RADIOCARE®

## 1. INTRODUCCIÓN

Las Radiodermitis son lesiones cutáneas determinadas por radiaciones ionizantes.
Como se sabe las radiaciones ionizantes, en términos generales, pueden ser de varios tipos:

- Alfa: aunque con poca penetración tisular son muy destructivos, y son aquellas partículas que se producen con el empleo de isótopos en procedimientos diagnósticos
- Partículas Beta, más penetrantes y empleadas en radioterapia superficial
- Rayos Gamma, que son los empleados en procedimientos diagnósticos
- Ortovoltaje, que oscila entre 800.000 y 400.000 Voltios y se producen por máquinas
- Supervoltaje: consistente en partículas cuya energía supera el millón de voltios, y que son típicas de los aceleradores, en concreto el lineal.

Las radiaciones ionizantes, tienen efecto aditivo, y se puede sumar al efecto de las radiaciones actínicas. Para evitar los efectos destructivos sobre las zonas sanas ha de procurarse usar estas radiaciones fraccionando la dosis y procurando no superarlos 1000 Rads Semanales. La lesión fundamental sucede sobre el DNA, provocando daño celular, que se traducirá en diferentes resultados, según el tipo de aparato, las radiaciones empleadas, los tiempos de exposición, la geometría y la distribución del haz, el número de exposiciones.

Las primeras lesiones se producen sobre los vasos dérmicos, por lo que han de extremarse las precauciones para evitar las acumulaciones de radiaciones y no llegar a una lesión dérmica total, con pérdida del control epidérmico por parte de la dermis y presencia de lesiones cancerosas y precancerosas.

Las Radiodermitis se pueden producir por múltiples causas, pero que fundamentalmente se pueden resumir en:

- Radiodermitis Profesionales: médicos ó personal sanitario que emplea Rayos X; también se han observado en trabajadores que emplean o tienen contacto con sustancias radiactivas (pintores de cuadrantes luminosos,...)
- Empleo de radioscopias prolongadas y frecuentes, especialmente traumatólogos
- Uso de radioterapia sin indicación precisa, bien sea por diagnósticos erróneos, desconocimiento del proceso que se pretende irradiar
- Secuelas inevitables en el manejo de tumores radiosensibles

Las lesiones que se producen como consecuencia de la irradiación son las siguientes:

1.- Radiodermitis agudas, que según la intensidad se clasifican en:

- Primer grado, con eritema, edema, pigmentación, alopecia y dolor
- Segundo grado, con eritema y ampollas que pueden dejar ulceraciones y cicatrices, con dolor y prurito
- Tercer grado, que llega a presentar radionecrosis y dolor en la periferia de la lesión

2.- Radiodermitis crónicas, que según la evolución y acumulación progresiva de radiaciones puede aparecer:

- Una fase prodrómica con esclerosis cutánea, telangiectasias y alteraciones de los anejos de la zona con depilación, anhidrosis, asteatosis e incluso onicopatías si se trata de las manos
- Posteriormente pueden aparecer signos de alarma con una esclerosis franca de la zona, pigmentación reticular con acromías e hipercromías, presencia de manchas carbón e induraciones circunscritas del epitelico cubiertas de escamas, los queratomas
- Finalmente puede aparecer cancerización de la zona, con la aparición de ulceraciones y carcinomas sobre una piel poiquilodérmica o sobre los queratomas.

Existen unas formas especiales de radiodermitis crónicas que hay que mencionar por su interés:

3.- Las Osteorradionecrosis, dolorosísimas y de amarga experiencia en el tratamiento de las tiñas de cuero cabelludo.

4.- Las Radiodermitis Profesionales, sin duda las más frecuentemente vistas en la actualidad, agravadas por el hecho de que como los médicos son malos pacientes, se retrasa el diagnóstico y por tanto su tratamiento, llegando a diagnosticarse como carcinomas avanzados habitualmente. La presentación suele ser en las manos (Mano de Roentgen), apareciendo los pródromos entre 3 a 8 años desde el comienzo de la exposición y los queratomas entre los 8 y 15 años, siendo las úlceras y carcinomas casi inmediatos. Aunque la intuición nos dicta que debería de suceder en radiólogos, no es así siendo las especialidades médicas más afectadas por orden de frecuencia las siguientes: traumatólogos, pediatras, internistas, especialistas de aparato digestivo y cirujanos generales.

Las lesiones anatomopatológicas que se producen se pueden diferenciar en cada una de las lesiones, así:

a.- En las Radiodermitis Agudas, al igual que en cualquier otro tipo de quemaduras, se produce vasodilatación, edema y destrucción epidérmica, dérmica o más profunda. Al recibirse la dosis de una sola vez, no es posible que se dañen estructuras periféricas, por lo que es posible la recuperación

"ad integrum" en las lesiones agudas de primer grado, con cicatrización retráctil y pigmentación en las de segundo grado, mientras que en las de tercer grado la necrosis obligará a la extirpación de la misma o de la cicatriz retráctil y a la colocación de un injerto, que habitualmente prende porque la circulación periférica y profunda suelen estar conservadas.

b.- La situación es diametralmente diferente, puesto que la evolución lesional es la siguiente:

- En primer lugar se producirá una endarteritis con endoflebitis de los vasos del plexo hipodérmico, con una "hipertensión venosa retrógrada" que provocará dilatación de los vasos con aparición de telangiectasias en la superficie cutánea
- Posteriormente y con la formación de trombos endovenosos se destruyen las paredes de los vasos, quedando incluidos en la dermis, y apareciendo las manchas carbón (cool pots) típicas con depósito de hemosiderina libre y un intenso infiltrado linfohistioplasmocitario
- A la vez que la endoflebitis se va instaurando, se produce un esclerosis progresiva de la dermis, con atrofia de los anejos, llegando no solamente a observarse depilación y anhidrosis, sino que puede ocurrir fenómenos de distrofias ungueales e incluso anoniquia. En este momento y por una falta absoluta de control del epitelio, se produce atrofia y acantosis, sobre la que se producirán las úlceras, los queratomas y los carcinomas
- Es importante conocer que se produce una alteración profunda del colágeno, con homogeneización y trasformación en colastina, constatándose cómo existe una intima relación entre la sustancia colágena y el tejido epitelial de forma que la lesión del colágeno guarda una estrecha relación con la del tejido epitelial, intimo reflejo de la lesión de isquemia reperfusión y de la aparición de sustancias oxidantes en el lugar de la lesión.

Pero desgraciadamente no existe un tratamiento estandarizado ni específico para las radiodermitis por radiación, y aunque su incidencia ha disminuido con los instrumentos de megavoltraje, pueden, sin embargo, influir en el programa terapéutico y alterar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento habitual consiste en el empleo de emolientes y/o corticoides tópicos, y en las lesiones más importantes cirugía con eliminación de las necrosis e injerto.
Por tanto, y llevados de la necesidad de buscar una respuesta terapéutica adecuada a estos pacientes, la incesante búsqueda de remedios en este campo ha dado con una solución muy interesante, el empleo de una sustancia, la Secreción de Cryptomphalus Aspersa, un molusco que ante situaciones de estrés biológico responde con un mecanismo de protección que puede ser aplicado de manera preventiva ó curativa a los pacientes afectos de radiodermitis.

## BIBLIOGRAFÍA

ABAD, R.: Lecciones de protección contra radiaciones ionizantes. Escuela Nac. Medicina del Trabajo, 1966.Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento de las alteraciones, lesiones y quemaduras de la piel producidas por energías del espectro electromagnético (luz natural, luz UV, Radiaciones Ionizantes) mediante un principio activo de origen biológico. Empleo en lesiones por otros agentes térmicos, químicos, etc. Memoria de Investigación. Comisión Científica. Min. de Sanidad y Con. 1.992 Abad Iglesias. R.: Alteraciones cutáneas por radiaciones del espectro electromagnético. Vol.9. Nº 4, abril 1994. Pags. 166-185. PIEL (formación continuada en Dermatología).Abad Iglesias. R.: Lesiones producidas en la piel por Radiaciones Ionizantes. Prevención y Tratamiento. Radioprotección. Revista de la Sociedad Española de Protección Radiológica. (pag 227-228). Nº 19. Vol VI. 1.998 Akmansu, -M; Erel, -A.: Atypical acute reaction associated with radiotherapy: a case report. Radiat Med. 1998 Sep-Oct; 16(5): 379-82Armijo, -M; Camacho, -F.: Radiodermitis. Dermatología. Capitulo 32:615-619 Editorial Aula Médica 1988 Ben-Yosef,-H.: Radiation recall dermatitis. Lancet. 1996 Nov 9; 8(9037):1321Blackmar,-A.: Radiation induced skin alterations. Medsurg Nurs. 1997Jun; 6(3): 172-5 Brocheriou,-C; Verola,-O.: Consequences des irradiations sur les tissus.[Consequences of radiation on tissues]. Acta-Chir-Belg. 1990 Mar Apr;90(2): 73-8 Broder,-M; Raffoul,-W; Pages,-J-C; Egloff,-D-V.: La radionecrose, physiopathologie et traitement. Revue d'une serie de seize cas.[Radionecrosis, physiopathology and treatment. Review of sixteen cases]Rev Med Suisse-Romande. 1999 Sep; 119(9): 715-9Brown,-P.: American martyrs to radiology. Elizabeth Fleischman Ascheim (1859-1905). 1936. AJR-Am-J-Roentgenol. 1995 Feb; 164(2):497-9Campbell,-M-K; Pruitt,-J-J.: Radiation therapy: protecting your patien-t's skin. RN. 1996 Jan; 59(1): 46-7 Caccialanza,-M; Piccinno,-R; Beretta,-M; Gnecchi,-L.: Results and side effects of dermatologic radiotherapy: a retrospective study of irradiated cutaneous epithelial neoplasms. J-Am-Acad-Dermatol. 1999 Oct;41(4): 589-94Conejo-Mir,-J-S; Moreno,-J-C; Camacho,-F.: Cryosurgical treatment of professional chronic radiodermatitis. Dermatol Surg. 1997 Jun; 23(6):483-6Dini,-D; Macchia,-R; Gozza,-A; Bertelli,-G; Forno,-G-G; Guenzi,-M;Bacigalupo,-A; Scolaro,-T; Vitale,-V.: Management of acute radiodermatitis. Pharmacological or non pharmacological remedies?. Cancer Nurs. 1993 Oct; 16(5): 366-70 Dunne Daly,-C-F.: Skin and wound care in radiation oncology. Cancer Nurs. 1995 Apr; 18(2): 144-60; quiz 161-2Heras, -ME; Ledo, -E; Ledo, -A.: Tratamiento de radiodermitis con secreción de Cryptomphalus Aspersa (Endocare crema-gel). X Reunión del Grupo Español de Cosmética y Terapéutica Dermatológica. Madrid, 13y 14 de Noviembre de 1998 Holland,-J.: Skin care for patients receiving radiation. Oncol-Nurs Forum. 1995 Jul; 22(6): 989Ledo, -E; de las Heras, -M.E.; Ledo, -A.: Tratamiento de Radiodermitis agudas con secreción de Cryptomphalus Aspersa. Radioprotección1999, Nº 23 vol VIILefaix,-J-L; Delanian,-S; Leplat,-J-J; Tricaud,-Y; Martin,-M; Hoffschir,-D;Daburon,-F; Baillet,-F.: La fibrose cutaneo musculaire radio induite (III): efficacite therapeutique majeure de la superoxyde dismutase Cu/Znliposomiale. [Radiation-induced cutaneo muscular fibrosis (III): majortherapeutic efficacy of liposomal Cu/Zn superoxide dismutase] Bull-Cancer. 1993 Sep; 80(9): 799-807Lefaix,-J-L; Delanian,-S; Dubray,-B.: Physiopathologie de la fibroseradio induite superficielle humaine. [Physiopathology of human super-ficial radiation induced fibrosis] C-R-Seances Soc Biol-Fil. 1997; 191(5-6): 777-95.

