos nº 33 y 97). En ambos casos por no terminar el tratamiento radioterápico (uno lo abandona tras la 1ª semana y otro después de la 2ª).

Con el objetivo de que el análisis gane en claridad, en el texto se han incluido únicamente las tablas más relevantes.

RESULTADOS

Evaluación de la eficacia

Datos analizados

Se han incluido un total de 99 pacientes valorables, 50 en el grupo de tratamiento con SOD y 49 en el grupo control sin tratamiento.

El paciente excluido fue debido a fibrilación auricular intercurrente que imposibilitó el seguimiento. Por tanto, se carece de datos.

Durante la radioterapia, un paciente de cada grupo fue perdido, por progresión tumoral en el grupo control (semana 3) y por intolerancia al tratamiento quimioradioterápico (diarreas) en el grupo de SOD (semana 1).

Una vez concluida la radioterapia, las pérdidas durante el seguimiento fueron debidas a: progresión de la enfermedad, por lo que fueron excluidos del seguimiento, fallecimiento y/o aparición de síntomas locales tumorales que imposibilitaban la valoración. El número de pacientes que completó cada visita se detalla en la Tabla 5.

	Control (n=49)	SOD (n=50)
Día 40	48	49
Día 49	48	48*
Día 90	45	47
Mes 6	41	43
Mes 9	40	41
Mes 12	37	38
Mes 18	32	38
Mes 24	31	37

* Un paciente no acudió por razones personales.

Tabla 5. Número de pacientes que completan cada una de las visitas del estudio

En resumen, terminan el período completo de seguimiento 68 pacientes.

En la Tabla 6 se resumen las razones de no conclusión del seguimiento.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Razones de no conclusión	Perdido en el seguimiento	n	1	2	3
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	Violación del protocolo	n	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enfermedad concomitante	n	3	8	11
		%	27,3%	72,7%	100,0%
	Otras razones	n	8	7	15
		%	53,3%	46,7%	100,0%
Total		n	13	18	31
		%	41,9%	58,1%	100,0%

Tabla 6. Razones de no-conclusión del seguimiento.

Características demográficas y basales

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían con los criterios de selección especificados en el protocolo.

En este apartado, se señalan las características basales de los pacientes y el análisis de ellas en cada grupo, así como su comparación para ver su homogeneidad.

La edad media de los pacientes fue similar en ambos grupos (test de Student para grupos independientes; $p = 0,852$) y la distribución por sexo no fue significativamente distinta, si bien la proporción de varones era inferior en el grupo control (prueba exacta de Fisher; $p = 0,077$) (Tabla 7).

			N	Media	Desviación típ.	P
Edad (años)	Grupo de tratamiento	SOD	50	63,69	10,49	<i>no significativo</i>
		No SOD	49	64,08	10,01	(0,852)

Tabla 7. Distribución de los pacientes por edad y grupo de tratamiento

En la Tabla 8 se describe la distribución de pacientes, en cada grupo de tratamiento, en función de su sexo.

			Sexo		Total
			Varón	Mujer	
Grupo de tratamiento	SOD	Recuento	40	10	50
		% de Grupo de tratamiento	80,0%	20,0%	100,0%
	No SOD	Recuento	31	18	49
		% de Grupo de tratamiento	63,3%	36,7%	100,0%
Total		Recuento	71	28	99
		% de Grupo de tratamiento	71,7%	28,3%	100,0%

Tabla 8. Distribución de los pacientes por sexo y grupo de tratamiento

La talla era significativamente superior en el grupo de SOD (test de Student para grupos independientes; $p = 0,008$), mientras que el peso y el Índice de Masa Corporal (IMC) no resultaron ser significativamente distintos entre ambos grupos (test de Student para grupos independientes; $p = 0,128$ y $p = 0,945$; respectivamente) (Tabla 9).

			N	Media	Desviación típ.	p
Peso	Grupo de tratamiento	SOD	50	73,35	12,16	<i>n.s.</i>
		No SOD	47	69,49	12,63	(0,128)
Talla	Grupo de tratamiento	SOD	49	1,66	0,08	<i>significativo</i>
		No SOD	47	1,62	0,08	(0,008)
IMC	Grupo de tratamiento	SOD	49	26,54	3,36	<i>n.s.</i>
		No SOD	46	26,49	4,16	(0,945)

Tabla 9. Características corporales de los pacientes

Sólo 2 pacientes del grupo de SOD (4,0%) consumían alcohol, mientras que ninguno del grupo control refirió dicho hábito, no siendo las proporciones significativamente distintas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).

A pesar de que se analizó la profesión de los pacientes, dada su variabilidad, no se ha considerado.

Seis pacientes del grupo de SOD (12,0%) tenían antecedentes familiares de enfermedad tumoral, mientras que 8 del grupo control (16,3%) refirieron dichos antecedentes, no siendo las proporciones significativamente distintas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,577$).

Sólo un paciente del grupo de control (2,0%) no había sido intervenido quirúrgicamente, mientras que todos los del grupo de SOD habían sido intervenidos con anterioridad, por lo que las proporciones no son significativamente distintas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).

Todos los tumores fueron localizados en el recto, salvo un caso correspondiente a un tumor de cuello uterino. La intervención realizada con mayor frecuencia (Tabla 10), fue la resección anterior (59 casos; 59,6%), seguida de la resección abdomino-perineal (36 casos; 36,4%). En 4 pacientes se realizaron otros tipos de intervención (2 exéresis de recidivas presacras, una extirpación parcial de tumor rectal y una intervención cérvico-uterina). El

tipo de intervención fue similar en ambos grupos de tratamiento, no detectándose diferencias significativas (Chi cuadrado de Pearson; $p = 0,565$).

			Tipo de intervención			Total
			Resección anterior	Abdomino-perineal (Milles)	Otra	
Grupo de tratamiento	SOD	n	31	18	1	50
		%	62,0%	36,0%	2,0%	100,0%
	No SOD	n	28	18	3	49
		%	57,1%	36,7%	6,1%	100,0%
Total		n	59	36	4	99
		%	59,6%	36,4%	4,0%	100,0%

Tabla 10. Distribución de los pacientes según el tipo de intervención

El tiempo medio transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta el inicio de la radioterapia, fue de $4,6 \pm 7,1$ meses en el grupo de SOD y de $4,3 \pm 3,9$ meses en el grupo control, no siendo la diferencia estadísticamente significativa (test de Student para grupos independientes; $p = 0,777$).

Las frecuencias según la clasificación TNM del tipo tumoral así como la distribución del estadio y grado tumoral en ambos grupos son también similares. (Tablas 11, 12 y 13).

Grupo	SOD			Control		
		n	%		n	%
T	2	3	10,0%	2	6	20,7%
	3	25	83,3%	3	22	75,9%
	4	2	6,7%	4	1	3,4%
N	0	16	53,4%	0	19	65,5%
	1	7	23,3%	1	7	24,1%
	2	7	23,3%	2	3	10,4%
M	0	30	100,0%	0	28	100,0%

*** No se dispone de esta información en todos los pacientes**

Tabla 11. Distribución según clasificación TNM

			Estadio tumoral				Total
			I	II	III	IV	
Grupo	SOD	Recuento		4	2		6
		% de Grupo de tratamiento		66,7%	33,3%		100,0%
	No SOD	Recuento	2	5	3	1	11
		% de Grupo de tratamiento	18,2%	45,5%	27,3%	9,1%	100,0%
Total	Recuento	2	9	5	1	17	
	% de Grupo de tratamiento	11,8%	52,9%	29,4%	5,9%	100,0%	

Tabla 12. Distribución por estadio

			Grado tumoral				Total
			G1	G2	G3	X	
Grupo	SOD	Recuento	8	29	3	8	48
		% de Grupo de tratamiento	16,7%	60,4%	6,3%	16,7%	100,0%
	No SOD	Recuento	9	27	2	9	47
		% de Grupo de tratamiento	19,1%	57,4%	4,3%	19,1%	100,0%
Total		Recuento	17	56	5	17	95
		% de Grupo de tratamiento	17,9%	58,9%	5,3%	17,9%	100,0%

Tabla 13. Distribución por grado tumoral

De las constantes vitales medidas pre-radioterapia (presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria, temperatura y peso), sólo la presión arterial diastólica fue significativamente distinta entre los grupos en estudio, siendo más baja en el grupo control (test de Student para grupos independientes; $p = 0,026$).

Respecto a otras enfermedades, en la visita previa al inicio de la radioterapia, se analizó la presencia de las mismas en las siguientes localizaciones: sistema cardiovascular (Tabla 14), sistema nervioso central, sistema respiratorio, área otorrinolaringológica, área ocular, sistema musculoesquelético, piel, sistema gastrointestinal, hígado, aparato urogenital, sistema endocrino, sistema metabólico, sistema inmune, reacciones alérgicas en general o a fármacos y otro grupo en el que se agrupaban otras enfermedades. Se encontró 28 pacientes afectados (56%) del grupo de SOD y 24 pacientes (49%) del grupo control, no siendo la diferencia de proporciones estadísticamente significativa ni por grupos ni en su conjunto (prueba exacta de Fisher; $p = 0,548$).

			Sistema cardiovascular		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	Recuento	9	41	50
		% de Grupo de tratamiento	18,0%	82,0%	100,0%
	No SOD	Recuento	8	41	49
		% de Grupo de tratamiento	16,3%	83,7%	100,0%
Total		Recuento	17	82	99
		% de Grupo de tratamiento	17,2%	82,8%	100,0%

Tabla 14. Enfermedades concomitantes. Sistema cardiovascular: Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

En lo que se refiere a hematología y bioquímica, ninguno de los parámetros hematológicos medidos pre-radioterapia, resultó ser significativamente distinto entre los grupos en estudio (test de Student para grupos independientes). Los parámetros analizados fueron: hemoglobina, hematocrito, hematíes, VCM, HCM, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfocitos, monolitos y velocidad de sedimentación a la primera hora.

De igual forma, ningún parámetro bioquímico, medido pre-radioterapia, resultó ser significativamente distinto entre los grupos en estudio (test de Student para grupos independientes). Los parámetros analizados fueron: bilirrubina total, SGOT, SGPT, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, cloro y glucosa.

Las constantes vitales que se analizaron previamente al tratamiento fueron: presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria y peso. Podemos resumir que únicamente la presión arterial diastólica fue significativamente más elevada en el grupo de tratamiento (75,2 vs 70,2 de promedio). No obstante, este valor no tiene ninguna relevancia a la hora de valorar la toxicidad por radioterapia, por lo que no debe ser tenido en cuenta como factor de distorsión.

Por tanto, puede concluirse que ambas muestras, grupo control y grupo tratamiento no presentan ningún tipo de diferencias que pueda hacerlas diferentes y hacer los resultados no comparables. No obstante, dado que se trata de un estudio de prevención de toxicidad tardía, podría pensarse que uno de los 2 grupos haya tenido una tolerancia distinta al tratamiento radioterápico lo que introduciría un sesgo en los resultados.

Si asumimos como hipótesis que la toxicidad tardía está relacionada con la aparición de fenómenos inflamatorios agudos (hipótesis de trabajo), si un grupo presenta menor toxicidad aguda, los resultados de toxicidad tardía estarían influenciados por esta circunstancia.

Para evitar esta posible causa de error se ha analizado la aparición de toxicidad aguda durante la radioterapia. La hipótesis es que si ambos grupos presentan la misma toxicidad y ambas muestras son iguales respecto a criterios demográficos, como ya se ha comprobado, ambas poblaciones serán absolutamente comparables.

Toxicidad aguda durante la radioterapia

El análisis de la toxicidad aguda que se presenta durante la radioterapia, permite establecer si la tolerancia al tratamiento radioterápico es idéntica en ambos grupos, es decir, si éstos son homogéneos respecto a todas las variables estudiadas antes de comenzar el tratamiento con SOD, y por tanto, si la situación de los pacientes es semejante.

Para este estudio de homogeneidad se ha analizado la aparición de toxicidad desde diferentes aproximaciones que se describen a continuación, acompañadas de las tablas significativas.

Evolución de la toxicidad por localizaciones

Se ha analizado la toxicidad en piel, tracto digestivo alto y genitourinario a lo largo de las cinco semanas de tratamiento radioterápico (Tablas 15 a 34). Nos encontramos con que al existir 4 posibles grados de toxicidad, los valores en cada grupo y para cada grado de toxicidad son pequeños, lo que hace que, en muchas ocasiones, no sea posible la aplicación de test estadísticos. En los casos en los que es posible realizar comparaciones, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas.

Toxicidad en la Semana 1 de Radioterapia

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel	0	Recuento	50	48	98
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	98,0%	99,0%
	1	Recuento		1	1
		% de Grupo de tratamiento		2,0%	1,0%
Total		Recuento	50	49	99
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15. Toxicidad en Piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo alto	0	Recuento	49	49	98
		% de Grupo de tratamiento	98,0%	100,0%	99,0%
	1	Recuento	1		1
		% de Grupo de tratamiento	2,0%		1,0%
Total		Recuento	50	49	99
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 16. Toxicidad en Tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	45	47	92
		% de Grupo de tratamiento	90,0%	95,9%	92,9%
	1	Recuento	4	1	5
		% de Grupo de tratamiento	8,0%	2,0%	5,1%
	2	Recuento	1	1	2
		% de Grupo de tratamiento	2,0%	2,0%	2,0%
Total	Recuento	50	49	99	
	% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 17. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	48	49	97
		% de Grupo de tratamiento	96,0%	100,0%	98,0%
	1	Recuento	2		2
		% de Grupo de tratamiento	4,0%		2,0%
Total	Recuento	50	49	99	
	% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 18. Toxicidad en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).