## CRYPTOMPHALUS ASPERSA

Cryptomphalus Aspersa

El Cryptomphalus Aspersa ("CA") es un gasterópodo (caracol), cuyo origen puede estimarse en unos 600 millones de años. Su estudio filogenético arroja características muy interesantes. El "C.A" era un animal con una concha bivalba, al estilo de un mejillón y actualmente presenta unas diferencias evolutivas muy significativas debidas a que sus vísceras experimentaron un giro de 180º, en su evolución, al igual que los giros dextrógiros de su concha, al parecer originadas a lo largo de la evolución de la tierra, cuyos acontecimientos, causantes de la extinción de muchas especies, han originado una respuesta en este animal que la ha manifestado en forma de una torsión y espiralización dextrógira, que matemáticamente, se puede expresar por la espiral de Arquímedes.

El "C.A" vive de 2 a 5 años por lo cual es muy adecuado para la investigación experimental.

Es característico que debido a sus secreciones normales, el animal no padece infecciones ni tumores en su piel ni en su parte muscular.

Una respuesta característica actual ante una "alarma biológica" es su reacción produciendo una glicoproteina que es la expresión de su gran memoria filogenética de su cerebro ganglionar,en defensa ante dicha agresión identificada como tremendamente lesiva para el animal, similar a la que ha provocado su bloqueo evolutivo; dicha glicoproteina que segrega en defensa y protección de si mismo, y que es diferente de la que emplea en sus desplazamientos podálicos.

El animal dispone de tres tipos de glándulas diferentes que le dan las características de secreción que son la causa de su protección frente a las "alarmas biológicas", estas son:

- Las Glándulas Mucosas de su cuerpo
- Una glándula denominada Glándula Protéica, que le sirve como reservorio y que desemboca en su aparato genital (es un animal alternante más que hermafrodita)
- Una potente Glándula Salival

Las secreciones de estas tres glándulas, objetivo de la investigación relacionada con Radiocare son la base para le elaboración del principio activo denominado RC-16. Dicho principio activo ha sido aislado como producción del Cryptomphalus Aspersa, hallándose este fenómeno cuando se le somete a irradiación con radiaciones ionizantes. La secreción que se produce de forma rápida y eficaz no se desnaturaliza ni contamina.

El Cryptomphalus Aspersa posee una capacidad de regeneración de su piel ante agresiones térmicas,

de manera que si se producen experimentalmente microquemaduras térmicas en su cuerpo es capaz de reparar rápidamente estas lesiones. Al mismo tiempo se produce un aumento de la cantidad de secreción. Este mecanismo de regeneración rápida es lo que hizo pensar en una posible aplicación a la piel humana en los casos de lesiones producidas por las radiaciones ionizantes o por el calor, como se ha demostrado posteriormente, viéndose como su secreción es un protector y regenerador de la piel en la especie humana.

Cryptomphalus Aspersa

## BIOGRAFIA

Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento de las alteraciones, lesiones yquemaduras de la piel producidas por energías del espectro electromagnético (luz natural, luz UV, Radiaciones Ionizantes) mediante un principio activo de origen biológico. Empleo en lesiones por otros agentes térmicos, químicos, etc. Memoria de Investigación. Comisión Científica. Min. de Sanidad y Con. 1.992

# LA SECRECION DECRYPTOMPHALUS ASPERSA

## 1.- Obtención

El procedimiento de extracción está sometido a una patente internacional, cuyo método de obtención es diferente y anterior a otras patentes, que existen en la bibliografía, y que fue registrado en los Estados Unidos con el número de patente USA nº 5538740, para el principio activo que se denominó como RC-16.

Los principios de obtención de la SCA se fundamentan en someter al animal a una situación de lo que se denomina "alarma biológica" un nuevo método de obtención basado en el análisis de las características ontogénicas y filogénicas del animal, junto con el análisis matemático de la estructura de la concha del animal. Se fabricó un instrumental "adhoc" de acuerdo con las formulaciones matemático físicas especificas que requería la reproducción del cataclismo sufrido por el animal hace millones de años y que ha quedado memorizado en su cerebro ganglionar.

A partir de estudios radiográficos se efectuó un análisis matemático de la espiral de Arquímedes. Esto permitió la investigación de sus armónicos, y posteriormente someter al animal a una situación de "alarma biológica" a través de unas condiciones artificiales contrarias a su proceso evolutivo, remedando a un animal que se encontrase ausente de su concha.

El aspecto más esencial es que el procedimiento puesto a punto permite extraer una cantidad de secreción considerable, sin desnaturalizar ni contaminar con otros compuestos bioquímicos, manteniendo al animal vivo, y que se halla lejos de los métodos de extracción como aquellos que emplean radiaciones ionizantes y ultravioleta, que se desnaturalizan rápidamente, ni métodos físicos de hiperpresión ó trituración que matan al animal y contaminan la secreción.

## 2.- Método de conservación.

Desde el mismo momento en que la secreción se separa del animal se encuentra sometida a múltiples contingencias desfavorables, que conducen a su desnaturalización.

La primera es que hay que impedir es la desecación; por lo que ha de ser inmediatamente liofilizado, pues es un método muy seguro de conservación, introduciendo la secreción en un envase apropiado, acudiendo a una congelación sin que se produzca la formación de cristales, lo que también desnaturalizaría el producto, y siempre trabajando en una cámara abiótica.

# LA SECRECIÓN DECRYPTOMPHALUS ASPERSA

## 3.- Identificación estructural de la secreción.

Se ha realizado una purificación elemental y fraccionamiento por los métodos habituales. Los aminoácidos observados coinciden mayoritariamente con los esenciales para la supervivencia del ser humano.

En los siguientes cuadros se demuestran las composiciones globales y separadas por composición en aminoácidos esenciales y no esenciales. Son esencialmente los señalados en el cuadro siguiente. Los señalados como (*) son los esenciales y sin asterísco son los no esenciales.Consultar Cuadro 1.

Biológicamente existe una afinidad con el ser humano que se demuestra en el hecho de que la secreción contiene 8/10 de los aminoácidos esenciales para el metabolismo humano y su supervivencia (faltando metionina y triptófano), y 8/10 de los aminoácidos no esenciales para la supervivencia humana, pero que si participan activamente en su metabolismo (faltando en este caso glutamina y asparagina).

### Cuadro 1. AMINOACIDOS PRINCIPALES DEL RC-16

| TIPO DE AMINOACIDOS | % Aproximado | ESTIMACIÓN DE LOS AMINOACIDOS |
|---|---|---|
| 1- Con cadenas laterales | 36% | Leucina (*)<br>Valina (*)<br>Isoleucina (*)<br>Glicina<br>Alanina |
| 2.- Con grupos Hidroxilos | 11% | Treonina (*)<br>Serina<br>La Serina es uno de los aminoácidos de contacto "active center" de encimas tan importantes como la Tripsina, Fosfatasa Alcalina, Fosforilasa, Fosfoglucomatosa y Elastasa |
| 3.- Con radicales SH en sus cadenas laterales | 2,5% | Cistina<br>La cistina es un aminoácido de contacto que se encuentra en el "centro activo"de seis encimas principales (alcohol dehidrogenasa, lacto dehidrogenasa, piruvato dehidrogenasa, cetoglutarato dehidrogenasa, gliceraldehido 3P - dehidrogenasa y transaldosa) |
| 4.- Dicarboxílicos | 20 % | Acido aspártico<br>Acido glutámico |
| 5.- Diamínicos | 12% | Arginina (*)<br>Lisina (*)<br>Histidina (*) |
| 6. Con grupos aromáticos | 10% | Fenilalanina<br>Tirolisina |
| 7. Iminoácidos | 8,5% | Prolina |

Están ausentes la metionina (*), triptófano (*), glutamina y asparagina.

La proporción de aminoácidos separados en esenciales (Cuadro 2) y no esenciales (Cuadro 3) son los siguientes:

### Cuadro 2. AMINOÁCIDOS ESENCIALES

| Aminoácidos | RC-16 (*) |
|---|---|
| A. aspártico | 10,7 |
| Serina | 5,6 |
| Ac. Glutámico | 9,8 |
| Prolina | 8,9 |
| Glicina | 8,3 |
| Alanina | 7,4 |
| Cisteina | 2,2 |
| Tirosina | 3,9 |

(*) No existe ni la metionina ni el triptófano

### Cuadro 3. AMINOÁCIDOS NO ESENCIALES

| Aminoácidos | RC-16 (*) |
|---|---|
| Treonina | 5,6 |
| Velina | 5,9 |
| Isoleucina | 4,8 |
| Leucina | 9,7 |
| Fenilalanina | 5,1 |
| Lisina | 5,9 |
| Histidina | 2,5 |
| Arginina | 3,6 |

(*) No existe ni la glutamina ni la asparagina.

## BIBLIOGRAFÍA

Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento de las alteraciones, lesiones y quemaduras de la piel producidas por energías del espectro electromagnético (luznatural, luz UV, Radiaciones Ionizantes) mediante un principio activo de origen biológico. Empleo en lesiones por otros agentes térmicos, químicos, etc. Memoria de Investigación. Comisión Científica. Min. de Sanidad y Con. 1.992

# FARMACOLOGÍA DE RADIOCARE

## 1.- Farmacodinámia:

La Secreción de Cryptomphalus Aspersa, principio activo de Radiocare, presenta un doble mecanismo de acción:

• Actividad Colagenasa frente a colágeno tipo IV, lo que facilitaría la remodelación de la membrana basal de la piel (el colágeno desnaturalizado es más susceptible a la acción de la colagenaza, y su actividad remodelaría la membrana basal de la piel)

• Actividad Estimuladora de la Proliferación de Fibroblastos (Fibroblast Growth Factor ó FGF) lo que facilitaría la protección y la reconstrucción de la piel

• También se han identificado recientemente propiedades antioxidantes de esta sustancia, debido a su actividad glutation-S-Transferasa (GSH-T) y superóxido-dismutasa (SOD)

Como se ha descrito la lesión fundamental que se produce en la piel ante la agresión que supone la irradiación es la que tiene está relacionada con el fenómeno de injuria por isquemia reperfusión y sus consecuencias de presencia brusca de especies reactivas de oxígeno.

Las reacciones cutáneas debidas a irradiación se producen como consecuencia de una reducción transitoria de las células en proliferación, que aseguran una formación continua y un mantenimiento de las capas de la piel. La gravedad de las reacciones cutáneas depende en gran parte del área del cuerpo, el volumen total irradiado, el tipo de técnica de radiación y la energía del mismo, la dosis total y la dosis utilizada por sesión. Con la radioterapia convencional (fuente de Cobalto) las alteraciones de la piel alcanzan la máxima intensidad hacia la segunda - tercera semana de tratamiento, y la dermatitis por irradiación puede presentar diversos grados en función de la presencia de eritema, edema, ampollas o necrosis cutánea, para cuyo tratamiento se ha venido usando tradicionalmente emolientes ó corticoides tópicos. Este proceso de envejecimiento acelerado y forzado de la piel a causa de la radiación implica la presencia de radicales libres de oxígeno, lo que ha hecho que se profundice en la búsqueda de sustancias que restituyan la situación original de la puesta en marcha del fenómeno de injuria de isquemia reperfusión.

# FARMACOLOGÍA DE RADIOCARE

## 1.- Farmacodinámia:

• Actividad tipo Fibroblast Growth Factor: El principio activo de Radiocare, la Secreción de Cryptomphalus Aspersa ha demostrado una actividad sobre la proliferación de fibroblastos humanos procedentes de piel de donante voluntario sano (F15), expresado como número total de células por pocillo y porcentaje de viabilidad, lo que viene soportado además por el hecho de que al adicionar otros elementos estabilizantes como citrato 0,1 mM pH 5,0, inositol hexasultato 1 mM, e incluso heparina sódica de bajo pesomolecular 100 UI, la actividad aumenta hasta valores el doble del control a las concentraciones más altas de SCA (que fueron evaluadas para 100, 50, 25 y 12,5 mgr/ml), lo que demuestra el efecto beneficioso sobre la regeneración de una de las células más afectadas por la agresión, como son lo fibroblastos, pues una actividad regeneradora de los mismos implica un mayor recambio y una mejoría de la piel, como se puede ver en la siguiente tabla.

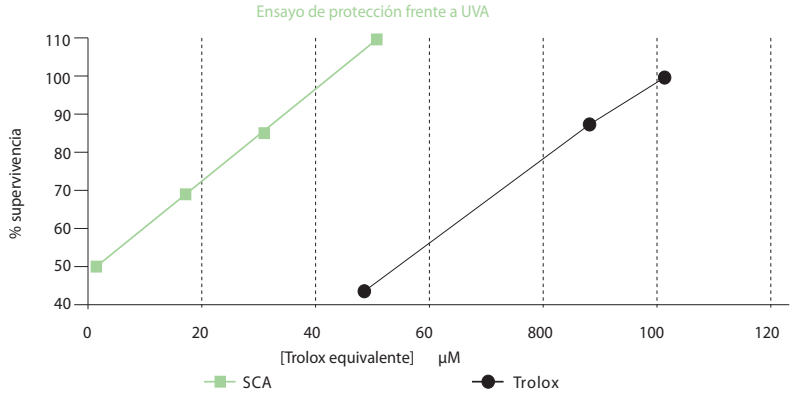
Actividad proliferativa de firoblastos en presencia de SCA o de SCA con aditivos

| CONCENTRACIÓN (µg/ml)* | SCA | SCA + citrato | SCA + citrato | SCA + citrato |
|---|---|---|---|---|
| 200 | 2,3 ± 0,5 | 3,3 ± 0,8 | 2,3 ± 0,4 | 2,0 ± 0,7 |
| 100 | 2,0 ± 0,4 | 2,3 ± 0,5 | 2,0 ± 0,7 | 2,0 ± 0,6 |
| 50 | 1,7 ± 0,4 | 2,7 ± 0,7 | 1,7 ± 0,4 | 1,0 ± 0,2 |
| 25 | 1,5 ± 0,3 | 2,0 ± 0,5 | 1,7 ± 0,4 | 1,0 ± 0,2 |

Los resultados se presentan como índice de estimulación = absorbancia de células tratadas/absorbancia de células control (media ±DE). El índice de estimulación de las células control sin SCA es 1,0 ±0,2. * La concentración expresada como mg deproteina de SCS/ml.

• Actividad citoprotectora: Cuando se compara la actividad citoprotectora de la Secreción de Cryptomphalus Aspersa, principio activo de Radiocare en términos de capacidad antioxidante comparada con la de un análogo soluble de la vitamina E: el Trolox C sobre la línea de fibroblastos F15 sometidos a una fuente de luz UVA, con intensidad de irradicación de 1 J/cm2, se observa una actividad superior, demostrada por una supervivencia celular mayor que el antioxidante de referencia a concentración equivalente, lo que demuestra su actividad citoprotectora y de protección de la piel

•Actividades SOD y GSH-T: La Actividad Superoxido Dismutasa se ha evaluado midiendo la inhibición de la reducción del citocromo C producico por el oxígeno generado por el sistema xantinaoxidasa, y la actividad Glultation-S-Transferasa midiendo la capacidad de la Secreción de Cryptomphalus Aspersa para conjugar gluttion a 1-Cl-2,4-dinitrobenceno, y de acuerdo con los resultados mostrados en la tabla siguiente, en la que se observa que el principio activo de Radiocare no posee actividad xantina oxidasa, observándose una actividad SOD entre un 0,03 y un 0,005% (p/p) del contenido en proteina, y también actividad GSH-T que se halla entre un 0,5 y un 1 % (p/p) del contenido en proteina; viéndose cómo las actividades antioxidantes SOD y GSH-T encontradas están de acuerdo con lo descrito en la literatura acerca de la presencia de estas actividades en Secreciones de Cryptomphalus Aspersa en condiciones de posthibernación y justifican parcialmente la actividad protectora para la piel del preparado hecho con esta secreción. Aunque los niveles enzimáticos de SOD y GSH-T no son altos, se puede decir que se complementan ofreciendo la posibilidad de eliminar aniónsuperóxido, así como de eliminar por conjugación moléculas oxidadas que pueden ser aún más tóxicas que el agente oxidante inicial



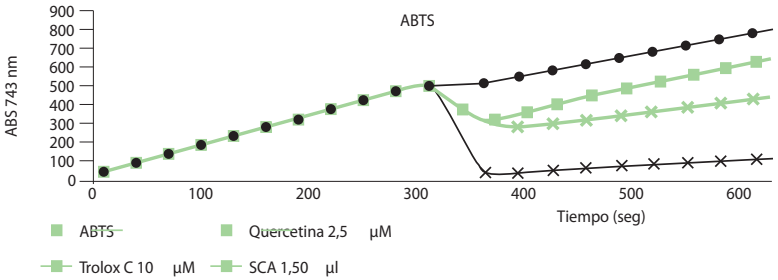

## Actividades GSH-T y SOD determinadas en SCA

| Actividad | U/ml | % mg/mgproteina SCA* |
|---|---|---|
| GSH-T | 1,7-3,4 | 0,5-1 |
| SOD | 0,7-4,1 | 0,005-0,03 |
| 50 | 1,7 ± 0,4 | 1,0 ± 0,2 |

* Considerando la actividad media de GST como 75 U/mg y la de SOD 3,000 U/mg.

• Producción de radicales estables (ABTS) y capacidad antioxidante: Como se puede ver en la gráfica que sigue, la Secreción de Cryptomphalus Aspersa se comporta como un secuestrante de cationradical ABTS, puesto que se produce una caída inmediata de la absorbancia de un modo similar al que producen Trolox C (análogosoluble de la vitamina E, empleado como unidad de referencia antioxidante para la definición de unidades de actividad) y quercetina (compuesto tipo flavonoide, empleado como control positivo) y como un inhibidor de la producción de dicho radical en este sistema, ya que la velocidad de producción de ABTS, medido como la pendiente absorbancia frente al tiempo es inferior a la del control o a la del Trolox C, es decir se comporta de modo similar a quercetina

Actividad Colagenesa de SCA




Así, estas características farmacocinéticas relacionadas con el principio activo de Radiocare, justifica su empleo en radiodermitis agudas, lo que se justifica por dos motivos:
• El efecto citoprotector por la actividad tipo FGF, y
• Las actividades antioxidantes encontradas: ABTS, SOD y GSH-T, a lo que se añade un efecto colagenaza demostrado en el principio activo de Radiocare

## 2.- El Excipiente: formulación y características galénica

Se elaboraron, por necesidad, más de 2.500 fórmulas, pues se perseguía un excipiente estabilizador de un principio activo con propiedades terapéuticas, y sobre todo adecuado a la fisiopatología de la piel eligiéndose el compuesto que produjera lo siguiente:

• Una gran estabilidad del producto biológico activo, respetando los principios galénicos: Se obtuvo un excipiente propio para la conservación de principios biológicos.
• Es semejante por su peso molecular a la masa del cuerpo del animal. Solamente intervienen cinco componentes.
• No necesita agentes conservantes.

- El excipiente presenta una gran estabilidad protegiendo el principio activo.
- Facilita su penetración comportándose como un transportador lo que se complementa con un máximo alojamiento y biodisponibilidad del principio activo.
- El excipiente no presenta toxicidad.
- Colabora en una pequeña proporción en la acción terapéutica.
- Respecto al estudio de la acción de los agentes físicos sobre el excipiente, soporta grandes diferencias de temperatura (entre -20º C y+ 60ºC), condiciones extremas barométricas, no se desintegra por las radiaciones ionizantes, lo que le hace apto en cuanto a su conservación, transporte y uso en accidentes. En suma, el preparado goza de una gran estabilidad.
- En el excipiente son críticas la proporción de fase acuosa, que no debe superar el 30%, la proporción de mono alcoholes (no deben superar el 20%), la concentración de compuestos de calcio y cinc (no debe superar el 1%) y del monoéster del ácido octodecanoíco del 1,2,3 monoestearato de propanotriol que debe encontrarse en equilibrio con el monoalcohol.
- Esto hace que junto con el principio activo, el excipiente no produce alteraciones sobre la epidermis y la dermis, presentando una máxima capacidad de penetración (transportador) como se comprueba en la anatomía patológica.
- Además se ha comprobado que una de las propiedades del excipiente es la de actuar como un recubrimiento biológico ("biological coating") derivándose una protección de la herida, lo cual colabora a la eliminación del dolor. De hecho durante el desarrollo del excipiente se ha obtenido una fórmula original en su composición que no contiene más que cinco componentes
- Cantidad de fase acuosa por tanto, para evitar este riesgo de contaminación no empleamos más de un 30% de fase acuosa, de forma que la fase acuosa sea una disolución iónica acorde con el animal
- La proporción de monoalcoholes empleamos los de efecto tensioactivo más suave. La poca cantidad fase O/W que contiene nuestra fórmula permite utilizar sus propiedades sin sobrepasar un punto crítico que se sitúa por debajo del 20% Las cantidades diferentes de derivados de los etilenglicoles (DEG) en una determinada franja de peso molecular condicionan la existencia de una determinada cantidad de fase acuosa. La experimentación realizada muestra que un exceso de fase acuosa hidroliza el principio activo, degradándolo.
- Concentración de iones calcio en nuestro caso tiene otro objetivo: estabilizar el principio activo.
- Concentración de compuestos de zinc estabiliza activamente la fórmula, y no se le conoce toxicidad La relación calcio / cinc, no es arbitraria en nuestra fórmula. Hay un punto crítico bien relacionadocon respecto a la conservación del principio biológico activo.
- Monoester del ácido octodecanoico con 1,2,3 monoestearato depropanotriol (MAOMP). En esta fórmula la concentración MAOMP se usa en muy pequeña proporción. Coadyuva como conservante con el monoalcohol, haciendo innecesario el uso de otros conservantes tóxicos Farmacéuticamente presta estabilidad mediante una ligera saponificación, lo que colabora a la conservación del producto activo.

## 3.- Mecanismo de acción:

Bajo los efectos de Radiocare y como se comentará con más detalle más adelante, se ha conseguido demostrar que su mecanismo de acción se debe a la inducción de crecimiento de la sustancia colágena madura, respetando la queratinización normal de la piel, es decir, no alterándose su estructura, pudiéndose admitir que se trata de un producto excepcional ya que regenera las estructuras de la piel, y además hay que tener en cuenta que en estos momentos no existen inductores de la formación de colágeno maduro.

## 4.- Bacteriología del principio activo:

Al ser una secreción de un organismo vivo y proveniente de glándulas del animal, interesa conocer cuál es su carga bacteriana y conocer en un principio si están presentes gérmenes que aunque posteriormente sometidos acentrifugación y filtración pudieran ser causantes de algún proceso patológico infeccioso sobre añadido a una piel que se halla debilitada. Para lo que se sometió a análisis bacteriológicos y a mecanismos de purificación en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, resultando que de forma natural y sometida la secreción a un centrifugación lenta de 500 rpm, se hallan escasamente presentes gérmenes saprofitos (no patógenos) correspondientes a tres unidades formadoras de colonias (Streptococus faecalis, Acinetobacter anitratus, y Bacillus s.p) en cantidades superiores a 105 u.f.c. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Cantidad de gérmenes.

| CARGA TOTAL | ESPECIES BACTERIANAS |
|---|---|
| Más de $10^{5}$ u.f.c./ml | Acinatobacter anitratus |
| | Streprococcus faecalis |
| | Bacillus s.p. |

u.f.c.= unidades formadoras de colonias

pero cuando se somete a esta secreción biológica sin tratar a la filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio para aclaramiento, la cantidad de bacterias disminuye a 3.2 . 103., es decir se han eliminado aproximadamente un 70% de las bacterias, con respecto a la situación basal previamente descrita. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Disminución de la cantidad de bacterias por centrifugación y aclaramiento.

| CARGATOTAL | ESPECIES BACTERIANAS |
|---|---|
| 3,2. 10 $^{5}$ u.f.c./ml | Acinatobacter anitratus |
| | Streprococcus faecalis |
| | Bacillus s.p. |

u.f.c.= unidades formadoras de colonias

pero si a los dos pasos anteriores (centrifugación y aclaramiento) se le añade un filtrado mediante un filtro Millipore de 0,22 micras de poro el resultado es que el principio biológico no contiene bacterias. (Cuadro 3)

Cuadro 3. El principio activo no contiene bacterias . Centrifugación, con aclaramiento, más filtrado (filtro Millipore de 0,22 micras de poro).

| CARGATOTAL | ESPECIES BACTERIANAS |
|---|---|
| 3,2. 10 $^{5}$ u.f.c./ml | Acinatobacter anitratus |
| | Streprococcus faecalis |
| | Bacillus s.p. |

u.f.c.= unidades formadoras de colonias

Pero además, si suprimiendo estos pasos descritos anteriormente, el principio activo solamente se trata con la centrifugación para decantar impurezas (ver Cuadro 1) y se incorpora directamente al excipiente, tampoco existen bacterias. Esto se debe a que el excipiente contiene, agentes tensoactivos débiles, a más de poca cantidad fase acuosa, lo que impide la proliferación de colonias bacterianas. (Cuadro 4).