Toxicidad en la Semana 2 de Radioterapia

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel	0	Recuento	49	43	92
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	87,8%	93,9%
	1	Recuento		5	5
		% de Grupo de tratamiento		10,2%	5,1%
	2	Recuento		1	1
		% de Grupo de tratamiento		2,0%	1,0%
Total		Recuento	49	49	98
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 19. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo alto	0	Recuento	49	49	98
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	49	49	98
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 20. Toxicidad en tracto digestivo alto. Ninguna toxicidad.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	37	36	73
		%	75,5%	73,5%	74,5%
	1	Recuento	8	9	17
		%	16,3%	18,4%	17,3%
	2	Recuento	4	4	8
		%	8,2%	8,2%	8,2%
Total		Recuento	49	49	98
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 21. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	45	44	89
		%	91,8%	89,8%	90,8%
	1	Recuento	4	5	9
		%	8,2%	10,2%	9,2%
Total		Recuento	49	49	98
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 22. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

Toxicidad en la Semana 3 de Radioterapia

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel	0	Recuento	41	38	79
		%	83,7%	79,2%	81,4%
	1	Recuento	7	6	13
		%	14,3%	12,5%	13,4%
	2	Recuento	1	4	5
		%	2,0%	8,3%	5,2%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 23. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo alto	0	Recuento	48	48	96
		%	98,0%	100,0%	99,0%
	1	Recuento	1		1
		%	2,0%		1,0%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 24. Toxicidad en tracto digestivo alto. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	29	30	59	
		%	59,2%	62,5%	60,8%	
	1	Recuento	15	11	26	
		%	30,6%	22,9%	26,8%	
	2	Recuento	4	6	10	
		%	8,2%	12,5%	10,3%	
	3	Recuento	1	1	2	
		%	2,0%	2,1%	2,1%	
	Total		Recuento	49	48	97
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 25. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado Genitourinario	0	Recuento	37	35	72	
		%	75,5%	72,9%	74,2%	
	1	Recuento	10	10	20	
		%	20,4%	20,8%	20,6%	
	2	Recuento	2	2	4	
		%	4,1%	4,2%	4,1%	
	3	Recuento		1	1	
		%		2,1%	1,0%	
	Total		Recuento	49	48	97
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 26. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

Toxicidad en la Semana 4 de Radioterapia

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel	0	Recuento	40	28	68
		%	81,6%	58,3%	70,1%
	1	Recuento	7	15	22
		%	14,3%	31,3%	22,7%
	2	Recuento	2	5	7
		%	4,1%	10,4%	7,2%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 27. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo alto	0	Recuento	48	47	95
		%	98,0%	97,9%	97,9%
	1	Recuento	1	1	2
		%	2,0%	2,1%	2,1%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 28. Toxicidad en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; p = 1,00).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	22	31	53
		%	44,9%	64,6%	54,6%
	1	Recuento	20	6	26
		%	40,8%	12,5%	26,8%
	2	Recuento	6	11	17
		%	12,2%	22,9%	17,5%
	3	Recuento	1		1
		%	2,0%		1,0%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 29. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	33	36	69
		%	67,3%	75,0%	71,1%
	1	Recuento	11	8	19
		%	22,4%	16,7%	19,6%
	2	Recuento	2	4	6
		%	4,1%	8,3%	6,2%
	3	Recuento	3		3
		%	6,1%		3,1%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 30. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

Toxicidad en la Semana 5 de Radioterapia

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel	0	Recuento	28	28	56
		%	57,1%	58,3%	57,7%
	1	Recuento	16	11	27
		%	32,7%	22,9%	27,8%
	2	Recuento	4	6	10
		%	8,2%	12,5%	10,3%
	3	Recuento	1	3	4
		%	2,0%	6,3%	4,1%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 31. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo alto	0	Recuento	47	48	95
		%	95,9%	100,0%	97,9%
	1	Recuento	2		2
		%	4,1%		2,1%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 32. Toxicidad en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	30	26	56
		%	61,2%	54,2%	57,7%
	1	Recuento	12	11	23
		%	24,5%	22,9%	23,7%
	2	Recuento	6	11	17
		%	12,2%	22,9%	17,5%
	3	Recuento	1		1
		%	2,0%		1,0%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 33. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	36	37	73
		%	73,5%	77,1%	75,3%
	1	Recuento	11	6	17
		%	22,4%	12,5%	17,5%
	2	Recuento	1	5	6
		%	2,0%	10,4%	6,2%
	3	Recuento	1		1
		%	2,0%		1,0%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 34. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva.

Toxicidad máxima

Debido a la razón expuesta anteriormente, y con el fin de agrupar los datos, se ha analizado en ambos grupos la aparición de toxicidad aguda máxima, para detectar posibles diferencias de tolerancia a la radioterapia entre ambas poblaciones (Tablas 35 a 39).

En una primera aproximación, se analiza la aparición del máximo grado de toxicidad en cada semana, sin tener en cuenta en que tejido se presenta esta toxicidad. En principio, la hipótesis es que si un grupo presenta una tolerancia distinta a la radioterapia, ésta debe manifestarse en cualquier tejido irradiado, por lo que el análisis del grado máximo de toxicidad sin especificar localización, puede permitir establecer diferencias. Este análisis se ha realizado para cada semana de tratamiento. Dado que la presencia de toxicidad es limitada en ambos grupos, este análisis no ha permitido aplicar tests estadísticos que demuestren diferencias de tolerancia entre ambos grupos.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad máxima S1	0	Recuento	44	47	91
		%	88,0%	95,9%	91,9%
	1	Recuento	5	1	6
		%	10,0%	2,0%	6,1%
	2	Recuento	1	1	2
		%	2,0%	2,0%	2,0%
Total		Recuento	50	49	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 35. Toxicidad máxima en la semana 1. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad máxima S2	0	Recuento	34	30	64
		%	69,4%	61,2%	65,3%
	1	Recuento	11	14	25
		%	22,4%	28,6%	25,5%
	2	Recuento	4	5	9
		%	8,2%	10,2%	9,2%
Total	Recuento	49	49	98	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 36. Toxicidad máxima en la semana 2. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad máxima S3	0	Recuento	16	20	36
		%	32,7%	41,7%	37,1%
	1	Recuento	26	16	42
		%	53,1%	33,3%	43,3%
	2	Recuento	6	10	16
		%	12,2%	20,8%	16,5%
	3	Recuento	1	2	3
		%	2,0%	4,2%	3,1%
	Total	Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 37 Toxicidad máxima en la semana 3. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad máxima S4	0	Recuento	11	16	27
		%	22,4%	33,3%	27,8%
	1	Recuento	26	15	41
		%	53,1%	31,3%	42,3%
	2	Recuento	8	17	25
		%	16,3%	35,4%	25,8%
	3	Recuento	4		4
		%	8,2%		4,1%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 38. Toxicidad máxima en la semana 4. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad máxima S5	0	Recuento	11	10	21
		%	22,4%	20,8%	21,6%
	1	Recuento	25	19	44
		%	51,0%	39,6%	45,4%
	2	Recuento	10	16	26
		%	20,4%	33,3%	26,8%
	3	Recuento	3	3	6
		%	6,1%	6,3%	6,2%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 39. Toxicidad máxima en la semana 5. Tabla sólo descriptiva.

Por ello se ha procedido a estudiar de manera global el máximo grado de toxicidad en cada tejido irradiado, es decir, se analiza el grado máximo de toxicidad independientemente de la semana en que se presente. Los resultados obtenidos se describen a continuación en las Tablas 40 a 43:

			Grado en piel				Total
			0	1	2	3	
Grupo de tratamiento	SOD	n	28	15	6	1	50
		%	58,3%	46,9%	40,0%	25,0%	50,5%
	No SOD	n	20	17	9	3	49
		%	41,7%	53,1%	60,0%	75,0%	49,5%
Total		n	48	32	15	4	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 40. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,384$).

			Grado Tracto digestivo alto		Total
			0	1	
Grupo de tratamiento	SOD	n	48	2	50
		%	50,0%	66,7%	50,5%
	No SOD	n	48	1	49
		%	50,0%	33,3%	49,5%
Total		n	96	3	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 41. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,000$).

			Grado Tracto digestivo bajo				Total
			0	1	2	3	
Grupo de tratamiento	SOD	n	15	23	10	2	50
		%	45,5%	63,9%	37,0%	66,7%	50,5%
	No SOD	n	18	13	17	1	49
		%	54,5%	36,1%	63,0%	33,3%	49,5%
Total		n	33	36	27	3	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 42. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,158$).

			Grado Genitourinario				Total
			0	1	2	3	
Grupo de tratamiento	SOD	n	26	18	3	3	50
		%	45,6%	66,7%	27,3%	75,0%	50,5%
	No SOD	n	31	9	8	1	49
		%	54,4%	33,3%	72,7%	25,0%	49,5%
Total		n	57	27	11	4	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 43. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,082$).

Este análisis, sí permite establecer que la tolerancia al tratamiento radioterápico es idéntica en ambos grupos. Hay que reseñar que la toxicidad en el aparato genitourinario, sin llegar a ser significativa, muestra una tendencia a ser peor en el grupo que posteriormente recibiría tratamiento con SOD, por lo que en principio, este sería un factor de base que nos haría pensar que, o ambos grupos son idénticos respecto a todas las variables estudiadas, o como máximo que el grupo sometido a tratamiento tendría un peor pronóstico desde el punto de

vista de aparición de efectos tardíos, ya que los efectos agudos han sido ligeramente superiores, aunque no estadísticamente significativos.

Para completar el estudio, se han analizado los grados de toxicidad más altos, independientemente de la semana en que se presenten e independientemente de la localización (Tabla 44). Los resultados no son estadísticamente significativos.

			Toxicidad máxima durante la RT				Total
			0	1	2	3	
Grupo de tratamiento	SOD	n	4	26	15	5	50
		%	50,0%	61,9%	38,5%	50,0%	50,5%
	No SOD	n	4	16	24	5	49
		%	50,0%	38,1%	61,5%	50,0%	49,5%
Total		n	8	42	39	10	99
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 44. Toxicidad máxima global durante la radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; 1,000).

Toxicidad agrupada

Otra forma de estudiar los resultados ha sido comparando únicamente la aparición o no de toxicidad con independencia del grado. Este análisis se ha realizado por semanas y para las diferentes localizaciones y nos permite concluir que no hay diferencias de tolerancia entre ambos grupos. A modo de ejemplo se cita la situación al final de las 4 primeras semanas de tratamiento (Tablas 45 y 46).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad Semana 4	Si	Recuento	38	32	70
		%	77,6%	66,7%	72,2%
	No	Recuento	11	16	27
		%	22,4%	33,3%	27,8%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 45. Toxicidad global en la semana 4. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,263$).

			Toxicidad Semanas 1 a 4		
			Si	No	Total
Grupo de tratamiento	SOD	n	43	7	50
		%	86,0%	14,0%	100,0%
	No SOD	n	41	8	49
		%	83,7%	16,3%	100,0%
Total		n	84	15	99
		%	84,8%	15,2%	100,0%

Tabla 46. Toxicidad global en las 4 primeras semanas de radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,786$).

En la segunda semana, se evidenció la aparición de un porcentaje de pacientes, significativamente mayor, con toxicidad cutánea en el grupo control (Fisher; $p = 0,027$), pero que luego desaparece en la evolución. Este hecho, debe interpretarse como que en esta población la toxicidad cutánea se presenta algo más precozmente, pero no es más intensa como puede verse al estudiar su evolución a lo largo de las semanas de tratamiento. Probablemente el motivo sea la proximidad en las valoraciones, ya que entre la segunda y tercera semana, es cuando aparece la toxicidad cutánea.

Toxicidad relevante

Un dato importante en el análisis de la tolerancia a los tratamientos, es la denominada toxicidad relevante, que entendemos como aquella cuya intensidad sintomática es difícilmente tolerable por el paciente sin disminuir su calidad de vida.

Igualmente sería aquella toxicidad que requiere tratamientos médicos activos para su control. Del análisis de los grados de toxicidad, puede establecerse como toxicidad relevante el grado 2 o superior, ya que la toxicidad grado 1, en cualquier localización requiere muy poco tratamiento activo y produce muy poco discomfort subjetivo en el paciente.

Por ello, se ha analizado la aparición de toxicidad relevante durante la radioterapia. Este análisis se ha realizado en la última semana de tratamiento (semana 5) ya que, al no recibir los pacientes tratamiento específico para la toxicidad por radioterapia, creemos que es en la última semana cuando más valorables son los resultados. Por otro lado, este análisis nos permite tener una idea bastante exacta de la situación en que han terminado los pacientes el tratamiento radioterápico, si ambos grupos han presentado una tolerancia igual y si por tanto son comparables (Tablas 47 a 51).

			Piel Semana 5		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	5	44	49
		%	35,7%	53,0%	50,5%
	No SOD	n	9	39	48
		%	64,3%	47,0%	49,5%
Total		n	14	83	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 47. Toxicidad relevante (≥ 2) en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,261$).

			Digestivo Semana 5	Total
			No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	49	49
		%	50,5%	50,5%
	No SOD	n	48	48
		%	49,5%	49,5%
Total		n	97	97
		%	100,0%	100,0%

Tabla 48. Toxicidad relevante (≥ 2) en tracto digestivo alto. Ninguna toxicidad.

			Pelvis Semana 5		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	7	42	49
		%	38,9%	53,2%	50,5%
	No SOD	n	11	37	48
		%	61,1%	46,8%	49,5%
Total		n	18	79	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 49. Toxicidad relevante (≥ 2) en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,307$).

			A. Urinario Semana 5		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	2	47	49
		%	28,6%	52,2%	50,5%
	No SOD	n	5	43	48
		%	71,4%	47,8%	49,5%
Total		n	7	90	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 50. Toxicidad relevante (≥ 2) en aparato genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

			Tox. rel. global S 5		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	13	36	49
		%	26,5%	73,5%	100,0%
	No SOD	n	19	29	48
		%	39,6%	60,4%	100,0%
Total		n	32	65	97
		%	33,0%	67,0%	100,0%

Tabla 51. Toxicidad relevante (≥ 2) global. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,199$).

En resumen, puede afirmarse que ambos grupos presentan una tolerancia similar al tratamiento radioterápico, desde el punto de vista de aparición de toxicidad relevante.

Finalmente, se ha analizado de manera global la toxicidad durante las 5 semanas de duración del tratamiento radioterápico. Prueba exacta de Fisher; $p=1,00$ (Tabla 52).

			Toxicidad durante RT		Total
			Si	No	
Grupo de tratamiento	SOD	n	46	4	50
		%	92,0%	8,0%	100,0%
	No SOD	n	46	3	49
		%	93,9%	6,1%	100,0%
Total	n	92	7	99	
	%	92,9%	7,1%	100,0%	

Tabla 52. Toxicidad global en las 5 semanas de radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

Ciclos interrumpidos por toxicidad durante la Radioterapia.

Otro parámetro que mide la tolerancia al tratamiento, es la necesidad de interrupción del tratamiento radioterápico como consecuencia de mala tolerancia. En principio, se ha estudiado este factor, dado que la aparición de toxicidad relevante es igual en ambos grupos y que esta toxicidad sería la que podría obligar a detener el tratamiento radioterápico.

En total, durante la radioterapia, se produjeron interrupciones en 3 pacientes del grupo de SOD (6,0%) y en otros 3 del grupo control (6,1%), no siendo significativa la diferencia de proporciones (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

Las 3 primeras interrupciones se produjeron en la semana 3 de radioterapia (toxicidad digestiva; síndrome diarreico y cistitis) de 16, 6 y 13 días de duración respectivamente, siendo las dosis acumuladas de 2.700, 2.000 y 2.700 cGy, en cada caso. El paciente con síndrome diarreico pertenecía al grupo de SOD y los otros 2 al grupo control.

La siguiente interrupción se produjo en la semana 4 de radioterapia (toxicidad gastrointestinal grado 3) en un paciente del grupo de SOD, de 20 días de duración, siendo las dosis acumuladas de 3.800 cGy.

Finalmente, las 2 últimas interrupciones se produjeron en la semana 5 de radioterapia (toxicidad cutánea de grado 2 en un paciente del grupo de SOD y mala tolerancia general a la radioterapia en un paciente del grupo control) de 1 día de duración en el primer caso y finalizando la radioterapia en el segundo, siendo las dosis acumuladas de 4.200 y 4.320 cGy respectivamente.

A la vista de todos los análisis realizados, puede concluirse que ambos grupos son idénticos en todos los factores estudiados y que la tolerancia al tratamiento radioterápico ha sido similar en ambos, por lo que los dos grupos son absolutamente iguales.

Toxicidad aguda post radioterapia

Partiendo del hecho de que ambos grupos son comparables, hemos procedido a analizar la eficacia del tratamiento con SOD. Para éste análisis se marcaron como puntos cronológicos de análisis los días 40, 49 y 90.

La visita del día 40 se hizo únicamente porque forma parte de la rutina clínica. Al estar la visita descrita en el protocolo, los datos recogidos se han analizado, pero los

resultados carecen de significación ya que en ese día no se ha completado todavía el tratamiento con SOD.

El día 49 es el de final del tratamiento con SOD para el grupo que lo recibe y el día 90 separa la toxicidad aguda de la tardía. Por este motivo, en la recogida de datos se valoró como toxicidad aguda la que se manifestó entre los días 49 y 90 y como toxicidad tardía la que estaba presente en la visita del día 90.

Evolución de la toxicidad por localizaciones

Dado que el objetivo del estudio es analizar la prevención de efectos tardíos y que éstos se presentan a partir del día 90, se ha estudiado en cada una de las visitas la evolución de la toxicidad por localizaciones durante este período, para lo cual se comparan las toxicidades los días 49 y 90 para la piel (Tablas 53 y 54), tejido celular subcutáneo (Tablas 55 y 56), tracto digestivo bajo (Tablas 57 y 58) y tracto genitourinario (Tablas 59 y 60). La existencia de diversos grados de toxicidad hace que en cada uno de ellos, el número de casos sea bajo, y no permite extraer conclusiones.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel día 49	0	Recuento	45	40	85
		%	93,8%	83,3%	88,5%
	1	Recuento	3	5	8
		%	6,3%	10,4%	8,3%
	2	Recuento		3	3
		%		6,3%	3,1%
Total		Recuento	48	48	96
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 53. Toxicidad en Piel día 49. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel día 90	0	Recuento	44	41	85
		%	95,7%	93,2%	94,4%
	1	Recuento	2	2	4
		%	4,3%	4,5%	4,4%
	2	Recuento		1	1
		%		2,3%	1,1%
Total		Recuento	46	44	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 54. Toxicidad en Piel día 90. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tejido subcutáneo	0	Recuento	48	48	96
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	48	48	96
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 55 Toxicidad en Tejido celular subcutáneo día 49. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tejido subcutáneo	0	Recuento	46	44	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	46	44	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 56. Toxicidad en Tejido celular subcutáneo día 90. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	40	33	73
		%	83,3%	68,8%	76,0%
	1	Recuento	6	9	15
		%	12,5%	18,8%	15,6%
	2	Recuento	2	5	7
		%	4,2%	10,4%	7,3%
	3	Recuento		1	1
		%		2,1%	1,0%
Total		Recuento	48	48	96
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 57. Toxicidad en tracto digestivo bajo día 49. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Tracto digestivo bajo	0	Recuento	38	28	66
		%	82,6%	63,6%	73,3%
	1	Recuento	6	8	14
		%	13,0%	18,2%	15,6%
	2	Recuento	1	8	9
		%	2,2%	18,2%	10,0%
	4	Recuento	1		1
		%	2,2%		1,1%
Total		Recuento	46	44	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 58. Toxicidad en tracto digestivo bajo día 90. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	45	37	82
		%	93,8%	77,1%	85,4%
	1	Recuento	3	9	12
		%	6,3%	18,8%	12,5%
	2	Recuento		2	2
		%		4,2%	2,1%
Total		Recuento	48	48	96
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 59. Toxicidad en tracto genitourinario día 49. Tabla sólo descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado Genitourinario	0	Recuento	42	37	79
		%	91,3%	84,1%	87,8%
	1	Recuento	3	5	8
		%	6,5%	11,4%	8,9%
	2	Recuento		1	1
		%		2,3%	1,1%
	3	Recuento	1	1	2
		%	2,2%	2,3%	2,2%
Total		Recuento	46	44	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 60. Toxicidad en tracto genitourinario día 90. Tabla sólo descriptiva.

Toxicidad máxima

Al igual que se ha hecho para el análisis de la toxicidad durante la irradiación, se han analizado las toxicidades máxima agrupada y relevante. El análisis de la toxicidad máxima no obtiene resultados estadísticamente significativos ni el día 49 (Tabla 61), ni el día 90, tanto analizado globalmente como con el análisis por localizaciones (Tablas 62 a 65).

TOXICIDAD MÁXIMA DÍA 49

			0+1	2+3+4	Total
Grupo de tratamiento	SOD	n	46	2	48
		%	95,8%	4,2%	100,0%
	No SOD	n	38	10	48
		%	79,2%	20,8%	100,0%
Total		n	84	12	96
		%	87,5%	12,5%	100,0%

Tabla 61. Toxicidad máxima el día 49. Diferencia de proporciones no significativa.

TOXICIDAD MÁXIMA DÍA 90

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado	0	Recuento	46	44	90
		%	97,9%	97,8%	97,8%
	1	Recuento	1	1	2
		%	2,1%	2,2%	2,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 62. Toxicidad tardía en piel (día 90). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; p = 1,00).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío)	0	Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 63. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (día 90). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en intestino (tardío)	0	Recuento	40	33	73
		%	85,1%	73,3%	79,3%
	1	Recuento	7	7	14
		%	14,9%	15,6%	15,2%
	2	Recuento		4	4
		%		8,9%	4,3%
	3	Recuento		1	1
		%		2,2%	1,1%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 64. Toxicidad en tracto digestivo bajo (día 90). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en vejiga (tardío)	0	Recuento	43	39	82
		%	91,5%	86,7%	89,1%
	1	Recuento	4	3	7
		%	8,5%	6,7%	7,6%
	2	Recuento		2	2
		%		4,4%	2,2%
	4	Recuento		1	1
		%		2,2%	1,1%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 65. Toxicidad en tracto genitourinario (día 90). Tabla descriptiva.

Toxicidad agrupada

Cuando se agrupa la toxicidad, dando los resultados como toxicidad sí/no, se aprecia que el día 90 las diferencias son casi estadísticamente significativas en piel (Tabla 66) y tracto digestivo bajo (Tabla 67) (Fisher; $p = 0,069$ y $p = 0,098$, respectivamente) a favor del grupo tratado, sin que haya diferencias en otras localizaciones. En tracto genitourinario las diferencias son de proporciones no significativas (Tabla 68).

TOXICIDAD AGRUPADA DÍA 90

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	9	17	26
		%	18,4%	35,4%	26,8%
	No	Recuento	40	31	71
		%	81,6%	64,6%	73,2%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 66. Pacientes con toxicidad en piel. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,069$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	15	23	38
		%	30,6%	47,9%	39,2%
	No	Recuento	34	25	59
		%	69,4%	52,1%	60,8%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 67 Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,098$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	9	15	24
		%	18,4%	31,3%	24,7%
	No	Recuento	40	33	73
		%	81,6%	68,8%	75,3%
Total		Recuento	49	48	97
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 68. Pacientes con toxicidad en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,164$).

Toxicidad relevante

Se observa que el grupo tratado con SOD presenta una menor incidencia de toxicidad relevante, que alcanza significación estadística el día 49 (Tabla 69) a favor del grupo tratado independientemente de la localización.

			0+1	2+3+4	Total
Grupo de tratamiento	SOD	<i>n</i>	46	2	48
		%	95,8%	4,2%	100,0%
	No SOD	<i>n</i>	38	10	48
		%	79,2%	20,8%	100,0%
Total		<i>n</i>	84	12	96
		%	87,5%	12,5%	100,0%

Tabla 69. Toxicidad relevante el día 49. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,027$).

El día 49, se obtiene una reducción relativa en la toxicidad máxima relevante del 80% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 6,05 más probabilidades de desarrollar toxicidad el día 49 que los tratados con SOD (odds ratio = 6,05; intervalo de confianza del 95%: 1,25 – 29,30).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, 5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 49 que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 5,00; intervalo de confianza del 95%: 1,16 – 21,60).

El día 90 se mantiene esta tendencia, que se aprecia cuando se evalúa la presencia/ausencia de toxicidad (lo que se ha denominado toxicidad agrupada) con diferencias que en el caso de piel y tracto digestivo bajo son próximas a la significación estadística y son menos apreciables en el resto de las localizaciones.

En cuanto a la toxicidad tardía valorada en la visita realizada el día 90, presenta poca incidencia y las diferencias no son significativas.

De los análisis realizados, se deduce que SOD es activa en el tratamiento de los efectos agudos radioinducidos, a pesar de que se ha utilizado después de la radioterapia, no

siendo ésta la pauta de administración descrita para el tratamiento de agudos. Es decir, el proceso de reparación del daño radioinducido, se ve menos influido por el empleo de SOD cuando ésta se administra una vez que ha terminado la radioterapia, que es la causa que produce el daño. Hay que recordar que la posología utilizada en el ensayo se eligió con el objetivo de valorar una pauta de administración eficaz en el tratamiento de los efectos tardíos, con los resultados que se describen a continuación.

Toxicidad Tardía

Tal como se ha descrito en la introducción, los estudios realizados sobre los efectos agudos y tardíos tras irradiación pélvica han demostrado la eficacia significativa del tratamiento con SOD respecto a los pacientes no tratados. En dichos estudios, la SOD se administró después de cada sesión de radioterapia.

Por otra parte, si consideramos aquellos efectos que aparecen más tardíamente, se ve que queda por estudiar la eficacia de SOD cuando se administra durante un período de tiempo después de la radioterapia. Esta hipótesis de trabajo constituye el objetivo principal de este estudio y los resultados obtenidos se detallan en las páginas siguientes.

Al igual que para la toxicidad aguda, el análisis se ha realizado para los distintos períodos propuestos como puntos intermedios de análisis. Estos puntos se han marcado debido a que la supervivencia de estos pacientes no es del 100 % en los 2 años de duración del estudio, por lo que la valoración en tiempos intermedios permite obtener datos fiables sobre una muestra más amplia.

Por otro lado, la toxicidad tardía se comienza a establecer a partir del día 90, por lo que los datos de toxicidad tardía son valorables desde ese día, pero probablemente la máxima fibrosis por irradiación puede establecerse a partir del sexto mes, por lo que un mayor seguimiento amplía la validez de los resultados.

Igualmente, para fibrosis medias o moderadas, puede ser preciso un tiempo de seguimiento, para poder determinar si se presentan signos clínicos y cual es su intensidad. Por todo lo descrito se ha realizado el análisis de ambos grupos en los intervalos de tiempo indicados y para las distintas localizaciones.

Evolución de la toxicidad por localizaciones

Cuando se estudia la evolución en cada localización, puede apreciarse una disminución del número de pacientes incluidos debido a pérdidas en el seguimiento por progresión tumoral y/o metástasis.

En piel se observa que no existe toxicidad mayor de grado 1, ya que en este tipo de tratamientos es extraordinariamente infrecuente que se presenten lesiones relevantes en esta localización. Tal vez por todo ello, es imposible encontrar diferencias. No obstante, aún sin ser estadísticamente significativo, siempre el grupo tratado con SOD tiene menor toxicidad tardía cutánea que el grupo control (Tablas 70 a 75).

Lo mismo dicho para la piel cabe decir para el tejido celular subcutáneo. La utilización de técnica de 4 campos en todos los pacientes, hace que la incidencia y gravedad de este tipo de efectos sea muy escasa (Tablas 76 a 80).