Cuadro 4. El principio activo no contiene bacterias al añadirle el excipiente .

| CARGATOTAL | ESPECIES BACTERIANAS |
|---|---|
| Menos de 1 u.f.c/ml | No |

u.f.c.= unidades formadoras de colonias

Por lo que estamos ante un producto que siendo una secreción biológica activa no contiene gérmenes que pudieran hacer recelar de su empleo en los pacientes pues cualquier manejo diferente a los puramente físicos descritos aquí desnaturalizaría el producto activo

## BIBLIOGRAFÍA

Abad Iglesias. R.: Estudio experimental de la toxicidad del RC-16. Monografía.Ed.Rais. ISBN: 846049506-X: 1994 Abad Iglesias. R.: RC-16 y lípicos. Parte I. Monografía. Ed. Rais. ISBN: 8492049715:1995 Abad Iglesias. R.: RC-16 y lípicos. Parte II. Monografía. Ed. Rais. ISBN: 8492049723:1995 Brieva, -A; Guerrero, -A; Pivel, -JP.: Un adaptógeno natural para la piel. Dermatología y Cosmetología. 1998 (1); 31-37Brieva, -A; Guerrero, -A; Pivel, -JP.: Propiedades antioxidantes de una secreción de molusco (SCA): un producto protector cutáneo (abstract). XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología. Valencia, 14-17 de Septiembre de 1999 Campbell,-M-K; Pruitt,-J-J.: Radiation therapy: protecting your patient's skin. RN.1996 Jan; 59(1): 46-7 Campbell,-J; Lane,-C.: Developing a skincare protocol in radiotherapy.Prof-Nurse.1996 Nov; 12(2): 105-8Dini,-D; Macchia,-R; Gozza,-A; Bertelli,-G; Forno,-G-G; Guenzi,-M; Bacigalupo,-A;Scolaro,-T; Vitale,-V.: Management of acute radiodermatitis. Pharmacological ornonpharmacological remedies?. Cancer-Nurs. 1993 Oct; 16(5): 366-70

## TRATAMIENTO EXPERIMENTAL ANIMAL CONRADIOCARE

A.-) Con objeto de evaluar el comportamiento de Radiocare en animales, se ha desarrollado un modelo experimental de radiodermitis en ratas, que fuera lo más cercano posible a las radiodermitis que se producen en el ser humano por efecto del tratamiento con radioterapia, y se ha conseguido establecer un protocolo uniforme de irradiación para la obtención experimental de radiodermitis en ratas mediante una hiperdosis única de 150 Gy = 15.000 rads), lo que sería el equivalente a un accidente nuclear.

Para ello se emplearon ratas Wistar a las que se rasura el lomo y se les exponea una dosis de 150 Gy, empleando un regimen de irradiación con un aparato Philips RT-100 con una intensidad de 10 mA, un filtro de 0,55 mmAl y una capa hemirreductora de 0,45 mm. Se aplicaba una energía de 46 kV con un localizador de 2,5 cm de diámetro, con una distancia focopiel de 10 cm, con lo que se administraba una dosis única de unos 15.000 rads.

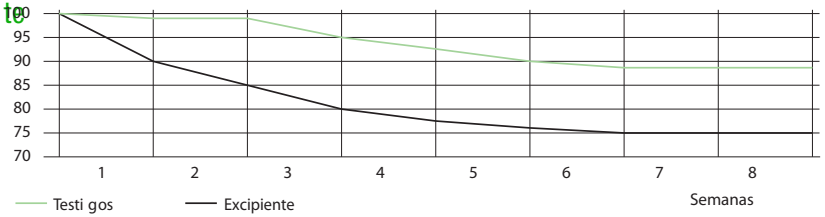
Así se obtuvo un patrón biológico patrón de radiodermitis, reproductible, que permite analizar posibles semejanzas entre las radiodermitis experimentales y las lesiones producidas en catástrofes o accidentes nucleares y además permite comprobar la eficacia de un producto terapéutico en condiciones francamente desfavorables que indiquen el límite superior de su eficacia terapéutica.

En el estudio que se planificó al efecto se intentaba evaluar: la curación en el intervalo de tiempo del tratamiento y la disminución de la enfermedad para lo que se emplearon 322 ratas Wistar, de las que 104 (32 %) fueron testigos sin tratamiento (TES), 106 (33 % ) fueron animales tratados solamente con excipiente (EXC) y 112 (35 %) fueron tratadas con Radiocare (PT) y seguidas durante 8 semanas, obteniéndose resultados muy interesantes y prometedores de cara a la clínica.

Cuando se compararon los resultados acaecidos entre los 106 animales tratados con Excipiente frente a los 104 animales Testigo, (Figura siguiente) se observa una diferencia de un 14 % entre ambas curvas, debido fundamentalmente al efecto de recubrimiento biológico del excipiente, pero sin significación estadística, aunque cabe afirmar que ese efecto clínicamente beneficioso se debe al excipiente que penetra y se asimila fuertemente por la piel (epidermis, dermis, hasta tejido celular subcutáneo), comportándose como un transportador, que aumenta la eficacia del principio activo

Fig. 1. Radiodermitis experimental. Resultados en 104 animales testigo (TES) sin aplicación de ningún producto y 106 animales a los que se les ha aplicado el excipiente (EXC).

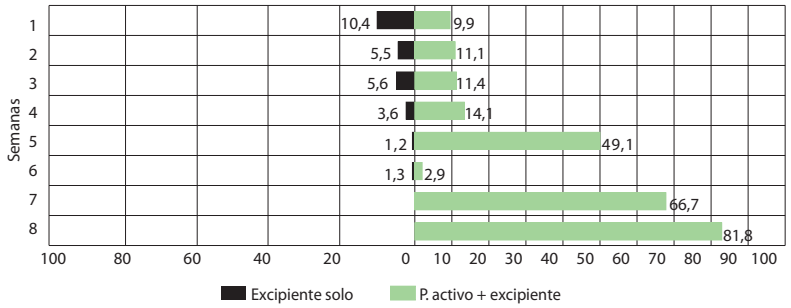
Tasa de crecimiento de la radiodermitis en animales testigos versus animales con aplicación exclusiva del excipiente




Al analizar la curación semanal durante 8 semanas entre animales tratados con Excipiente y los tratados con Radiocare, se obtenían los datos que muestra la figura siguiente

Fig. 2. Radiodermitis experimental. Porcentaje de curación semanal

Curación de la enfermedad en el intervalo expresado en porcentaje



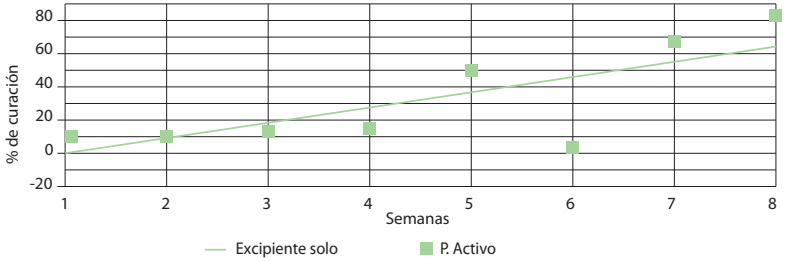

En la que se observa un evidente incremento de curaciones sobre todo en la quinta, séptima y octava semanas, según se ve en los porcentajes de curación semanal con Radiocare frente a Excipiente solo. Aunque es interesante reseñar como la puesta en marcha de la curación y regeneración tisular comienza después de la primera semana, y ello es debido a que en primer lugar es preciso que se eliminen de la piel tanto las células muertas como aquellas con daño irreparable, y que lo hacen en el primer periodo de tratamiento, tras el que comienza la regeneración tisular y curación propiamente dicha, aún cuando como es lógico pensar la acción de Radiocare no es inmediata.

Se observa cómo al pasar de semana a semana de seguimiento, aumenta el porcentaje de curación en los pacientes tratados con Radiocare, pasando de una situación sin significación estadística en la primera semana (9,9 % Radiocare versus 10,4 % con Excipiente), hasta llegar a la semana octava en que el porcentaje de animales que curan es del 82 %.

Esto se corroboraba con la evaluación del descenso de la enfermedad lesional comparando animales tratados con Excipiente frente a animales tratados con Radiocare, medido en términos de incremento de la curación a lo largo del periodo de las 8 semanas de tratamiento, como se puede observar en la figura siguiente

Fig. 3. Radiodermitis experimental. Incremento de la curación

Curva de tendencia de la curación




Como se puede ver, la tendencia teórica del incremento de la curación por disminución de la radiodermitis en los animales tratados con Radiocare (línea más gruesa) muestra una tendencia media progresiva de curación, mientras que en los animales tratados con Excipiente solamente, la curación es decreciente (línea más final), hasta negativizarse a las 8 semanas. Los animales tratados con Radiocare mejoran progresivamente de su enfermedad de forma que en la novena semana el 98% de los animales se encuentran libres de enfermedad, es decir, sin radiodermitis. Por el contrario, los animales tratados con Excipiente solo continúan con su enfermedad a partir de la séptima semana en un 75% de los casos, es decir, solamente debido a sus propiedades naturales han remitido de su proceso un 25%.

B.-) Con relación a los efectos demostrados en la piel de los animales tratados, se observa desde el punto de la evolución anatomopatológica de los mismos que bajo los efectos de Radiocare administrado en estos experimentos se ha conseguido: La epidermis con tratamiento ha recobrado su grosor normal (más delgada), sin arrugas. En la dermis – hipodermis la esteatosis ha sido substituida por substancia colágena madura. La regeneración de la substancia colágena madura no solamente se produce en esta capa, sino también en las restantes, actuando sobre distintas estructuras (epitelio de los vasos, etc.). La pomada de RC-16 penetra en todas las capas de la piel ya que el excipiente se comporta como un transportador dérmico. La capa muscular se reorganiza recuperando su tonicidad, con supresión de la flacidez y, por tanto, el aspecto ajado de la piel. La unión o juntura dermoepidérmica con Radiocare se ha recuperado, estableciéndose el mecanismo fisiológico normal de nutrición de la epidermis.