En el tracto digestivo bajo, la aparición de grados de toxicidad muy diversos y la escasez de pacientes en cada grado, hace imposible que puedan obtenerse conclusiones validas (Tablas 81 a 86). No obstante y esto es de enorme interés, de la observación de los datos parece inferirse de manera reiterada que en el grupo control existe toxicidad tardía de mayor grado, aunque el escaso número de pacientes que la presentan hace que los resultados no tengan significación estadística, por lo que se realizará una agrupación de los datos para observar si existe algún tipo de efecto. Este razonamiento es también aplicable al tracto genitourinario (Tablas 87 a 92).

TOXICIDAD TARDÍA POR LOCALIZACIÓN

		Grupo de tratamiento			
		SOD	No SOD	Total	
Grado	0	Recuento	46	44	90
		%	97,9%	97,8%	97,8%
	1	Recuento	1	1	2
		%	2,1%	2,2%	2,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 70. Toxicidad tardía en piel (día 90). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel (tardío) 6 meses	0	Recuento	43	39	82
		%	100,0%	95,1%	97,6%
	1	Recuento		2	2
		%		4,9%	2,4%
Total		Recuento	43	41	84
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 71. Toxicidad tardía en piel (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,235$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel (tardío) 9 meses	0	Recuento	40	39	79
		%	97,6%	97,5%	97,5%
	1	Recuento	1	1	2
		%	2,4%	2,5%	2,5%
Total		Recuento	41	40	81
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 72. Toxicidad tardía en piel (9 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel (tardío) 12 meses	0	Recuento	38	36	74
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	97,3%	98,7%
	1	Recuento		1	1
		% de Grupo de tratamiento		2,7%	1,3%
Total		Recuento	38	37	75
		% de Grupo de tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 73. Toxicidad tardía en piel (12 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,493$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel (tardío) 18 meses	0	Recuento	38	30	68
		%	100,0%	93,8%	97,1%
	1	Recuento		2	2
		%		6,3%	2,9%
Total		Recuento	38	32	70
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 74. Toxicidad tardía en piel (18 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,205$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en piel (tardío) 24 meses	0	Recuento	37	30	67
		%	100,0%	96,8%	98,5%
	1	Recuento		1	1
		%		3,2%	1,5%
Total		Recuento	37	31	68
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 75. Toxicidad tardía en piel (24 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,456$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío) 6 meses	0	Recuento	43	40	83
		%	100,0%	97,6%	98,8%
	1	Recuento		1	1
		%		2,4%	1,2%
Total		Recuento	43	41	84
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 76. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,488$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío) 9 meses	0	Recuento	41	39	80
		%	100,0%	97,5%	98,8%
	1	Recuento		1	1
		%		2,5%	1,2%
Total		Recuento	41	40	81
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 77. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (9 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,494$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío) 12 meses	0	Recuento	38	36	74
		%	100,0%	97,3%	98,7%
	1	Recuento		1	1
		%		2,7%	1,3%
Total		Recuento	38	37	75
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 78. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (12 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,493$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío) 18 meses	0	Recuento	38	31	69
		%	100,0%	96,9%	98,6%
	1	Recuento		1	1
		%		3,1%	1,4%
Total		Recuento	38	32	70
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 79. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (18 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,457$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en tejido subcut. (tardío) 24 meses	0	Recuento	37	29	66
		%	100,0%	93,5%	97,1%
	1	Recuento		1	1
		%		3,2%	1,5%
	2	Recuento		1	1
		%		3,2%	1,5%
Total		Recuento	37	31	68
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 80. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (24 meses). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en intestino (tardío)	0	Recuento	40	33	73	
		%	85,1%	73,3%	79,3%	
	1	Recuento	7	7	14	
		%	14,9%	15,6%	15,2%	
	2	Recuento		4	4	
		%		8,9%	4,3%	
	3	Recuento		1	1	
		%		2,2%	1,1%	
	Total		Recuento	47	45	92
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 81. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (día 90). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en intestino (tardío) 6 meses	0	Recuento	36	29	65
		%	83,7%	70,7%	77,4%
	1	Recuento	6	9	15
		%	14,0%	22,0%	17,9%
	2	Recuento	1	3	4
		%	2,3%	7,3%	4,8%
Total		Recuento	43	41	84
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 82. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (6 meses). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en intestino (tardío) 9 meses	0	Recuento	31	27	58	
		%	75,6%	67,5%	71,6%	
	1	Recuento	9	7	16	
		%	22,0%	17,5%	19,8%	
	2	Recuento		2	2	
		%		5,0%	2,5%	
	3	Recuento		4	4	
		%		10,0%	4,9%	
	4	Recuento	1		1	
		%	2,4%		1,2%	
	Total		Recuento	41	40	81
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 83. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (9 meses). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en intestino (tardío) 12 meses	0	Recuento	38	28	66
		%	100,0%	75,7%	88,0%
	1	Recuento		4	4
		%		10,8%	5,3%
	2	Recuento		2	2
		%		5,4%	2,7%
	3	Recuento		2	2
		%		5,4%	2,7%
	4	Recuento		1	1
		%		2,7%	1,3%
Total		Recuento	38	37	75
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 84. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (12 meses). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en intestino (tardío) 18 meses	0	Recuento	37	24	61	
		%	97,4%	75,0%	87,1%	
	1	Recuento	1	1	2	
		%	2,6%	3,1%	2,9%	
	2	Recuento		5	5	
		%		15,6%	7,1%	
	3	Recuento		2	2	
		%		6,3%	2,9%	
	Total		Recuento	38	32	70
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 85. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (18 meses). Tabla descriptiva

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en intestino (tardío) 24 meses	0	Recuento	36	23	59	
		%	97,3%	74,2%	86,8%	
	1	Recuento	1	2	3	
		%	2,7%	6,5%	4,4%	
	2	Recuento		4	4	
		%		12,9%	5,9%	
	3	Recuento		2	2	
		%		6,5%	2,9%	
	Total		Recuento	37	31	68
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 86. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (24 meses). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en vejiga (tardío)	0	Recuento	43	39	82	
		%	91,5%	86,7%	89,1%	
	1	Recuento	4	3	7	
		%	8,5%	6,7%	7,6%	
	2	Recuento		2	2	
		%		4,4%	2,2%	
	4	Recuento		1	1	
		%		2,2%	1,1%	
	Total		Recuento	47	45	92
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 87. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (día 90). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en vejiga (tardío) 6 meses	0	Recuento	42	39	81
		%	97,7%	95,1%	96,4%
	1	Recuento	1	2	3
		%	2,3%	4,9%	3,6%
Total		Recuento	43	41	84
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 88. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,611$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en vejiga (tardío) 9 meses	0	Recuento	41	35	76
		%	100,0%	87,5%	93,8%
	1	Recuento		3	3
		%		7,5%	3,7%
	2	Recuento		1	1
		%		2,5%	1,2%
	3	Recuento		1	1
		%		2,5%	1,2%
Total		Recuento	41	40	81
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 89. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (9 meses). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en vejiga (tardío) 12 meses	0	Recuento	38	30	68	
		%	100,0%	81,1%	90,7%	
	1	Recuento		3	3	
		%		8,1%	4,0%	
	2	Recuento		2	2	
		%		5,4%	2,7%	
	3	Recuento		1	1	
		%		2,7%	1,3%	
	4	Recuento		1	1	
		%		2,7%	1,3%	
	Total		Recuento	38	37	75
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 90. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (12 meses). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Grado en vejiga (tardío) 18 meses	0	Recuento	38	29	67	
		%	100,0%	90,6%	95,7%	
	1	Recuento		2	2	
		%		6,3%	2,9%	
	2	Recuento		1	1	
		%		3,1%	1,4%	
	Total		Recuento	38	32	70
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 91. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (18 meses). Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado en vejiga (tardío) 24 meses	0	Recuento	37	29	66
		%	100,0%	93,5%	97,1%
	1	Recuento		1	1
		%		3,2%	1,5%
	3	Recuento		1	1
		%		3,2%	1,5%
Total		Recuento	37	31	68
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 92. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (24 meses). Tabla descriptiva.

Toxicidad máxima

El análisis de toxicidad por grados no permite extraer conclusiones, por ello se procede a analizar el estudio agrupando solamente por la aparición de toxicidad o no, sin distinguir por gravedad (Tablas 93 a 97).

TOXICIDAD MÁXIMA

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado	0	Recuento	45	40	85
		%	95,7%	88,9%	92,4%
	1	Recuento	2	5	7
		%	4,3%	11,1%	7,6%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 93. Toxicidad máxima tardía en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; p = 0,262).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	0	Recuento	47	42	89
		%	100,0%	93,3%	96,7%
	1	Recuento		2	2
		%		4,4%	2,2%
	2	Recuento		1	1
		%		2,2%	1,1%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 94. Toxicidad máxima tardía en tejido celular subcutáneo. Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado	0	Recuento	32	24	56
		%	68,1%	53,3%	60,9%
	1	Recuento	14	5	19
		%	29,8%	11,1%	20,7%
	2	Recuento		9	9
		%		20,0%	9,8%
	3	Recuento		6	6
		%		13,3%	6,5%
	4	Recuento	1	1	2
		%	2,1%	2,2%	2,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 95. Toxicidad máxima tardía en tracto digestivo bajo. Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Grado	0	Recuento	42	33	75
		%	89,4%	73,3%	81,5%
	1	Recuento	5	5	10
		%	10,6%	11,1%	10,9%
	2	Recuento		3	3
		%		6,7%	3,3%
	3	Recuento		2	2
		%		4,4%	2,2%
	4	Recuento		2	2
		%		4,4%	2,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 96. Toxicidad máxima tardía en aparato genitourinario. Tabla descriptiva.

			Grupo de tratamiento		Total	
			SOD	No SOD		
Toxicidad maxima tardia	0	Recuento	30	18	48	
		%	63,8%	40,0%	52,2%	
	1	Recuento	16	7	23	
		%	34,0%	15,6%	25,0%	
	2	Recuento		9	9	
		%		20,0%	9,8%	
	3	Recuento		8	8	
		%		17,8%	8,7%	
	4	Recuento	1	3	4	
		%	2,1%	6,7%	4,3%	
	Total		Recuento	47	45	92
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 97. Toxicidad máxima tardía global. Tabla descriptiva.

Toxicidad agrupada

En el análisis de la toxicidad agrupada, se aprecia una reducción casi estadísticamente significativa de la toxicidad tardía en el aparato genitourinario (Fisher; $p = 0,062$) (Tabla 101), sin encontrarse diferencias significativas en piel (Tabla 98), tejido celular subcutáneo (Tabla 99) ni en tracto digestivo bajo (Tabla 100).

TOXICIDAD AGRUPADA

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	2	5	7
		%	4,3%	11,1%	7,6%
	No	Recuento	45	40	85
		%	95,7%	88,9%	92,4%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 98. Pacientes con toxicidad tardía en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,262$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento		3	3
		%		6,7%	3,3%
	No	Recuento	47	42	89
		%	100,0%	93,3%	96,7%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 99. Pacientes con toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,113$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	15	21	36
		%	31,9%	46,7%	39,1%
	No	Recuento	32	24	56
		%	68,1%	53,3%	60,9%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 100. Pacientes con toxicidad tardía en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,200$).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	5	12	17
		%	10,6%	26,7%	18,5%
	No	Recuento	42	33	75
		%	89,4%	73,3%	81,5%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 101. Pacientes con toxicidad tardía en aparato genitourinario. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,062$).

Cuando esta toxicidad agrupada se estudia de forma global, se ve que las diferencias son estadísticamente significativas a favor de SOD (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$) (Tabla 102).

			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	17	27	44
		%	36,2%	60,0%	47,8%
	No	Recuento	30	18	48
		%	63,8%	40,0%	52,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 102. Pacientes con toxicidad tardía global. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$).

En la toxicidad tardía, se obtiene una reducción relativa del 40% en los pacientes tratados con SOD, respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 2,65 más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía que los tratados con SOD (odds ratio = 2,65; intervalo de confianza del 95%: 1,14 – 6,15).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 66% más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía (2 años) que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,66; intervalo de confianza del 95%: 1,06 – 2,6).

Toxicidad relevante

Del mismo modo que se ha hecho hasta ahora y siguiendo los criterios expuestos se ha analizado la aparición de toxicidad relevante y su comparación en ambos grupos. Este estudio se ha realizado con toxicidad grado 2 o mayor por ser clínicamente trascendente, ya que para el paciente y desde el punto de vista de control, la toxicidad grado 1 es muy bien tolerada y en ocasiones únicamente es constatable después de una anamnesis muy minuciosa.

Este análisis se ha realizado para los distintos períodos de valoración en que se ha dividido el estudio.

Valoración al día 90

La valoración en tracto digestivo bajo, da resultados significativos a favor de SOD (Fisher; $p=0.047$) (Tabla 103) y no significativos en piel, tejido celular subcutáneo y aparato genitourinario.

			PELV90A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	44	2	46
		%	95,7%	4,3%	100,0%
	No SOD	n	36	8	44
		%	81,8%	18,2%	100,0%
Total	n	80	10	90	
	%	88,9%	11,1%	100,0%	

Tabla 103. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo el día 90. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,047$).

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 4,89 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad pélvica el día 90 que los tratados con SOD (odds ratio = 4,89; intervalo de confianza del 95%: 0,98 – 24,50).

Un paciente no tratado con SOD tiene, un 17% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 90 que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,17; intervalo de confianza del 95%: 1,00 – 1,36).

Al estudiar la toxicidad relevante el día 90 (Tabla 104), se observan diferencias significativas a favor del grupo tratado (Fisher; $p= 0,020$).

			MAX90A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	43	3	46
		%	93,5%	6,5%	100,0%
	No SOD	n	33	11	44
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Total		n	76	14	90
		%	84,4%	15,6%	100,0%

Tabla 104. Toxicidad relevante el día 90. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,020$).

Se obtiene una reducción relativa en la toxicidad relevante del 74% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 4,78 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad el día 90 que los tratados con SOD (odds ratio = 4,78; intervalo de confianza del 95%: 1,23 – 18,50).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 25% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 90 que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,25; intervalo de confianza del 95%: 1,03 – 1,50).

Valoración a los 6 meses

A los 6 meses de seguimiento, no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las localizaciones consideradas (Tabla 105).

			MAX6A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	42	1	43
		%	97,7%	2,3%	100,0%
	No SOD	n	38	3	41
		%	92,7%	7,3%	100,0%
Total	n	80	4	84	
	%	95,2%	4,8%	100,0%	

Tabla 105. Toxicidad relevante a los 6 meses. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; p = 0,354).

Valoración a los 9 meses

A los 9 meses, no se han encontrado diferencias significativas en piel, tejido celular subcutáneo y aparato genitourinario, alcanzando casi la significación estadística en tracto digestivo bajo (Fisher; p= 0,057) a favor del grupo tratado con SOD.

Si la toxicidad relevante se estudia de forma agrupada, la diferencia de proporciones es estadísticamente significativa a favor del grupo tratado (Tabla 106).

			MAX9A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	40	1	41
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	No SOD	n	32	8	40
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Total	n	72	9	81	
	%	88,9%	11,1%	100,0%	

Tabla 106. Toxicidad relevante a los 9 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,014$).

A los 9 meses, se obtiene una reducción relativa en la toxicidad máxima relevante del 88% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad a los 9 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 10,0; intervalo de confianza del 95%: 1,19 – 84,20).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 22% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el 9º mes que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,22; intervalo de confianza del 95%: 1,04 – 1,43).

Valoración a los 12 meses

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 7 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad en tracto digestivo bajo (Tabla 107), que los tratados con SOD (odds ratio = 7,16; intervalo de confianza del 95%: 0,82 – 62,70).

			INT12A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	38		38
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	32	5	37
		%	86,5%	13,5%	100,0%
Total		n	70	5	75
		%	93,3%	6,7%	100,0%

Tabla 107. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo a los 12 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; p = 0,025).

Un paciente no tratado con SOD tiene, un 16% más posibilidades de desarrollar toxicidad intestinal hasta los 12 meses, que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,16; intervalo de confianza del 95%: 0,99 – 1,34).

En el aparato genitourinario, las diferencias alcanzaron casi la significación estadística (Fisher; p = 0,054), a favor del grupo tratado con SOD (Tabla 108).

			VEJI12A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	38		38
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	33	4	37
		%	89,2%	10,8%	100,0%
Total		n	71	4	75
		%	94,7%	5,3%	100,0%

Tabla 108. Pacientes con toxicidad en aparato genitourinario a los 12 meses. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,054$).

En cuanto a los resultados de eficacia global, la toxicidad relevante a los 12 meses (Tabla 109), fue significativa (Fisher; $p = 0,005$). Es decir, los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad a los 12 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 10,2; intervalo de confianza del 95%: 1,21 – 86,30). Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 24% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 12 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,24; intervalo de confianza del 95%: 1,04 – 1,48).

			MAX12A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	38		38
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	30	7	37
		%	81,1%	18,9%	100,0%
Total		n	68	7	75
		%	90,7%	9,3%	100,0%

Tabla 109. Toxicidad relevante a los 12 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,005$).

Valoración a los 18 meses

A los 18 meses, las diferencias en tracto digestivo bajo alcanzan significación estadística (Fisher; $p = 0,003$) a favor del grupo tratado (Tabla 110).

			INT18A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	38		38
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	25	7	32
		%	78,1%	21,9%	100,0%
Total		n	63	7	70
		%	90,0%	10,0%	100,0%

Tabla 110. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo a los 18 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,003$).

En cuanto a resultados de toxicidad relevante, las diferencias son igualmente significativas (Fisher; $p = 0,001$) (Tabla 111).

			MAX18A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	38		38
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	24	8	32
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Total		n	62	8	70
		%	88,6%	11,4%	100,0%

Tabla 111. Toxicidad relevante a los 18 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$).

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 11,4 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad en tracto digestivo bajo a los 18 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 11,4; intervalo de confianza del 95%: 1,34 – 96,60).

Un paciente no tratado con SOD tiene de forma significativa, un 27% más posibilidades de desarrollar toxicidad en tracto digestivo bajo, hasta los 18 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,27; intervalo de confianza del 95%: 1,05 – 1,55).

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 14,5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad a los 18 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 14,5; intervalo de confianza del 95%: 1,72 – 122,0).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 35% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 18 meses, que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,35; intervalo de confianza del 95%: 1,08 – 1,69).

Valoración a los 24 meses

Al igual que en las valoraciones anteriores, las diferencias en cuanto a toxicidad en tracto digestivo bajo, son significativas a favor del grupo tratado con SOD (Fisher; $p = 0,007$) (Tabla 112).

			INT24A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	37		37
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	25	6	31
		%	80,6%	19,4%	100,0%
Total		n	62	6	68
		%	91,2%	8,8%	100,0%

Tabla 112. Pacientes con toxicidad del tracto digestivo bajo a los 24 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,007$).

Si consideramos la toxicidad global, es también mejor en los pacientes tratados (Fisher; $p = 0,001$) (Tabla 113).

			MAX24A		Total
			0+1	2+3+4	
Grupo de tratamiento	SOD	n	37		37
		%	100,0%		100,0%
	No SOD	n	23	8	31
		%	74,2%	25,8%	100,0%
Total		n	60	8	68
		%	88,2%	11,8%	100,0%

Tabla 113. Toxicidad relevante a los 24 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$).

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10,5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad del tracto digestivo bajo a los 24 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 10,5; intervalo de confianza del 95%: 1,21 – 90,9).

Un paciente no tratado con SOD tiene, un 26% más posibilidades de desarrollar toxicidad en tracto digestivo bajo, de forma significativa, hasta los 24 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,03 – 1,53).

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 14,7 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad a los 24 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 14,7; intervalo de confianza del 95%: 1,74 – 124,0).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 37% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 24 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,37; intervalo de confianza del 95%: 1,09 – 1,73).

Resultado global de eficacia

Al considerar la toxicidad tardía en conjunto, se encuentran diferencias de proporciones significativas a favor del grupo tratado (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$) (Tabla 114).

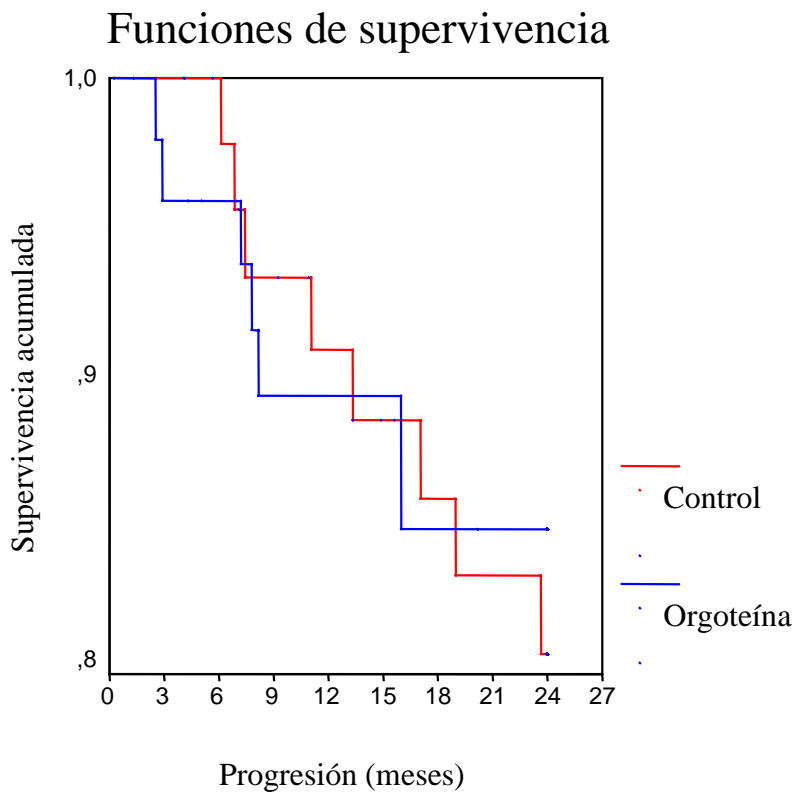
			Grupo de tratamiento		Total
			SOD	No SOD	
Toxicidad	Si	Recuento	17	27	44
		%	36,2%	60,0%	47,8%
	No	Recuento	30	18	48
		%	63,8%	40,0%	52,2%
Total		Recuento	47	45	92
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 114. Pacientes con toxicidad tardía global. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$).

En la toxicidad tardía, se obtiene una reducción relativa del 40% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control. Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 2,65 más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía que los tratados con SOD (odds ratio = 2,65; intervalo de confianza del 95%: 1,14 – 6,15).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 66% más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía (2 años) que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,66; intervalo de confianza del 95%: 1,06 – 2,6).

Al analizar la eficacia global del tratamiento, es relevante comprobar que el tratamiento con la SOD, al tener un efecto protector, no incide en la supervivencia de los dos grupos estudiados. Podemos observar en la siguiente gráfica que la supervivencia es estadísticamente igual en los dos grupos.



log-rank; $p = 0,702$

Gráfica 1. Comparacion de supervivencia entre ambos grupos

Manejo de pacientes perdidos

Debido a la duración del estudio y a la patología neoplásica de base, es esperable la existencia de un número importante de pacientes que puedan perderse en el seguimiento. De hecho en nuestro estudio, el seguimiento de 2 años lo finalizan 68 pacientes.

No obstante, consideramos que todos los pacientes que alcanzan el día 90 de seguimiento deben ser incluidos en el análisis de prevención de toxicidad dado que la toxicidad tardía empieza a manifestarse a partir de este día, por lo que todo el análisis que pueda realizarse desde esa fecha servirá para nuestro propósito.

También es cierto que el diseño del estudio se realizó con un seguimiento de 2 años, con el objeto de permitir que todos los casos de toxicidad tardía que pudieran presentarse por radioterapia, lo hicieran.

Si analizamos los resultados presentados (Tabla 115), vemos que en el grupo control aparecen 11 pacientes con toxicidad a los 90 días y que ésta va evolucionando, disminuyendo a los 6 meses, en que aparecen 3 pacientes, 8 a los 9 meses, 7 a los 12 y 8 a los 18 y 24 meses, en que se cierra el estudio. Es decir que a partir de los 8 meses se produce una estabilización en la aparición de efectos tardíos por radioterapia. Este dato nos hace pensar que los análisis intermedios son de valor, toda vez que se produce una estabilización en las cifras en el grupo control.

Por este motivo se ha realizado el estudio de toxicidad y la comparación entre ambos grupos en cada uno de los períodos de seguimiento marcados en el estudio y no se ha considerado como perdido ningún paciente que haya alcanzado el día 90 de seguimiento.

Intervalo análisis	Día 90	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Mes 18	Mes 24
Grupo SOD	3	1	1	0	0	0
Grupo control	11	3	8	7	8	8

Tabla 115. Número de pacientes con toxicidad relevante en cada intervalo de seguimiento y grupo.

Medidas para evaluar el cumplimiento del tratamiento

La administración por vía intramuscular y el tipo de pacientes asegura el cumplimiento del tratamiento. De acuerdo con las condiciones de administración autorizadas para SOD en las fechas en que los pacientes recibieron el tratamiento, éste se administró de forma ambulatoria y fuera del Hospital. Los pacientes entregaban los envases de SOD vacíos, en cada visita.

Evaluación de seguridad

Exposición al tratamiento

Teniendo en cuenta que todos los pacientes cumplieron con todas las dosis prescritas, la duración de la exposición al tratamiento fue de 7 semanas.

Acontecimientos adversos

No se han registrado durante el estudio acontecimientos adversos distintos a los propios de la patología neoplásica de base. El control realizado en cuanto a la administración y revisiones posteriores, demostró una excelente tolerabilidad.

Muertes, otros SAEs y otros AEs relevantes

Durante el estudio, se produjo el fallecimiento de 15 pacientes: 7 pacientes (14,0%) del grupo de SOD y 8 del grupo control (16,3%). En todos los casos, debido a la evolución de la patología de base y a las complicaciones asociadas, sin que se detecten diferencias significativas en el tiempo de supervivencia (test log-rank; $p = 0,702$). Un paciente incluido en el grupo no tratado falleció por toxicidad debida a la radioterapia.

Parámetros de laboratorio

Las posibles variaciones en los parámetros de laboratorio se estudiaron desde la visita de inicio y hasta los 12 meses de seguimiento. El estudio evolutivo realizado desde el

final de la radioterapia y hasta los 12 meses, refleja un incremento significativo de los niveles de hemoglobina y glucemia sin que haya diferencias entre los grupos.

Constantes Vitales

Las constantes vitales se monitorizaron durante todo el estudio en las visitas de seguimiento, sin que se produjeran cambios clínicamente relevantes y manteniéndose la homogeneidad entre los grupos.

DISCUSIÓN

La irradiación de cualquier tejido produce unos efectos de sobra conocidos por el radioterapeuta que básicamente son debidos a los fenómenos de muerte celular como acción primaria de las radiaciones. Esta muerte celular conduce, a través de unos mecanismos debidamente asentados, a fenómenos inflamatorios agudos³⁶.

La finalización del proceso de inflamación aguda comporta la presencia fibrosis³⁶, que a su vez conducirá a la aparición de fenómenos tardíos. Estos fenómenos tienen un doble origen, por un lado la muerte celular y por otro y sobre todo los fenómenos inflamatorios que conducen invariablemente a procesos de cicatrización. En estos casos, al tratarse de lesiones difusas, la consecuencia final será la fibrosis³⁷. La misma fibrosis que se produce a nivel vascular es la responsable de cuadros de isquemia tisular crónica con nuevos fenómenos, esta vez muy tardíos, generalmente años después de recibida la irradiación, de nuevas muertes celulares y consecuentes fenómenos inflamatorios^{38,39}.