## BIBLIOGRAFÍA

Abad Iglesias. R.: Protocolo de Radiodermitis experimentales mediante una hiper dosis única de radiación. Editorial. Dermatologia & Cosmética. Vol. 9. Nº 2, junio 1999, pag.33-35. mAbad Iglesias. R.: Tratamiento de las Radiodermtis Experimentales (hiperdosis única deradiación mediante un complejo mucopolisacárido regenerativo. Dermatologia & Cosmética. Vol. 9. Nº 2, junio 1999, pag. 54-57. Abad Iglesias. R.: Lesiones experimentales de la piel por radiaciones ionizantes y su tratamiento. Seguridad Nuclear. Nº 11. Segundo trimestre de 1.999

## RADIOCARE EN LA CLINICA

Tras los excelente resultados obtenidos al evaluar experimental y preclínicamente Radiocare, se plantea la necesidad de su aplicación en ser humano y conocer su comportamiento en la clínica, para ello se ha seguido un plan de investigación clínica muy completo que abarca prácticamente todas aquellas posibilidades terapéuticas de Radiocare, y que de modo esquemático son:

a) La prevención de las radiodermitis
b) Su empleo en el tratamiento de las radiodermitis agudas en los pacientes sometidos a radioterapia
c) El Tratamiento de las radiodermitis crónicas, tardías y recidivantes
d) Las quemaduras térmicas
e) Otras Radiodermitis: Postquimioterapia, de los Profesionales

## PREVENCIÓN DE LAS RADIODERMITIS

El tratamiento preventivo de las Radiodermitis es un aspecto crucial en el tratamiento de esta patología pues no comporta solamente el aspecto puramente fisiopatológico, sino que esta enfermedad, también hace cuenta de un componente psicosocial importante que añade otro aspecto más a tener en cuenta en el seguimiento de la evolución del paciente, de hecho los aspectos relacionados que hay que contemplar son:

1. La aparición de Radiodermitis, que es una reacción adversa personal que aparece como consecuencia indeseable producida en el tratamiento, se acompaña de aumento de los síntomas y signos de la enfermedad con un empeoramiento de la calidad de vida y aparición de trastornos en tres esferas, como son:
    a. Orgánica: dolor, prurito, eritema, descamación, edema, vesiculación, ulceración superficial y pigmentación residual, con posible infección.
    b. Psíquica: astenia, irritabilidad, insomnio, angustia, depresión
    c. Inmunológica, y más aún si se añade un tratamiento previo o concomitante con citos táticos antitumorales.
2. Como enfermedad de repercusión familiar, en que el aspecto estético ó las alteraciones psicológicas afectan la calidad de vida familiar
3. Las nuevas terapias actualmente empleadas en los tratamientos oncológicos son cada vez mas agresivas, buscando mayores supervivencia en términos generales y supervivencia libre de enfermedad. De hecho los nuevos medicamentos y el empleo de haces más energéticos, específicos, con mayores dosis de irradiación total, y con mezcla de fotones y electrones, producen un aumento de las radiodermitis.
4. El tratamiento preventivo es la solución idónea, máxime si se tiene encuenta que Radiocare es de toxicidad nula por vía tópica e interna.

Se ha evaluado el efecto protector de Radiocare frente a la radiodermitis en 27 pacientes, dividiendo el campo de irradiación en dos partes y administrando Radiocare a una de ellas, extendiendo una fina capa, con una dosis de 0,1 gr. por cm2 una vez al día, bien desde el primer día de tratamiento radioterápico ó bien a partir de los primeros 1000 cGy (Rads), aunque se preferirá el empleo de Radiocare comenzando al menos desde 10 a 15 días previos al tratamiento observándose cómo al comparar los resultados en ambos lados, si en el lado sin Radiocare se observa la aparición de eritema o radiodermitis a partir de 50-60 Gyen el lugar de la aplicación de la pomada se ha llegado a administrar hasta 70 Gysin que apareciera dicho eritema. Cuando se trata de prevenir la aparición de radiodermitis en los casos de irradiación de mama entera, debe de protegerse de manera especial con Radiocare la zona de mayor sensibilidad que es la del pezón y la de unión con la areola mamaria.

## TRATAMIENTO DE LAS RADIODERMITIS AGUDAS EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA

En un estudio clínico abierto controlado, en el que se han evaluado 100 pacientes diagnosticados de radiodermitis aguda, se ha administrado Radiocare (n=50) ó suexcipiente (n=50), durante tres meses, efectuando evaluaciones a la semana, al mes, a los dos, tres y seis meses del inicio del tratamiento, midiendo con una escala de 5 puntos:

0: ausente
1: leve
2: moderado
3: severo y
4: muy severo

La intensidad de los siguientes parámetros clínicos: eritema, descamación, pigmentación, prurito y quemazón. Asimismo se establecieron 5 grupos de pacientes en función de la cantidad de radiación recibida:

de 1000 a 2000
de 2000 a 3000
de 3000 a 4000
de 4000 a 5000
de 5000 a 6000

Añadiendo también un factor adicional de evaluación que era el empleo ó no de quimioterapia en estos pacientes, y su relación tanto con los signos y síntomas en cada uno de los grupos, como el comportamiento de Radiocare en los síntomas de estos grupos de pacientes

| DIAGNÓSTICO | % |
|---|---|
| Carcinoma de mama | 61,0 |
| Carcinoma de región cervical | 24,6 |
| Otros tumores | 22,4 |

La edad media de los pacientes fue de 59.09 +/- 12.81 años, siendo el 63 % mujeres y el 37 % hombres, y que habían recibido una dosis media de 5219.23 +/- 57.85cGy (Rads), con una duración media de tratamiento de 6 semanas, siendo los diagnósticos de estos pacientes: Observándose una mejoría clínica estadísticamente significativa en el grupo de 50 pacientes tratados con Radiocare frente al grupo que solamente recibió el excipiente, de acuerdo con los siguientes valores:

| % Mejoría/Tiempo | ERITEMA | PRURITO | QUEMAZÓN |
|---|---|---|---|
| SEMANA | 22,16 (P=0,009) | 42,88 (P=0,004) | 48,48 (P=0,001) |
| 1 MES | 54,78 (P=0,016) | 66,4 (P=0,013) | 87,87 (P=0,001) |
| 2 MESES | 77,12 (P=0,016) | n.s. | n.s. |

Viéndose en las gráficas como la mejoría de estos pacientes fue significativa tanto clínica como estadísticamente a la semana y al mes de iniciado el tratamiento, manteniéndose hasta el mes 6 los resultados conseguidos en el mes 3, mejorando la pigmentación de manera progresiva en todos los casos

Se observó también que el porcentaje de mejoría del eritema fue mayor con dosis basales de radioterapia superiores a 5000 cGy, pero tanto el prurito ni la quemazón que mejoraron a la semana y al mes lo hicieron independientemente de la dosis basal de radioterapia según el análisis estadístico.

Tampoco se observó ningún efecto significativo de la quimioterapia sobre los signos y síntomas clínicos de radiodermitis, ni diferencias en las respuestas al tratamiento con Radiocare.

Tampoco se observaron reacciones adversas durante el protocolo de tratamientode Radiocare o de su excipiente.

Por lo que se puede concluir que Radiocare es una alternativa terapéutica para un elevado grupo de pacientes diagnosticados de tumores malignos que precisan radioterapia con resultados especialmente buenos en radiodermitis de mama y cuello.

En un estudio abierta (Abad), se incluyeron pacientes de diferentes grupos fundamentalmente clasificados por localización de la aplicación de la radioterapia:

1. Radiodermitis supradiafragmáticas (Tórax)
    a. R. Agudas del pliegue mamario
    b. R. Agudas de la cicatriz postmastectomía
    c. R. Agudas de la axilad. R. Agudas de otras localizaciones

2. Radiodermitis infradiafragmáticas
    a. R. Agudas del abdomen
    b. Radiocelulitis Aguda de glúteos

En todos ellos se aplicó Radiocare tópicamente una vez cada 24 horas, en capa fina de 0,2 grs/cm2, siguiendo a los pacientes por un periodo de 4 semanas (28 días), analizando los valores en intervalos de anchura 3 días

## Radiodermitis Agudas del Tronco

En estas casos, como en todas, es fundamental el empleo de un tratamiento especifico que ayude a que no se interrumpa el tratamiento radioterápico, pues el retraso ó la discontinuidad en el tratamiento provocan que se produzca pérdida del control local de la tumoración y posiblemente disminución del tiempo libre de enfermedad

Se incluyeron 79 pacientes, a los que se administró una dosis de 0.2 gr por cm2 de Radiocare una vez al día, viéndose cómo empleando el método de Gehan de evaluación estadística, se observa lo siguiente: (Cuadro 1)

Cuadro 1. RADIODERMITIS AGUDAS DEL TRONCO (página siguiente)

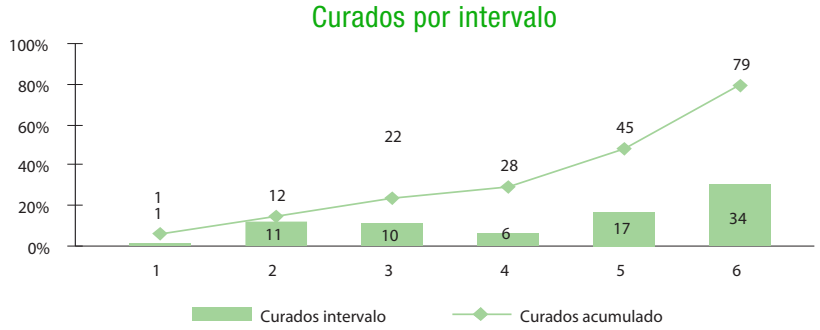
## Cuadro 1. RADIODERMITIS AGUDAS DEL TRONCO

| ESTADISTICA DESCRIPTIVA | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Número de orden del intervalo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Limites del intervalo (días) | 10-13 | 13-16 | 16-19 | 19-22 | 22-25 | 25-28 | |
| Número de enfermos en cada intervalo | 79 | 78 | 67 | 57 | 51 | 34 | |
| Número de enfermos curados del proceso en el intervalo. | 1 | 11 | 10 | 6 | 17 | 34 | |
| Curaciones en el intervalo (%) | 1,3% | 14,1% | 12,6% | 7,6% | 21,5% | 42% | |
| Frecuencias Acumuladas | 1 | 12 | 22 | 28 | 45 | 79 | |
| % Frecuencias acumuladas | 1,3% | 15% | 28% | 35% | 57% | 100% | |

De la observación de estos pacientes se obtiene un hecho interesante, debido a que la curación de las radiodermitis no se presenta con un "comportamiento continuo" de curación.

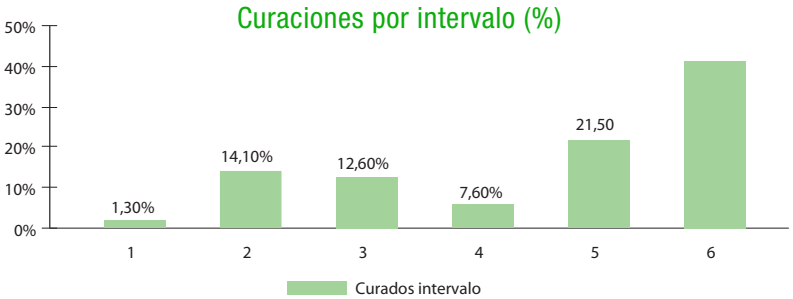
El número de enfermos que se curan a lo largo de los distintos intervalos no es regular, existiendo dos períodos marcados: el de las tres primeras semanas (22días, intervalos 1 a 4) con un 35% (28 casos) y el de la última semana (28 días) con 34 casos, en que se alcanzan el 100% de curaciones. (Figura 1, adaptado de Abad)

## Figura 1.- Evolución de Pacientes curados por intervalo y Acumulado



En la figura siguiente (Figura 2) se constata el mismo hecho

Figura 2.- Evolución de Porcentaje de Pacientes curados por intervalo




Viendo como en el intervalo de entre los días 22 y 28 se dan 51 casos de curación mientras que en el intervalo entre 10 y 22 días se dan solamente 28 casos, lo que significa casi el doble de curaciones (1,8 veces) en los intervalos 5 y 6 frente a los intervalos 1 a 4. El intervalo 19-22 días (período clínico de "latencia de curación") es donde existe el menor número de casos curados. Después le sigue un "momento crítico de curación", a partir del cual, se incrementan los pacientes curados.

Existen dos conceptos que ayudan a desarrollar lo visto hasta aquí que son:

1. La Tasa de Decrecimiento al Comienzo de cada Intervalo, y
2. La Función de Esperanza de Curabilidad

La Tasa de Decrecimiento al comienzo de cada intervalo arroja a los 22 días un 65% de los casos. Hay que sobrepasar los 28 días de tratamiento para obtener el 99% decuraciones, como se puede ver en el cuadro 3.

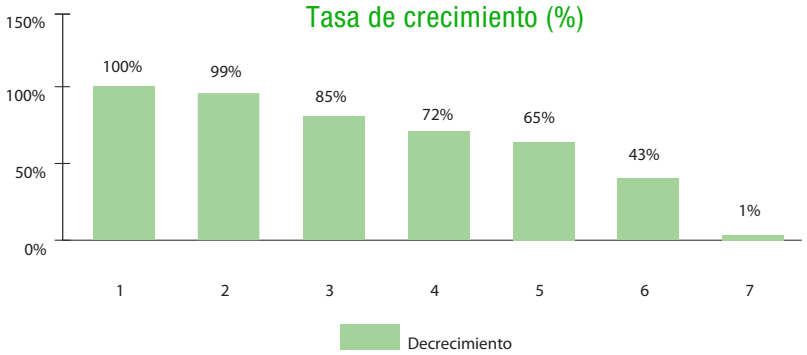
Cuadro 3. Tasa de Decrecimiento al Comienzo de cada Intervalo y su error estándar

Que de manera gráfica se puede representar de la manera siguiente, añadiendo

| Número de orden del intervalo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Límites del intervalo en días | 10-13 | 13-16 | 16-19 | 19-22 | 22-25 | 25-28 | |
| Tasa de decrecimiento del proceso al comienzo del intervalo, expresado en porcentajes (%). | 100% | 99% | 85% | 72% | 65% | 43% | 1% |
| Error estándar de la Tasa, expresado en porcentajes de tanto por ciento. | 0% | 3% | 8% | 10% | 11% | 11% | 3% |

Asimismo para hacerlo mas gráfico la línea de tendencia (Figura 2, adaptado de Abad)

Figura 2.- Tasa de decrecimiento del proceso al comienzo del intervalo y línea de tendencia



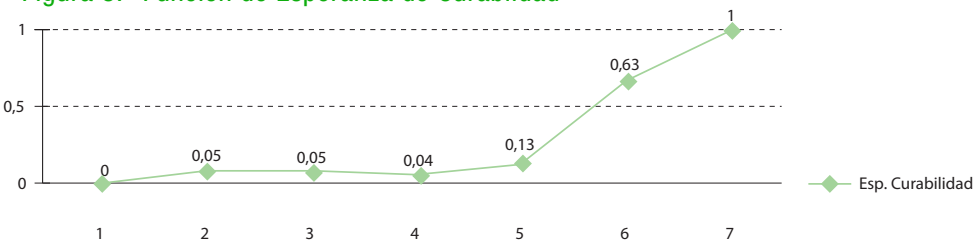

La Función de Esperanza de la Curabilidad se puede observar en el siguiente cuadro, en el que se observa que en los primeros 25 días no se sobrepasa un 20%, y a partir de los 28 días es cuando se alcanza el 100%.

Cuadro 4. Función de Esperanza de Curabilidad y su error estándar.

| Número de orden del intervalo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Límites del intervalo en días | 10-13 | 13-16 | 16-19 | 19-22 | 22-25 | 25-28 | 28-31 |
| Función de esperanza de curabilidad de la enfermedad | 0 | 0.05 | 0.05 | 0.04 | 0.13 | 0.63 | 1 |
| Error de la función de la esperanza de curabilidad de la enfermedad. | 0.01 | 0.03 | 0.03 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.28 |

Por tanto, si se desea lograr un máximo de curaciones el tratamiento debe ser como mínimo de 29 días, lo que también se puede observar en la Figura 3, en la que aparece el máximo de curaciones en el intervalo 7, es decir en el intervalo de los días 28 a 31.

Figura 3.- Funcion de Esperanza de Curabildad



Interesa también conocer qué ocurre con cada una de las radiodermitis que aparezcan en localizaciones específicas en el tronco:

### 1. Radiodermitis del pliegue submamario.

En el cuadro siguiente (Cuadro 5) se observa el tiempo de curación de esta localización. En el que se observa que estadísticamente hay un período de latencia de10 días hasta que se presentan los primeros casos de curaciones.

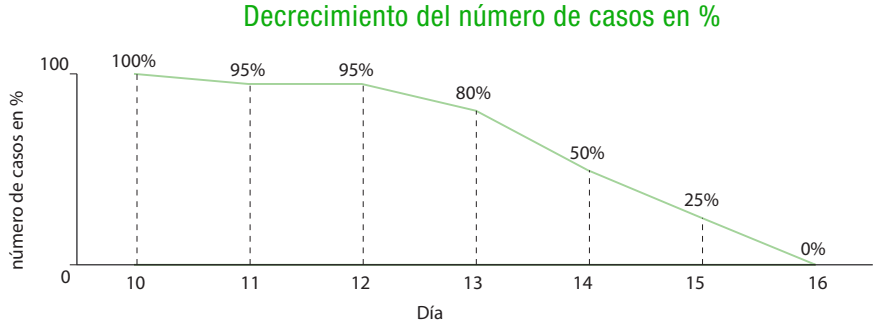
El 50% de los casos se alcanza a los 14 días y a los 16 días el 100%. Tomando un intervalo de confianza del 5% el tiempo medio de curación se sitúa entre 15 y 17 días. Estas radiodermitis son las que más pronto parecen curan.

**Cuadro 5. Tiempo de curación de las Radiodermitis del pliegue submamario.**

| Tiempo en días | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Decrecimiento del número de casos en % | 100 | 95 | 95 | 80 | 50 | 25 | 0 |

Cuya representación gráfica aparece en la siguiente figura (Figura 4)

**Figura 4.- Curaciones de Radiodermitis de plieque submamario en % y por día**




Aún cuando existe el criterio de que estas radiodermtis se podrían curar solas, pero solamente en casos de intensidad y grado lesional pequeños, existen casos "importantes" cuyo tiempo de curación es más largo, incluso superior a 30 días (Dertrase y Bepanthene), y no es ético dilatar el tiempo de curación de estos pacientes por las consecuencias personales y familiares que se pueden generar

### 2. Radiodermitis producidas sobre la cicatriz torácica postmastectomía.

Clínicamente se ha observados que las radiodermitis que se producen sobre una cicatriz quirúrgica previa, consecuente a una mastectomía, tardan más en curar

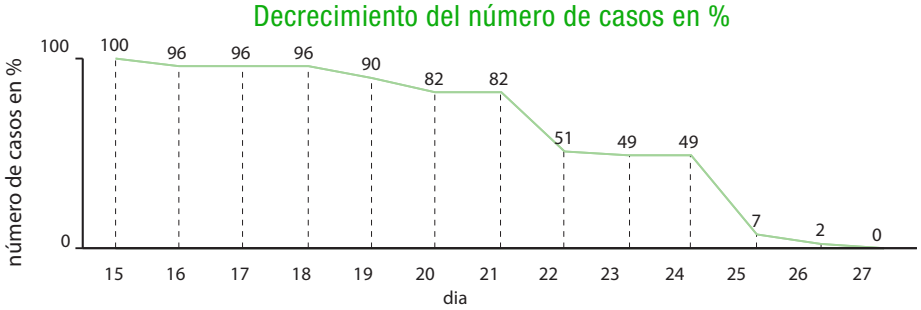
Del Cuadro 6 se desprende que el descenso del número de enfermos se inicia entre el día 22 y 24 que es cuando se da la curación en un 50% de los casos y llegan a ser totales en el día 27. Es decir casi el mes de tratamiento.

### Cuadro 6. Radiodermitis producidas sobre la cicatriz torácica postmastectomía.

| Tiempo en días | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Decrecimiento del número de casos en % | 100 | 96 | 96 | 96 | 90 | 82 | 82 | 51 | 49 | 49 | 7 | 2 | 0 |

Que en la figura 5 se representa gráficamente este descenso en el número de pacientes existentes para cada día de observación

### Figura 5.- Curaciones de Radiodermitis de cicatriz postmastectomía en % y por día




La Comparación histórica del tratamiento de este tipo de radiodermitis, cuando se compara con el tiempo que tardan en curar los pacientes que se han observado por Dertrase y Bephantene (¿?) se deduce que el tratamiento con Radiocare necesita casi menos de la mitad de tiempo (51 días frente a 26-27 días).

### 3.- Radiodermitis de la región axilar.

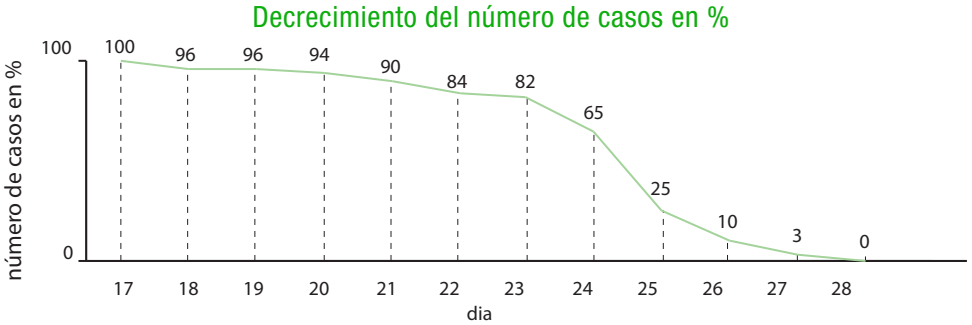
En el siguiente cuadro se puede observar que en nuestra evaluación se ve que el gran descenso de las radiodermitis del pliegue axilar se produce comenzando el día 24 y con su máximo situado en el día 28 de seguimiento

### Cuadro 7. Radiodermitis de la región axilar.

| Tiempo en días | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Decrecimiento del número de casos en % | 100 | 96 | 96 | 94 | 90 | 84 | 82 | 65 | 25 | 10 | 3 | 0 |

Que es lo que podemos observar en el gráfico 6

Gráfico 6.
Es decir son precisos al menos 27 días para curar el proceso de radiodermitis de la región axilar



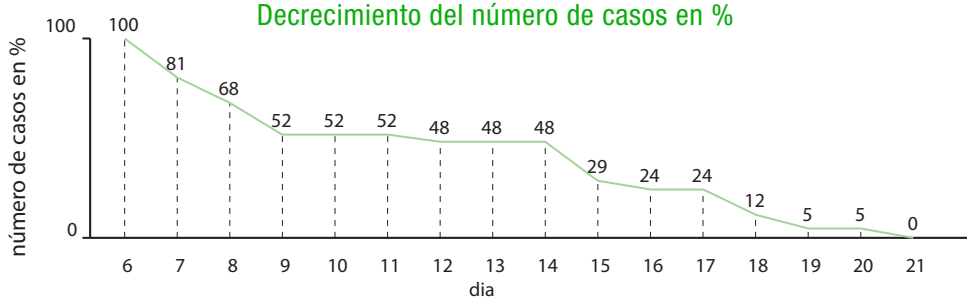

## 4.- Radiodermitis agudas de la parte anterior y posterior de la región abdominal

En los 21 casos tratados de radiodermitis agudas de la parte anterior y posterior del abdomen, comienzan su curación a partir de la primera semana; a los 12 días se han curado el 50% de los casos y a los 21 días se asiste estadísticamente al total de curaciones, como se observa en el Cuadro 8 y la Figura 7

Cuadro 8.- Radiodermitis agudas de la parte anterior y posterior de la región abdominal.

| Tiempo en días | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Decrecimiento del número de casos en % | 100 | 81 | 68 | 52 | 52 | 52 | 48 | 48 | 48 | 29 | 24 | 24 | 12 | 5 | 5 | 0 |

Figura 7.- Decrecimiento del número de casos en % de cada perido



# TRATAMIENTO DE LAS RADIODERMITIS CRONICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA

## Radiodermitis Crónicas:

Afortunadamente en estos momentos es excepcional la aparición de radiodermitis crónicas, pero cuando aparecen, y dependiendo de la intensidad de las lesiones y el tiempo de evolución hasta el momento del diagnóstico, es evidente que son subsidiarias del tratamiento con Radiocare.