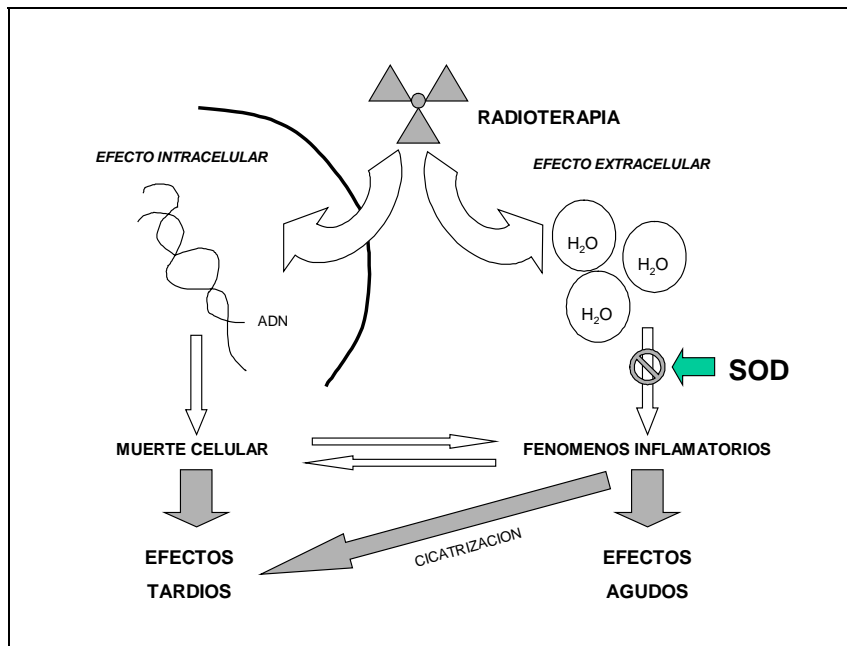
Los efectos tardíos son consecuencia de la muerte celular (atrofia, hipotrofia) y de la cicatrización de procesos inflamatorios. En esta fase son clínicamente evidentes los síntomas producidos por la muerte celular que como vemos se ha ido prolongando en el tiempo y son visibles los síntomas de atrofia de los órganos irradiados⁴⁰.

Por todo ello vemos como la secuela de la irradiación es la aparición de fenómenos inflamatorios crónicos y la fibrosis subsiguiente.

Respecto a los fenómenos tardíos, es decir a la fibrosis radioinducida, ya decíamos antes que la reducción de la inflamación, aminoraría la producción de fibrosis, con lo que el mecanismo de acción de la SOD en los fenómenos tardíos por radioterapia sería fundamentalmente profiláctico pero, como ha demostrado Benyahia³ en un trabajo publicado en 1996, la SOD también es capaz de reducir la fibrosis ya establecida a través de un mecanismo histoquímico, mediante el cual se producen cambios fenotípicos en los fibroblastos que disminuyen la fibrosis radioinducida.

Como hemos visto, el efecto clínico de la radioterapia sobre tejidos sanos está mediado por fenómenos inflamatorios producidos por la muerte celular radioinducida, por tanto si se emplea un antiinflamatorio, es posible que se alivien estos efectos. Con esta base se han usado tradicionalmente antiinflamatorios para el alivio de los efectos agudos de la radioterapia, no obstante conocemos el efecto indirecto de las radiaciones con liberación de radicales oxígeno por la radiolisis del agua, es decir los fenómenos inflamatorios a nivel de radioterapia parece que se producen en un ambiente en el que los radicales oxígeno están tremendamente implicados.

Como vemos en la gráfica 2 la SOD es capaz de actuar a nivel extracelular inhibiendo los fenómenos inflamatorios mediados por radicales libres. Esta acción permite, en primer lugar, reducir los efectos agudos consecuencia de fenómenos inflamatorios y además, reducir los efectos tardíos consecuencia de la cicatrización de los fenómenos inflamatorios.



Gráfica 2. Mecanismo de acción de la Superóxido Dismutasa en radioterapia

Por todo lo expuesto parece posible que la SOD no sólo se comporte como un antiinflamatorio inespecífico sino que, dados los mecanismos expuestos, se podría considerar como un antiinflamatorio con un cierto grado de especificidad sobre los efectos agudos de la radioterapia.

Resultados del ensayo

En este estudio, de un total de 68 pacientes valorados hasta el final, en el grupo tratado con SOD se encontró mejoría de los síntomas producidos por la irradiación en el 92 % de los casos.

Se ha estudiado tanto patología aguda como tardía y en ambos casos los resultados son de la misma magnitud, no existiendo diferencias entre los dos grupos ni en el caso de los efectos inflamatorios agudos ni de los fibróticos tardíos. Estos resultados concuerdan con los de la literatura reciente⁴¹.

Se han valorado igualmente distintas localizaciones y la tasa de respuestas no muestra diferencias, estadísticamente significativas, cuando se comparan los resultados obtenidos a nivel genitourinario, intestinal o de mucosa oral.

Análisis de la efectividad del tratamiento con SOD en el control de los efectos secundarios

Agudos

Si bien el objetivo del presente estudio no es la verificación de la efectividad de SOD en el tratamiento de los efectos agudos radioinducidos, ya que existen evidencias suficientes que lo prueban para mucosa normal (recordemos que radiobiológicamente no existen diferencias entre las distintas localizaciones de la mucosa, sólo distintas

manifestaciones clínicas, así aparecen cuadros de cistitis, rectitis o faringitis como expresión del daño mucoso radioinducido en diversas localizaciones), es evidente que la hipótesis del trabajo de reducir los efectos agudos para prevenir los tardíos, debería tener alguna repercusión clínica.

No obstante, antes de analizar los resultados debemos considerar que, al aplicarse el tratamiento al finalizar la agresión que supone la radioterapia, los fenómenos inflamatorios irán decayendo en el tiempo por lo que las diferencias entre ambos grupos, no deben ser muy llamativas. No obstante, el día 49 se obtiene una reducción relativa en la toxicidad máxima relevante del 80% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 6,05 más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 49 que los tratados con SOD (odds ratio = 6,05; intervalo de confianza del 95%: 1,25 – 29,30).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, 5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 49, que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 5,00; intervalo de confianza del 95%: 1,16 – 21,60).

Por tanto puede afirmarse que SOD es capaz de reducir los fenómenos inflamatorios, a pesar de las difíciles condiciones de valoración ya descritas.

Comparando con la bibliografía existente Edsmyr⁶, ya en 1976 en un ensayo randomizado doble ciego controlado contra placebo, en el que se incluyeron 42 pacientes irradiados por tumores de localizaciones pélvicas y en el que se compara tolerancia al tratamiento radioterápico pélvico, encuentra que el grupo tratado con SOD presenta menos síntomas urológicos, entre los que se incluye frecuencia miccional, disuria y hematuria con una $p > 0.005$. Igualmente para síntomas digestivos la frecuencia de deposiciones así como la necesidad de emplear medicación antidiarreica es menor en el grupo de SOD, con una significación de $p < 0,0025$. Obviamente en este ensayo no se valoró la toxicidad con los criterios de la RTOG.

En otro ensayo randomizado en el que se incluyen 448 pacientes todos diagnosticados de cáncer de vejiga y sometidos a irradiación pélvica, con la mitad de ellos recibiendo SOD durante toda la irradiación, Sanchiz y col.⁴², valorando la toxicidad por los criterios de la RTOG, encuentran una reducción de la toxicidad aguda radioinducida en el grupo con tratamiento con SOD ($p < 0,01$).

En estudios no randomizados la SOD también se ha mostrado eficaz, así Valencia y cols.⁴³ en un estudio observacional en el que se administró SOD para la toxicidad aguda en pacientes sometidos a tratamiento por tumores rectales e irradiación pélvica, encuentra una tasa de respuestas con reducción o estabilización del grado de toxicidad de RTOG a pesar de continuar con la radioterapia de un 91,1 % y una disminución del grado del 67,6 %.

También Valencia y cols.⁴⁴ publica otra serie de 77 pacientes, tratados por tumores de cabeza y cuello y que reciben tratamiento con SOD cuando aparecía toxicidad grado 2 o mayor de la RTOG, encuentran desaparición de la toxicidad a pesar de continuar con el tratamiento radioterápico en 12 pacientes (30%) y una reducción del grado en 25 (62,5%), lo que representa una tasa de respuestas objetivas del 37 (92,5%), en 3 pacientes (7,5%) se mantuvo el grado de toxicidad, pero se pudo mantener el tratamiento radioterápico sin interrupciones.

Un aspecto muy importante a discutir es el de si la SOD, al actuar como un inhibidor de radicales, actuaría como radioprotector. De los diversos mecanismos de acción expuestos, podría interpretarse que la SOD es un radioprotector (protegiendo a la célula del efecto de la radiación), ya que uno de los mecanismos de acción más importantes de las radiaciones ionizantes es a través de la hidrólisis del agua, lo que provoca radicales oxígeno y hidroxilo que son muy reactivos y se encargan de producir el daño por efecto indirecto. Si la SOD es capaz de dismutar los radicales oxígeno a oxígeno molecular inactivo, podría disminuir los efectos de la radioterapia, tanto sobre las células tumorales como sobre las sanas, con lo que se limitaría su utilidad en la práctica clínica.

Diversos estudios experimentales como los de Menander-Huber¹⁰ y Edsmyr⁶, han demostrado que la SOD no tiene efecto radioprotector, pero sí un efecto modificador de la toxicidad. Edsmyr⁶, en un estudio sobre la eficacia de la SOD en el tratamiento de los efectos secundarios tras la irradiación de tumores de vejiga, revisa el tema y concluye que si bien la SOD es capaz de dismutar los radicales oxígeno, tanto in vitro como in

vivo, en la acción de la radioterapia, estos radicales se forman en el mismo instante de la interacción por lo que la posibilidad de dismutarlos por la Orgoteina es muy reducida. En el trabajo de Edsmyr⁶ no se encuentran diferencias de control tumoral en los pacientes irradiados y tratados con SOD por cáncer de vejiga. Estos hallazgos clínicos se han visto confirmados en la serie de Sanchiz⁷ en la que no se encuentran diferencias de control tumoral en la serie de 222 pacientes tratados con SOD y radioterapia, en cáncer de vejiga.

En un trabajo reciente de Valencia⁴⁵ que incluye 58 pacientes (21 tratados con SOD durante la radioterapia y 37 no tratados considerados como control), se concluye que tanto las tasas de control local y a distancia, como las cifras de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global no se ven afectadas por la asociación de SOD al tratamiento radioterápico.

Los estudios de Edeas⁴⁶, en Francia, demostrando el paso de superóxido dismutasa a través de la membrana de los linfocitos, refuerzan el conocimiento de su acción antiinflamatoria, sin que este paso signifique, al menos a nivel teórico efecto radioprotector tumoral

Por otro lado, muy recientemente se han publicado varios artículos en los que se encuentra una relación entre la expresión de Manganese superóxido dismutasa y la existencia de resistencia a la radioterapia^{4,5}. No obstante estos hallazgos se refieren a la existencia de Manganese superóxido dismutasa endógena, lo que no haría sino sustentar

la teoría de que la SOD es capaz de dismutar los radicales oxígeno tóxicos y que las células que expresan esta enzima se encuentran protegidas. Para que esto suceda es preciso que la SOD se encuentre presente en el interior de la célula, por lo que la SOD administrada de forma exógena no actuaría a dicho nivel.

En el presente trabajo se han comparado los resultados de supervivencia libre de enfermedad de los 2 grupos, como muestra la gráfica 1 de la página 128 y no se ha encontrado diferencias respecto a control local y a supervivencia, lo que coincide con los resultados ya comentados^{45,46}.

A partir de aquí, podemos avanzar en la exploración de la hipótesis planteada. Si la Superóxido Dismutasa es capaz de reducir los fenómenos inflamatorios agudos, los efectos secundarios tardíos producidos por el tratamiento radioterápico serán de menor entidad.

Tardíos

Como se ha descrito en el tratamiento de los datos que no alcanzan la totalidad del seguimiento, hemos revisado la evolución de la toxicidad para ambos grupos en cada uno de los intervalos de tiempo en que nos planteamos hacer la valoración clínica.

Igualmente como se ha explicado en ese mismo apartado, el análisis de estos períodos es de valor clínico pues la toxicidad tardía aparece a partir del día 90 y evoluciona poco

en el tiempo como hemos demostrado en el tratamiento de los datos que no alcanzan el seguimiento de 24 meses.

Así pues analizaremos lo que ocurre para cada uno de los tejidos sanos incluidos en el volumen de irradiación pélvico.

Toxicidad tardía por localizaciones

Toxicidad tardía en piel

En el análisis de la toxicidad incluyendo los grados de toxicidad, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los períodos estudiados, ni para el análisis de final de estudio.

Este resultado se interpreta como debido a que la dosis que recibió la piel es poco significativa para la aparición de toxicidad, ya que al utilizar en todos los casos técnica de 4 campos, la dosis en la piel de las puertas de entrada es, en una aproximación muy simplista, alrededor de la cuarta parte de la que se administra en el interior del volumen pélvico.

Como consecuencia de ello, la frecuencia de fenómenos cutáneos tardíos es muy baja y por ello hubiera sido precisa una muestra más importante para poder obtener resultados con significación estadística.

A pesar de ello, este hecho conocido cuando se planteó el estudio, no tiene ninguna relevancia clínica, pues no es objetivo del estudio, ni es el mejor planteamiento para llegar a conclusiones válidas.

Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo

Para no repetir lo dicho para piel, podemos decir que los mismos argumentos y resultados pueden observarse en esta localización.

Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo

En este análisis incluimos la enteritis y la rectitis por irradiación.

Al estudiar los resultados vemos que desde el día 90 hasta el final del estudio, en el grupo de tratamiento con SOD no aparece ningún paciente con toxicidad mayor de grado 2, mientras que en el grupo control si está presente.

Igualmente es interesante constatar que el porcentaje de pacientes que muestra toxicidad tardía en el grupo control es alrededor de la esperada, con cifras de 13,2 %, al final del estudio, con una toxicidad mayor de grado 2 del 8,8 %, lo cual se corresponde con lo publicado en cualquier trabajo de la literatura. Estos trabajos recogen alrededor de un 10-15% de toxicidad tardía grave.