En estos casos la lesión abarca la piel, el tejido celular subcutáneo, los músculos, el hueso y hasta órganos subyacentes como la pleura y/o pulmón, en ciertos casos.

En estos momentos y de los pacientes evaluados y tratados de Radiodermitis Crónicas o de aparición tardía por el Dr. Abad, el tiempo medio de aparición de las lesiones desde la finalización del tratamiento primario, hasta el diagnóstico y comienzo del tratamiento con Radiocare, fue de 118,9 +/- 38,6 meses, con un periodo medio de tratamiento hasta la cruación de 4,7 +/- 5,7 meses, aunque hay que mencionar que el número de casos es pequeño (5 evaluables) y sería preciso una evaluación con un mayor número de pacientes, pero por lo afortunadamente raro de estas radiodermitis sería un estudio que para demostrar significación estadística llevaría un seguimiento de muchos años, por lo que en estos momentos se sugiere implanteable, y máxime teniendo la experiencia clínica de, aunque escasos, los casos tratados, habiendo algunos detalles que es interesante mencionar:

- La restitución integral de los tejidos será mucho más difícil que en el caso de lesión exclusiva de la piel.

- Las pérdidas de substancia o estructuras (pirámide nasal, pared costal etc.) son irreparables pudiéndose sólo "compensar" la supresión de los síntomas de la radiodermitis con un incremento de la Calidad de Vida.

- En algunos casos es necesario el uso de Cirugía Plástica reparadora con injerto de piel.

## Radiodermitis Recidivantes:

Solamente cerca de un 10 % de radiodermitis son recidivantes, lo que obliga a reiniciar el tratamiento con Radiocare en una radiodermitis previamente curada y con el beneficio añadido de que durante el tratamiento nos hallaremos que estas lesiones suelen curar de una manera mucho mas fácil y temprana que las lesiones originarias.

## Quemaduras Térmicas.

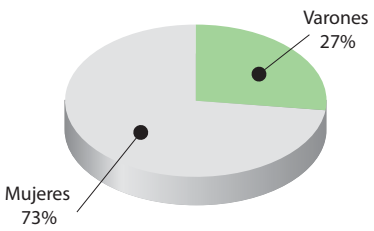
Se entiende por quemaduras térmicas aquellas que están producidas por una fuente de calor que aplicada sobre la piel, habitualmente de forma fortuita (accidentes laborales ó domésticos) y otras de manera voluntaria (exposición prolongada al solen entornos de ocio), provoca una lesión en la misma (quemadura).

En el estudio que sirve de base para el informe del que se han tomado los datos que a continuación se comentarán, se han incluido 131 pacientes, vistos y tratados en el Hospital San Juan de Dios, y de los datos recogidos se han establecido aquellas características sociodemográficas y clínicoterapeuticas relacionadas fundamentalmente con este tipo de patología, sin olvidar que refleja el ambiente de atención hospitalaria de un centro especializado, con lo que la cercanía a la realidad es absoluta

Desde el punto de vista sociodemográfico, se destaca como datos mas importantes los siguientes:

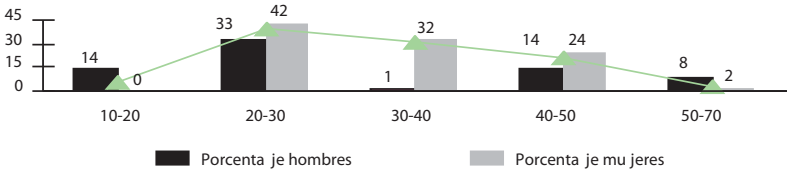
La aparición de estas lesiones se produce más frecuentemente en mujeres (73 % vs. 36 %), con una media de edad de 32,9 vs 32,5 años.

Figura 1.- Distribución por sexos




El 75 % de los casos se produce por debajo de los 40 años, predominando las quemaduras laborales en el sexo masculino y las domésticas en el femenino

Figura 2.- Distribución porcentual por Sexo y Edad



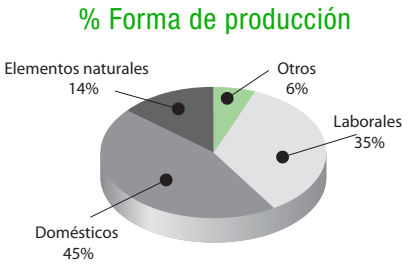

Porcentaje por Sexo y Edad

La distribución por forma de producción de las lesiones se puede clasificar en porcentaje de la forma siguiente:

| | % |
|---|---|
| Laborales | 35,1 |
| Domésticos | 44,3 |
| Elementos Naturales | 14,5 |
| Otros | 6,11 |

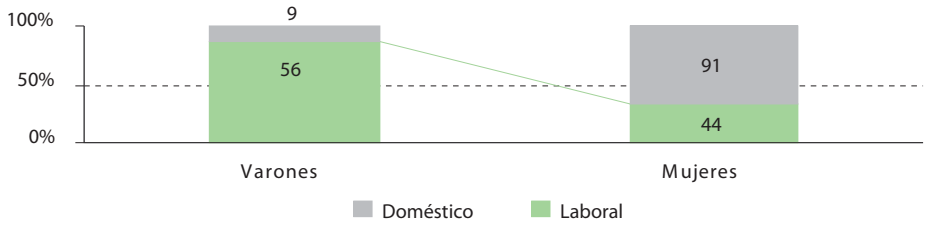
Lo que representado gráficamente viene a ser así:

Figura 3.- Forma de Producción de las Quemaduras




Cuando se evalúa el lugar de producción de dichas lesiones térmicas, se obtiene algo que se corresponde con la lógica tradicional de nuestro país

Figura 4.- Lugar de Producción por Sexos



También se ha obtenido como dato que el espacio doméstico parece ser de mayor peligro y además con medias de edades mas avanzadas que en el espacio laboral, en el cual predominan las quemaduras por llama viva (31 %) y los de productos químicos (33 % ), mientras que en el espacio doméstico predominan las quemaduras por sólido caliente (16 %) y líquido caliente (59 %), siendo en ambos ambientes los antebrazos y las manos aquellos afectados con mas frecuencia, dando cuenta de un 54 y un 50 % entre las lesiones térmicas en ambiente laboral y ambiente doméstico respectivamente. Siendo la distribución anatómica de las lesiones, en porcentaje las siguientes, distribuidos por sexos:

### Tabla 1 Localización Anatómica por Sexo

| LOCALIZACIÓN ANATOMICA | Porcentaje Sexo masculino | Porcentaje Sexo femenino |
|---|---|---|
| Cabeza | 3 % | 19 % |
| Cuello | 0 % | 7 % |
| Tronco anterior | 5 % | 10 % |
| Tronco posterior | 6 % | 4 % |
| Extremidades superiores | 5 % | 1 % |
| Brazo | 2 % | 3 % |
| Antebrazo | 18 % | 13 % |
| Mano | 30 % | 16 % |
| Extremidades inferiores | 11 % | 3 % |
| Extremidades inferiores (cara anterior) | 0 % | 1 % |
| Muslo anterior | 3 % | 5 % |
| Pierna anterior | 10 % | 10 % |
| Pie anterior | 3 % | 6 % |
| Muslo posterior | 0 % | 1 % |
| Pierna posterior | 3 % | 0 % |
| Genitales | 2 % | 1 % |

Como también interesa cuál es el grado de profundidad de las lesiones, se observa en la siguiente tabla dicha distribución obtenida de los datos de los pacientes de este estudio:

### Tabla 2.- Profundidad anatómica

| Profundidad de las lesiones | Porcentaje sexo masculino | Porcentaje sexo femenino |
|---|---|---|
| Epidérmicas | 0 % | 8,4 % |
| Dérmicas superficiales | 50 % | 48,4 % |
| Dérmicas profundas | 47,2 % | 42,1 % |
| Subdérrmicas | 2,8 % | 1 % |

Una vez aplicado Radiocare en las quemaduras de estos pacientes se evaluó:

- Tiempo de desaparición del dolor
- Tiempo medio de curación según el agente productor

## Tiempo de desaparición del dolor:

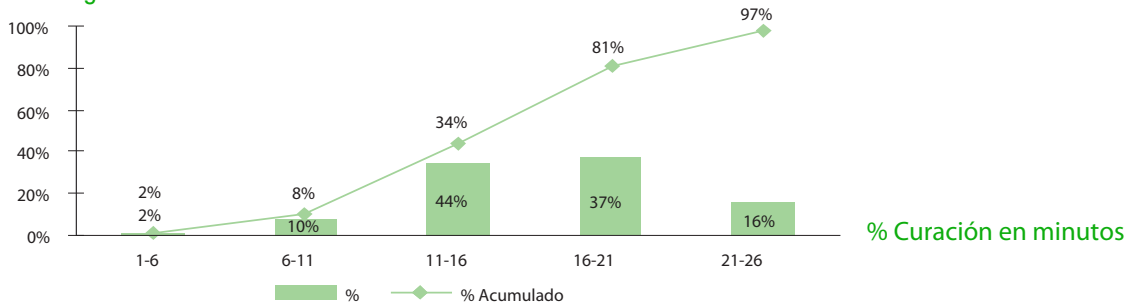
Se ha visto que la media de desaparición del dolor fue de 18 minutos con una mediana de 20 minutos, como se observa en la tabla siguiente:

Tabla 4.- Tiempo de desaparición sintomátologica

| TIEMPO en minutos | Porcentaje |
|---|---|
| 1-6 | 1,5 % |
| 6-11 | 8,4 % |
| 11-16 | 34,4 % |
| 16-21 | 37 % |
| 21-26 | 16 % |

Viéndose cómo el 44 % de los pacientes se sienten aliviados de su dolor en los primeros 16 minutos tras la aplicación de Radiocare, y el 81 % del total en el transcurso de los primeros 21minutos

Figura 5.- Evolución de la curación en minutos



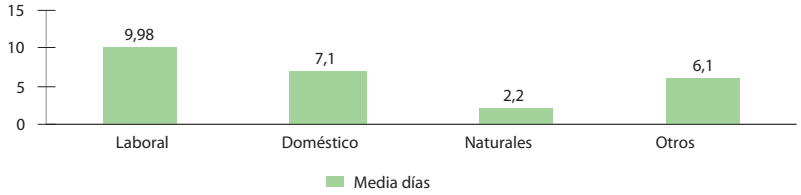

% Curación en minutos

Observándose adicionalmente que el sexo masculino tarda mas en manifestar alivio del dolor (media de 20 minutos) que las mujeres (17,65 minutos) siendo sudiferencia estadísticamente significativa, constatando asimismo que el tiempo que tarda en desaparecer el dolor es directamente proporcional a la edad de los pacientes, con mayores tiempos de desaparición del dolor

## Tiempo medio de curación según el agente productor

El tiempo de curación en días es diferente en función del agente productor de la lesion térmica, como se puede ver en el siguiente gráfico

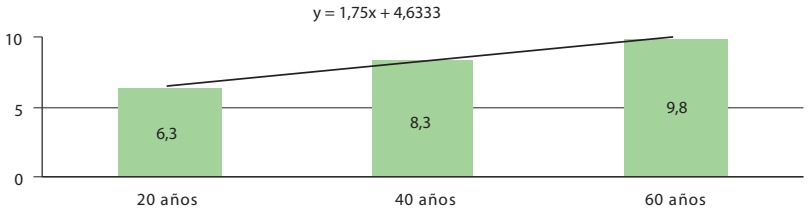
Figura 6.- Media de la curación en días




Media Curación días

Variando entre los 2,2 días de aquellas producidas por elementos naturales hasta 9.98 días entre aquellas causadas en el medio laboral, existiendo asimismo que el tiempo de curación es mayor a medida que se aumenta la edad, como se puede ver en el siguiente gráfico adaptado de Abad, en el que se presenta la línea de tendencia de la misma

Figura 7.- Curación según edad



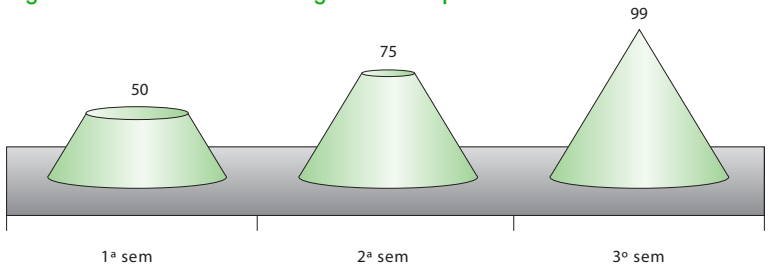

Curación según Edad

A modo de resumen interesa destacar, de acuerdo con el gráfico siguiente que las curaciones se sucedieron así:

- Al final de la primera semana: 50 % de pacientes curados
- Al final de la segunda semana: 75 % de pacientes curados
- Al final de la tercera semana: 99 % de pacientes curados

Sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de curación en función del sexo, viéndose que le esperanza de curación es máxima en las dos primeras semanas

Figura 8.- Curación a lo largo del tiempo




% Curación vs. Tiempo

## OTRAS RADIODERMITIS

Actualmente y por los avances diagnósticos y terapéuticos están apareciendo nuevas formas de radiodermitis desde el punto de vista de la forma de producirse los mismos: En los Tratamientos Combinados Quimioradioterápicos y en Radiología Intervensionista.