La incidencia y grado de toxicidad detectados en el grupo de pacientes no tratados con SOD de este ensayo clínico, se corresponde absolutamente con la incidencia habitual de toxicidad, aplicando dosis y técnica radioterápica idéntica a la utilizada en el ensayo clínico.

Así pues, podemos concluir que la toxicidad presente en el grupo control es similar a la esperada, mientras que la aparecida en el grupo de tratamiento con SOD es significativamente menor.

Si analizamos los grados de toxicidad tardía de la RTOG/EORTC, vemos que los síntomas que agrupa el grado 1 son síntomas banales, mientras que a partir del grado 2, los síntomas son molestos para el enfermo y requieren el empleo de tratamientos sintomáticos para paliarlos. Por este motivo, muchos autores agrupan la toxicidad en no relevante (toxicidad grado 0 y 1) y relevante (grado 2 o mayor), con lo que se disminuye el factor subjetivo en la valoración, ya que en ocasiones tras un interrogatorio al paciente, por muy cuidadoso que éste sea, es difícil no conseguir que el paciente diga que ocasionalmente, tiene un aumento de la frecuencia deposicional, lo que puede ser interpretado como toxicidad 1. Si se realiza el análisis por toxicidad relevante o no, evitamos este problema de subjetividad, agrupamos los resultados, con lo que la comparación es más sencilla y además incluimos en el grupo con toxicidad a aquellos pacientes que realmente tienen síntomas que disminuyen su calidad de vida.

Si analizamos este grupo por la existencia o no de toxicidad relevante, vemos que a los 24 meses aparecen diferencias significativas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,007$) a favor del grupo tratado.

Si analizamos el riesgo relativo de padecer efectos tardíos en tracto digestivo bajo a 24 los meses, vemos que los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10,5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad intestinal a los 24 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 10,5; intervalo de confianza del 95%: 1,21 – 90,9).

Un paciente no tratado con SOD tiene, un 26% más posibilidades de desarrollar toxicidad intestinal, de forma significativa, hasta los 24 meses, que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,03 – 1,53).

Estas diferencias se mantienen para 18 meses con diferencias significativas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,003$), a favor del grupo tratado, es decir, los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 11,4 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad intestinal a los 18 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 11,4; intervalo de confianza del 95%: 1,34 – 96,60).

Un paciente no tratado con SOD tiene, un 27% más posibilidades de desarrollar toxicidad en tracto digestivo bajo, de forma significativa, hasta los 18 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,27; intervalo de confianza del 95%: 1,05 – 1,55).

Para 12 meses las diferencias son estadísticamente significativas, con una $p=0,025$, odds ratio de 7,16 y riesgo relativo de 1,16.

Respecto a toxicidad en aparato genitourinario, cabe decir lo mismo que para la intestinal. El análisis estadístico de los grados de toxicidad para cada período estudiado, no permite obtener conclusiones estadísticamente significativas, sin embargo llama la atención que a partir del control realizado en el mes 9, en el grupo de tratamiento no hay ningún enfermo con toxicidad, mientras que en el grupo control si aparece. La toxicidad aparecida es similar a la que se describe en la literatura.

Se ha analizado también la toxicidad relevante. A los 24 meses no se encuentran diferencias de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,456$), ni a los 18 meses (prueba exacta de Fisher; $p = 0,457$). Sin embargo a los 12 meses existen diferencias de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,054$).

Sin duda estos resultados están condicionados por la pequeña incidencia de toxicidad genitourinario en este grupo de pacientes.

Toxicidad tardía global

Un aspecto de enorme importancia para el clínico radioterapeuta y, por supuesto para su paciente es la calidad de vida que el paciente percibe después de un tratamiento. Hemos hecho un análisis de toxicidad relevante para los distintos tejidos sanos irradiados, pero es muy interesante analizar si el tratamiento propuesto es capaz de reducir la toxicidad por radioterapia de una manera global, o sea, si con el tratamiento propuesto la ausencia de síntomas de cualquier tipo y por ello la calidad de vida del paciente se ve mejorada.

Para contestar a esta pregunta es conveniente realizar una comparación entre la toxicidad total que presenta cada grupo de enfermos.

La comparación para los 92 pacientes que han sido evaluados, al menos una vez para toxicidad tardía, nos muestra que en el grupo control, el 60% de los pacientes tienen algún tipo de síntoma a lo largo de su seguimiento relacionado con la radioterapia, mientras que en el grupo tratado con SOD solo el 36,2% tienen algún tipo de síntomas, con una significación estadística de 0,06 (prueba exacta de Fisher).

Analizado en términos de reducción de riesgo relativo y odds ratio, encontramos que se obtiene una reducción relativa del 40% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 2,65 más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía que los tratados con SOD (odds ratio = 2,65; intervalo de confianza del 95%: 1,14 – 6,15).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 66% más posibilidades de desarrollar toxicidad tardía (2 años) que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,66; intervalo de confianza del 95%: 1,06 – 2,6).

Es interesante terminar analizando la evolución de la toxicidad a lo largo de los 24 meses de seguimiento.

Así vemos que a los 90 días existe una diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,020$) a favor de los pacientes tratados con SOD.

En términos de riesgo relativo y odds ratio, observamos que se obtiene una reducción relativa en la toxicidad máxima relevante del 74% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 4,78 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad el día 90 que los tratados con SOD (odds ratio = 4,78; intervalo de confianza del 95%: 1,23 – 18,50).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 25% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 90 que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,25; intervalo de confianza del 95%: 1,03 – 1,50).

Sin embargo, estas diferencias observadas no se mantienen a los 6 meses con una prueba exacta de Fisher de $p = 0,354$.

A partir de este período, de nuevo vuelve a mantenerse la significación estadística, pudiéndose afirmar que los pacientes tratados tienen un mayor confort y calidad de vida en las proporciones que se expresan para cada período de tiempo analizado.

Así a los 9 meses, la diferencia es de proporciones significativas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,014$), con una reducción relativa en la toxicidad máxima relevante del 88% en los pacientes tratados con SOD respecto al grupo control.

Los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad el día 90 que los tratados con SOD (odds ratio = 10,0; intervalo de confianza del 95%: 1,19 – 84,20).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 22% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta el día 90 que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,22; intervalo de confianza del 95%: 1,04 – 1,43).

A los 12 meses, los resultados son de proporciones significativas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,005$) y los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad que los tratados con SOD (odds ratio = 10,2; intervalo de confianza del 95%: 1,21 – 86,30).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 24% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 12 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,24; intervalo de confianza del 95%: 1,04 – 1,48).

Para los 18 meses, la diferencia es de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$) y los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 14,5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad, que los tratados con SOD (odds ratio = 14,5; intervalo de confianza del 95%: 1,72 – 122,0).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 35% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 18 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,35; intervalo de confianza del 95%: 1,08 – 1,69).

Por último, para los pacientes que completan el estudio la diferencia es de proporciones significativas (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$) y los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 14,7 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad a los 24 meses que los tratados con SOD (odds ratio = 14,7; intervalo de confianza del 95%: 1,74 – 124,0).

Un paciente no tratado con SOD tiene, de forma significativa, un 37% más posibilidades de desarrollar toxicidad hasta los 24 meses que uno tratado con SOD (riesgo relativo = 1,37; intervalo de confianza del 95%: 1,09 – 1,73).

Relevancia clínica de los resultados

Como exponíamos al comienzo de esta discusión, en el momento actual no existe ningún tratamiento capaz de prevenir los efectos tardíos radioinducidos y una vez instaurada la fibrosis el tratamiento es incierto y sólo existe alguna experiencia publicada recientemente con SOD en el tratamiento de la fibrosis radioinducida. No obstante, los resultados en el tratamiento de la fibrosis tardía están realizados a nivel de fibrosis en tejido celular subcutáneo y aunque la fisiopatología de esta fibrosis sea igual tanto para tejido celular subcutáneo como para las localizaciones anatómicas que nos ocupan, es evidente que una fibrosis cutánea no tiene las mismas consecuencias clínicas que una fibrosis a nivel rectal o genitourinario, con sintomatología, en ocasiones invalidante para el paciente y con grave repercusión sobre su estado general y calidad de

vida (síndromes oclusivos o suboclusivos, incontinencia genitourinaria, rectorragia, hematurias, tenesmo, etc).

Por todo lo expuesto y ante la falta absoluta de medicación competitiva, aunque los resultados sólo supusieran una reducción de la aparición de efectos tardíos de un 10 %, su empleo estaría justificado.

No obstante, debemos recordar que a los 24 meses y a nivel de toda la toxicidad, los pacientes no tratados con SOD tiene, de forma significativa, 14,7 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad que los tratados con SOD. Para toxicidad en tracto digestivo bajo, igualmente a los 24 meses, los pacientes no tratados con SOD tienen, de forma significativa, 10,5 veces más posibilidades de desarrollar toxicidad que los tratados con SOD.

CONCLUSIONES

1.- SOD administrada después de terminar la radioterapia durante 7 semanas, es capaz de reducir la toxicidad global tardía a lo largo de todo el período de estudio, manifestándose su efecto a partir ya del día 90, momento en el que empiezan a aparecer los fenómenos radioinducidos tardíos.

2.- Este trabajo confirma que la pauta utilizada para la prevención de los efectos tardíos no es la más adecuada para el tratamiento de los agudos.

3.- SOD utilizada para prevenir los efectos tardíos radioinducidos, es capaz de evitar la aparición global de toxicidad tardía de forma significativa, de manera que un paciente no tratado con SOD, tiene de forma significativa, un 37% más probabilidades de desarrollar toxicidad hasta los 24 meses que uno tratado con SOD.

4.- La reducción de toxicidad se manifiesta especialmente en el tracto digestivo bajo, de manera que un paciente no tratado con SOD, tiene un 26% más posibilidades de desarrollar toxicidad en el tracto digestivo bajo, de forma significativa, hasta los 24 meses que uno tratado con SOD.

5.- SOD es un tratamiento seguro, pues no se ha presentado ningún efecto adverso atribuible al fármaco a lo largo de todo el período de estudio.

6.- El trabajo demuestra que la administración de SOD no influye negativamente en el control tumoral de los pacientes.

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Toxicidad aguda para piel, intestino y vejiga, según la RTOG/EORTC.	36
Tabla 2. Toxicidad tardía para piel, intestino y vejiga, según la RTOG/EORTC.....	37
Tabla 3. Esquema del estudio	43
Tabla 4. Violaciones menores en los pacientes que completaron los 2 años de seguimiento.....	51
Tabla 5. Número de pacientes que completan cada una de las visitas del estudio	55
Tabla 6. Razones de no-conclusión del seguimiento.....	55
Tabla 7. Distribución de los pacientes por edad y grupo de tratamiento	56
Tabla 8. Distribución de los pacientes por sexo y grupo de tratamiento	57
Tabla 9. Características corporales de los pacientes.....	57
Tabla 10. Distribución de los pacientes según el tipo de intervención	59
Tabla 11. Distribución según clasificación TNM.....	60
Tabla 12. Distribución por estadio	60
Tabla 13. Distribución por grado tumoral	61
Tabla 14. Enfermedades concomitantes. Sistema cardiovascular: Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).....	62
Tabla 15. Toxicidad en Piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).....	65
Tabla 16. Toxicidad en Tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).....	65
Tabla 17. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	66
Tabla 18. Toxicidad en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).....	66
Tabla 19. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).....	67
Tabla 20. Toxicidad en tracto digestivo alto. Ninguna toxicidad.	67
Tabla 21. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	68
Tabla 22. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	68
Tabla 23. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).....	69
Tabla 24. Toxicidad en tracto digestivo alto. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).69	

Tabla 25. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	70
Tabla 26. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	70
Tabla 27. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	71
Tabla 28. Toxicidad en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).....	71
Tabla 29. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	72
Tabla 30. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	72
Tabla 31. Toxicidad en Piel. Tabla sólo descriptiva (pruebas estadísticas no aplicables).	73
Tabla 32. Toxicidad en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,495$).....	73
Tabla 33. Toxicidad en tracto digestivo bajo. Tabla sólo descriptiva.....	74
Tabla 34. Toxicidad en tracto genitourinario. Tabla sólo descriptiva.	74
Tabla 35. Toxicidad máxima en la semana 1. Tabla sólo descriptiva.	75
Tabla 36. Toxicidad máxima en la semana 2. Tabla sólo descriptiva.	76
Tabla 37. Toxicidad máxima en la semana 3. Tabla sólo descriptiva.	76
Tabla 38. Toxicidad máxima en la semana 4. Tabla sólo descriptiva.	77
Tabla 39. Toxicidad máxima en la semana 5. Tabla sólo descriptiva.	77
Tabla 40. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,384$).....	78
Tabla 41. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto digestivo alto. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,000$).	78
Tabla 42. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,158$).	79
Tabla 43. Toxicidad máxima global durante la radioterapia en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,082$).....	79
Tabla 44. Toxicidad máxima global durante la radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,000$).....	80
Tabla 45. Toxicidad global en la semana 4. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,263$).	81

Tabla 46. Toxicidad global en las 4 primeras semanas de radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,786$).....	81
Tabla 47. Toxicidad relevante (≥ 2) en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,261$).	83
Tabla 48. Toxicidad relevante (≥ 2) en tracto digestivo alto. Ninguna toxicidad.....	83
Tabla 49. Toxicidad relevante (≥ 2) en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,307$).	83
Tabla 50. Toxicidad relevante (≥ 2) en aparato genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).	84
Tabla 51. Toxicidad relevante (≥ 2) global. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,199$).	84
Tabla 52. Toxicidad global en las 5 semanas de radioterapia. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).	85
Tabla 53. Toxicidad en Piel día 49. Tabla sólo descriptiva.	88
Tabla 54. Toxicidad en Piel día 90. Tabla sólo descriptiva.	88
Tabla 55 Toxicidad en Tejido celular subcutáneo día 49. Tabla sólo descriptiva.	88
Tabla 56. Toxicidad en Tejido celular subcutáneo día 90. Tabla sólo descriptiva.	89
Tabla 57. Toxicidad en tracto digestivo bajo día 49. Tabla sólo descriptiva.....	89
Tabla 58. Toxicidad en tracto digestivo bajo día 90. Tabla sólo descriptiva.....	90
Tabla 59. Toxicidad en tracto genitourinario día 49. Tabla sólo descriptiva.....	90
Tabla 60. Toxicidad en tracto genitourinario día 90. Tabla sólo descriptiva.....	91
Tabla 61. Toxicidad máxima el día 49. Diferencia de proporciones no significativa.....	92
Tabla 62. Toxicidad tardía en piel (día 90). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).	92
Tabla 63. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (día 90). Tabla descriptiva	93
Tabla 64. Toxicidad en tracto digestivo bajo (día 90). Tabla descriptiva.....	93
Tabla 65. Toxicidad en tracto genitourinario (día 90). Tabla descriptiva.....	94
Tabla 66. Pacientes con toxicidad en piel. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,069$).	95
Tabla 67 Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,098$).	95
Tabla 68. Pacientes con toxicidad en tracto genitourinario. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,164$).	96

Tabla 69. Toxicidad relevante el día 49. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,027$).	96
Tabla 70. Toxicidad tardía en piel (día 90). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).	100
Tabla 71. Toxicidad tardía en piel (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,235$).	101
Tabla 72. Toxicidad tardía en piel (9 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 1,00$).	101
Tabla 73. Toxicidad tardía en piel (12 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,493$).	101
Tabla 74. Toxicidad tardía en piel (18 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,205$).	102
Tabla 75. Toxicidad tardía en piel (24 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,456$).	102
Tabla 76. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,488$).	102
Tabla 77. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (9 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,494$).	103
Tabla 78. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (12 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,493$).	103
Tabla 79. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (18 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,457$).	103
Tabla 80. Toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo (24 meses). Tabla descriptiva.	104
Tabla 81. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (día 90). Tabla descriptiva.	104
Tabla 82. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (6 meses). Tabla descriptiva.	105
Tabla 83. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (9 meses). Tabla descriptiva.	105
Tabla 84. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (12 meses). Tabla descriptiva.	106
Tabla 85. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (18 meses). Tabla descriptiva.	106
Tabla 86. Toxicidad tardía en tracto digestivo bajo (24 meses). Tabla descriptiva.	107
Tabla 87. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (día 90). Tabla descriptiva.	107
Tabla 88. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (6 meses). Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,611$).	108
Tabla 89. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (9 meses). Tabla descriptiva.	108
Tabla 90. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (12 meses). Tabla descriptiva.	109

Tabla 91. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (18 meses). Tabla descriptiva.....	109
Tabla 92. Toxicidad tardía en tracto genitourinario (24 meses). Tabla descriptiva.....	110
Tabla 93. Toxicidad máxima tardía en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,262$).	111
Tabla 94. Toxicidad máxima tardía en tejido celular subcutáneo. Tabla descriptiva.	111
Tabla 95. Toxicidad máxima tardía en tracto digestivo bajo. Tabla descriptiva.	112
Tabla 96. Toxicidad máxima tardía en aparato genitourinario. Tabla descriptiva.....	112
Tabla 97. Toxicidad máxima tardía global. Tabla descriptiva.....	113
Tabla 98. Pacientes con toxicidad tardía en piel. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,262$).....	114
Tabla 99. Pacientes con toxicidad tardía en tejido celular subcutáneo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,113$).....	114
Tabla 100. Pacientes con toxicidad tardía en tracto digestivo bajo. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,200$).....	114
Tabla 101. Pacientes con toxicidad tardía en aparato genitourinario. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,062$).....	115
Tabla 102. Pacientes con toxicidad tardía global. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$).....	115
Tabla 103. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo el día 90. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,047$).....	117
Tabla 104. Toxicidad relevante el día 90. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,020$).	118
Tabla 105. Toxicidad relevante a los 6 meses. Diferencia de proporciones no significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,354$).....	119
Tabla 106. Toxicidad relevante a los 9 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,014$).	120
Tabla 107. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo a los 12 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,025$).....	121
Tabla 108. Pacientes con toxicidad en aparato genitourinario a los 12 meses. Diferencia de proporciones casi significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,054$).....	122
Tabla 109. Toxicidad relevante a los 12 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,005$).	122
Tabla 110. Pacientes con toxicidad en tracto digestivo bajo a los 18 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,003$).....	123
Tabla 111. Toxicidad relevante a los 18 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$).	123

Tabla 112. Pacientes con toxicidad del tracto digestivo bajo a los 24 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,007$).....	125
Tabla 113. Toxicidad relevante a los 24 meses. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,001$).	125
Tabla 114. Pacientes con toxicidad tardía global. Diferencia de proporciones significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0,036$).....	127
Gráfica 1. Comparacion de supervivencia entre ambos grupos.....	128
Tabla 115. Número de pacientes con toxicidad relevante en cada intervalo de seguimiento y grupo.....	130
Gráfica 2. Mecanismo de acción de la Superóxido Dismutasa en radioterapia.....	136

BIBLIOGRAFÍA

1. McCord JM, Fridovich I. The Biology and Pathology of oxygen Radicals. *Ann Int Med* 1978; 89: 122-127.
2. Orgotein. Clinical Investigator's Brochure. OXIS International, Inc. 1995.
3. Benyahia B, Campana F, Perderan B, *et al.* Effects of superoxide dismutase topical on human skin radiofibrosis: a pathological study. *The breast* 1996; 5:75-81.
4. Nakano T, Oka K, Taniguchi N. Manganese superoxide dismutase expression correlates with p53 status and local recurrence of cervical carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer Research* 1996; 56(12): 2771-2775.
5. Urano M, Kuroda M, Reynolds R, Oberley TD, Clair DK. Expression of manganese superoxide dismutase reduces tumor control radiation dose: gene-radiotherapy. *Cancer Research* 1995; 55(12):2490-2493.
6. Edsmyr F, Huber W, Menander KB. Orgotein efficacy in ameliorating side effects due to radiation therapy. I. Double-blind, placebo-controlled trial in patients with bladder tumors. *Curr Ther Res* 1976; 19(2):198-221.
7. Sanchiz F, Millá A, Artola N, *et al.* Prevention of radioinduced cystitis by orgotein: a randomized study. *Anticancer Res* 1996; 16: 2025-2028.
8. Sanchiz F, Millá A. Prevention with orgotein of radioinduced secondary effects in patients with head and neck tumours. VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical Research. Barcelona. October 1996.
9. Menander-Huber KB, Edsmyr F, Huber W. Orgotein (Superoxide Dismutase): A Drug for the Amelioration of Radiation-induced Side Effects. A double-blind, placebo-controlled study in patients with bladder tumours. *Urol Res* 1978; 6(4):255-7.

10. Menander-Huber KB, Edsmyr F, Huber W. Orgotein efficacy in amelioration side effects due radiation therapy. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980; 55: 219-224.
11. Perderau B, Campana F, Vilcoq JR, *et al.* Superoxide dismutase (Cu/Zn) en application cutanée dans le traitement des fibroses radio-induites. *Bull Cancer* 1994; 81: 659-669.
12. Housset M, Baillet F, Michelson AM, *et al.* Étude de l'action de la superoxide dismutase dans sa forme liposomiale sur des radiofibroses mesurables. *Ann Med Interne* 1989; 140: 365-367.
13. Baillet F. La radiofibrose est réversible. *Bull Cancer/Radiother* 1995; 82 : 113-119.
14. Baillet F, Emerit J, Housset M, *et al.* French experience in treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase (lipsod). *Frontiers of reactive oxygen species in biology and medicine*. Elsevier Science BV, 1994.
15. Delanian S, Baillet F, Huart J, *et al.* Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/ Zn superoxide dismutase : clinical trial. *Radiotherapy and Oncology* 1994; 32: 12-20.
16. Ruíz M, Algara M, Foro P, *et al.* Eficacia de la orgoteína en el tratamiento de la fibrosis y xerostomía radioinducida. *Oncología* 1995; 18 (2): 60-64.
17. Fridovich I.: Superoxide dismutase. *Adv Enzymol* 1986; 58: 61-97.
18. Breuer R., Tochner Z., Conner M., *et al.* Superoxide dismutase inhibits radiation induced lung injury in hamsters. *Lung* 1992; 170: 19-29.

19. Marklund S., Westman N., Lundergreen E., and Ross G.: Cooper and zinc containing superoxide dismutase, manganese containing SOD, catalase and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human cell lines and normal human tissues. *Cancer Res* 1982; 42: 1955-1961.
20. Beyer W., Imlay J., and Fridovich I.: Superoxide dismutase. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1991; 40: 221-253.
21. Folke Edsmyr, Kerstin B. Menander-Huber. Orgotein efficacy in ameliorating side effects due to radiation therapy. *Europ J Rheum Inflamm* (4) 1981.
22. Kerstin B. Menander-Huber, Folke Edsmyr and Wolfgang Huber. Orgotein efficacy in ameliorating side effects due to radiation therapy. *Scand. J Urol Nephrol Suppl* 1980; 55: 219-224.
23. Huber W y cols. Studies on the Clinical and Laboratory Pharmacology of Drug Formulations of Bovine Cu-Zn Superoxide Dismutases (Orgotein). En: Willoughby DA, Giroud JP y Velo GP, eds. *Perspectives in Inflammation: Future Trends and Developments. Proc 3rd Intern Meet on Future Trends in Inflamm* 1977; pp: 527-540.
24. Huber W, Saifer MGP. Orgotein, the Drug Version of Bovine Cu-Zn Superoxide Dismutase. I. A Summary Account of Safety and Pharmacology in Laboratory Animals. En: Michelson AM, McCord JM y Fridovich I., eds. *Superoxide and Superoxide Dismutases. Londres, Academic Press* 1977; pp: 517-536.
25. Datos de DDI Pharmaceuticals, Inc., no publicados.
26. Rosner IA y cols. A Trial of Intraarticular Orgotein, A Superoxide Dismutase, in Experimentally-Induced Osteoarthritis. *J Rheum* 1980; 7(1): 24-29.

27. Martin GS, McIlwraith CW. Effect of Intra-articular Injection of Ontosein and Saline Solution on Equine Synovia. *Eq Vet Sci* 1986; 6(3): 120-123.
28. Talke M. Comparison of the Intra-articular Use of Superoxide Dismutase with a Corticoid in the Treatment of Degenerative and Inflammatory Alterations of the Finger Joints. En: Puhl W, Sies H, eds. *Superoxide Dismutase, Biochemie und Therapeutischer Einsatz*. Perimed Fachbuch Verlag 1982; pp: 99-111.
29. Marberger H y cols. Orgotein: A New Anti-Inflammatory Metalloprotein Drug Evaluation of Clinical Efficacy and Safety in Inflammatory Conditions of the Urinary Tract. *Int Urol Neph* 1974; 6(2): 61-74.
30. Marberger H y cols. Orgotein: A New Drug for the Treatment of Radiation Cystitis. *Curr Ther Res* 1975; 18(3): 466-475.
31. Edsmyr F. Superoxide Dismutase Efficacy in Amerliorating Side Effects of Radiation Therapy: Double-Blind, Placebo-Controlled Trials in Patients with Bladder and Prostate Tumors. En: Autor AP, ed. *Pathology of Oxygen*, Academic Press 1982; 315-326.
32. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341-6.
33. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35: 17-60.
34. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD, NCI, NIH, DHHS. Revised March 1998.
35. Naranjo CA, Bustos V, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

36. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury-a complex “wound”. *Radiother Oncol* 2002; 62 (2):129-145.
37. Fajardo LF. Morphology of radiation effects on normal tissues. En *Principles and practice of radiation oncology*. Ed: Perez CA, Brady LW. Lippincott Company Philadelphia 1998; pp: 143-154.
38. Hopewell JW, Calvo W, Campling D, Reinhold HS, Rezvani M, Yeung. Effects of radiation on the microvasculature. Implications for normal-tissue damage. En: *Radiation tolerance on the normal tissue*. Ed: Vaeth JM, Meyer JL, Karger. Basel. 1989; pp: 85-95.
39. Fajardo, LF. The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. En: *Radiation tolerance of normal tissues*. Ed: Vaeth JM, Meyer JL, Karger. Basel 1989; pp: 96-112.
40. Rubin P, Constine LS, Williams JP. Late effects of cancer treatment: Radiation and Drugs Toxicity. En: *Principles and practice of radiation oncology*. Ed: Pérez CA, Brady LW Lippincott Company Philadelphia 1998; pp: 155-211.
41. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang EI10.- Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Huang EI, Hsiung CY, Changchein CC. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40(1): 85-91.
42. F. Sanchiz, A. Millá, N. Artola, J.C. Juliá, L.M. Moya, A. Recto and A. Vila. Prevention of Radioinduced Cystitis by Orgotein: A Randomized Study. *Anticancer Research* 1996; 16: 2025-8.

43. Valencia J, Escó R, Bascón N, Lainez C, Bellosta R, López P, Fuertes F. Análisis de los resultados del tratamiento con orgoteína asociada a radioterapia. *Rev. Oncología* 1999; 1(6): 307-312.
44. Valencia J, Velilla C, Urpegui A, Álvarez I, Llorens MA, Coronel P, Polo S, Bascón N, Escó R. The efficacy of Orgotein in the treatment of acute toxicity due to radiotherapy on head and neck tumors. *Tumori* 2002; 88: 385-389.
45. Valencia J, Velilla MC, Lainez C, López P, Bascón N, Martí JL, Escó R. ¿Influye el uso de ergoteína en el control tumoral? *Rev. Oncología* 1996; 1 (supl. 3): 59.
46. Edeas M, Peltier E, Claise C, Khalfoum Y, Lindenbaum A. Immunocytochemical study of uptake of exogenous carrier free copper-zinc superoxide dismutase by peripheral blood lymphocytes. *Cell Mol Biol* 1996; 42 (8): 1135-1143.