1. Los quimioterápicos antineoplásicos son substancias químicas muy selectivas y con una gran actividad frente al organismo de lo que se deriva su eficacia antitumoral, pero también su toxicidad. La aplicación en los pacientes oncológicos de tratamientos combinados de quimioradioterapia producen efectos colaterales que redundan en un aumento de las radiodermitis. Y por el desarrollo de los buenos resultados demostrados en radiodermitis, es lógico pensar que Radiocare está indicado en el tratamiento de radiodermitis que aparecen en tratamientos combinados quimioradioterápicos

2. La literatura científica pone de manifiesto que actualmente se están produciendo radiodermitis como consecuencia de la radiología vascular e intervencionista. Y ello no deja lugar a dudas de que existen unos profesionales expuestos a las radiaciones con afectación posible no solamente de la piel sino también del otros tejidos y órganos (cristalino, las gónadas, médula ósea, etc). Como detalle, es preciso recordar que en los países industrializados se dan entre 300 a 900 radiografías por cada 1.000 habitantes, la mayoría de tórax.

Lo substancial de esta nueva situación reside en que los accidentes que se producen son plenamente fortuitos, mientras que en la radioterapia actual son plenamente previsibles mediante el cálculo de dosis previo al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

ABAD, R.: "Tratamiento de las radiodermitis mediante una nueva sustancia". Comunicación clínica. Hospital General. 1971ABAD, R.: Lecciones de protección contra radiaciones ionizantes. Escuela Nac. Medicina del Trabajo, 1966.Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento de las alteraciones, lesiones y quemaduras de la piel producidas por energías del espectro electromagnético (luz natural, luz UV, Radiacioneslonizantes) mediante un principio activo de origen biológico. Empleo en lesiones por otros agentes térmicos, químicos, etc. Memoria de Investigación. Comisión Científica. Min. de Sanidad y Con. 1.992Abad Iglesias. R.: Una Nueva Sustancia en el tratamiento de las Radiodermitis, especialmen-te en enfermos Neoplásicos. Factores Radiobiológicos y Terapéuticos. Acta Oncológica.Enero-Junio 1.967Abad Iglesias. R.: Tratamiento de las Radiodermitis con una nueva substancia en enfermos profesionales y pacientes Oncológicos. X Congreso Nacional de Radiología. Santiago de Compostela. Julio 1.970. Abad Iglesias. R.: Tratamiento tópico de las Radiodermitis en profesionales con una nueva sustancia. XI Congreso Nacional de Radiología. Torremolinos Málaga. Mayo 1.972. Abad Iglesias. R.: Alteraciones cutáneas por radiaciones del espectro electromagnético.Vol.9. Nº 4, abril 1994. Pags. 166-185. PIEL (formación continuada en Dermatología).Abad Iglesias. R.: Estudio de las Radiodermitis. Factores Radiobiológicos y Terapéuticos.Hospital General. (Vol. 14). Nov.-Dic. 1.974 Abad Iglesias. R.: Lesiones producidas en la piel por Radiaciones Ionizantes. Prevención y Tratamiento. Radioprotección. Revista de la Sociedad Española de Protección Radiológica.(pag 227-228). Nº 19. Vol VI. 1.998 Abad Iglesias. R.: Protocolo de Radiodermitis experimentales mediante una hiperdosis única de radiación. Editorial. Dermatologia & Cosmética. Vol. 9. Nº 2, junio 1999, pag. 33-35. Abad Iglesias. R.: Tratamiento de las Radiodermtis Experimentales (hiperdosis única de radiación mediante un complejo mucopolisacárido regenerativo. Dermatologia & Cosmética. Vol.9. Nº 2, junio 1999, pag. 54-57. Abad Iglesias. R.: Lesiones experimentales de la piel por radiaciones ionizantes y su tratamiento. Seguridad Nuclear. Nº 11. Segundo trimestre de 1.999. Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento tópico específico de las Radiodermitis mediante una nueva sustancia (SCA).Valoración frente a los nuevos tratamientos en Oncología Radioterapia. Simposio (7- 8,30 h.am. día 27-10-2001). XXI Congreso Nacional de Oncología.24-27 de octubre de 2.001. Morelia. Michoacan. Méjico. (publicación de la conferencia)Abad Iglesias. R.: Estudio experimental de la toxicidad del RC-16. Monografía. Ed.Rais. ISBN:846049506-X: 1994Abad Iglesias. R.: RC-16 y lípicos. Parte I. Monografía. Ed. Rais. ISBN: 8492049715: 1995 Abad Iglesias. R.: RC-16 y lípicos. Parte II. Monografía. Ed. Rais. ISBN: 8492049723: 1995Akmansu, -M; Erel, -A.: Atypical acute reaction associated with radiotherapy: a case report. Radiat-Med. 1998 Sep-Oct; 16(5): 379-82Armijo, -M; Camacho, -F.: Radiodermitis. Dermatología. Capitulo 32: 615-619 Editorial AulaMédica 1988Balzarini,-A; Felisi,-E; Martini,-A; De-Conno,-F.: Efficacy of homeopathic treatment of skinreactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. Br-Homeopath-J. 2000 Jan; 89(1): 8-12Ben-Yosef,-H.: Radiation recall dermatitis. Lancet. 1996 Nov 9; 8(9037): 1321Blackmar,-A.: Radiation induced skin alterations. Medsurg Nurs. 1997 Jun; 6(3): 172-5Boot-Vickers,-M; Eaton,-K.: Skin care for patients receiving Radiotherapy. Prof Nurse. 1999

## BIBLIOGRAFÍA

Jul; 14(10): 706-8Bokemeyer,-C; Lampe,-C; Heneka,-M; Schabet,-M; Bamberg,-M; Kanz,-L.: Paclitaxel-inducedradiation recall dermatitis. Ann-Oncol. 1996 Sep; 7(7): 755-6 Brieva, -A; Guerrero, -A; Pivel, -JP.: Un adaptógeno natural para la piel. Dermatología yCosmetología. 1998 (1); 31-37Brieva, -A; Guerrero, -A; Pivel, -JP.: Propiedades antioxidantes de una secreción de molusco (SCA): un producto protector cutáneo (abstract). XXII Congreso Nacional de la SociedadEspañola de Farmacología. Valencia, 14-17 de Septiembre de 1999 Brocheriou,-C; Verola,-O.: Consequences des irradiations sur les tissus. [Consequences ofradiation on tissues]. Acta-Chir-Belg. 1990 Mar-Apr; 90(2): 73-8Broder,-M; Raffoul,-W; Pages,-J-C; Egloff,-D-V.: La radionecrose, physiopathologie et traite-ment. Revue d'une serie de seize cas. [Radionecrosis, physiopathology and treatment. Review of sixteen cases]Rev-Med Suisse Romande. 1999 Sep; 119(9): 715-9 Brown,-P.: American martyrs to radiology. Elizabeth Fleischman Ascheim (1859-1905). 1936.AJR-Am-J-Roentgenol. 1995 Feb; 164(2): 497-9 Campbell,-M-K; Pruitt,-J-J.: Radiation therapy: protecting your patient's skin. RN. 1996 Jan;59(1): 46-7Campbell,-J; Lane,-C.: Developing a skincare protocol in radiotherapy.Prof-Nurse. 1996 Nov;12(2): 105-8Caccialanza,-M; Piccinno,-R; Beretta,-M; Gnecchi,-L.: Results and side effects of dermatologic radiotherapy: a retrospective study of irradiated cutaneous epithelial neoplasms. J-Am-Acad-Dermatol. 1999 Oct; 41(4): 589-94Damilakis,-J; Koukourakis,-M; Hatjidakis,-A; Karabekios,-S; Gourtsoyiannis,-N.: Radiationexposure to the hands of operators during angiographic procedures. Eur-J-Radiol. 1995 Nov;21(1): 72-5Dini,-D; Macchia,-R; Gozza,-A; Bertelli,-G; Forno,-G-G; Guenzi,-M; Bacigalupo,-A; Scolaro,-T;Vitale,-V.: Management of acute radiodermatitis. Pharmacological or non pharmacological remedies?. Cancer-Nurs. 1993 Oct; 16(5): 366-70Heras, -ME; Ledo, -E; Ledo, -A.: Tratamiento de radiodermitis con secreción de Cryptomphalus Aspersa (Endocare crema-gel). X Reunión del Grupo Español de Cosmética y Terapéutica Dermatológica. Madrid, 13 y 14 de Noviembre de 1998 Holland,-J.: Skin care for patients receiving radiation. Oncol Nurs Forum. 1995 Jul; 22(6):989 Ledo, -E; de las Heras, -M.E.; Ledo, -A.: Tratamiento de Radiodermitis agudas con secreción de Cryptomphalus Aspersa. Radioprotección 1999, Nº 23 vol VIILefaix,-J-L; Delanian,-S; Leplat,-J-J; Tricaud,-Y; Martin,-M; Hoffschir,-D; Daburon,-F; Baillet,-F.:La fibrose cutaneo musculaire radio induite (III): efficacite therapeutique majeure de lasuperoxyde dismutase Cu/Zn liposomiale. [Radiation-induced cutaneo-muscular fibrosis (III):major therapeutic efficacy of liposomal Cu/Zn superoxide dismutase] Bull-Cancer. 1993 Sep;80(9): 799-807Noble-Adams,-R.: Radiation induced skin reactions. 2: Development of a measurement tool.Br-J-Nurs. 1999 Oct 14-27; 8(18): 1208-11Noble Adams,-R.: Radiation induced skin reactions. 3: Evaluating the RISRAS. Br-J-Nurs. 1999 Oct 28-Nov 10; 8(19): 1305-12Phillips,-K-A; Urch,-M; Bishop,-J-F.: Radiation recall dermatitis in a patient treated with paclitaxel. J-Clin-Oncol. 1995 Jan; 13(1): 305Raghavan,-V-T; Bloomer,-W-D; Merkel,-D-E.: Taxol and radiation recall dermatitis. Lancet.1993 May 22; 341(8856): 1354Shope,-T-B.: Radiation induced skin injuries from fluoroscopy. Radiographics. 1996 Sep;16(5): 1195-9Susser, -S; Diane, -MD; Whitaker-Worth, -L: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J.Am Acad Dermatol 199: 40:367-98 van-der-Vleuten, -C-J; Snijders,-C-G; de-Jong,-E-M; van-de-Kerkhof,-P-C.: Effects of calcipotriol and clobetasol-17-propionate on UVB irradiated human skin: an immunohistochemicalstudy. Skin-Pharmacol. 1996; 9(6): 355-65

## BIBLIOGRAFÍA

ABAD, R.: "Tratamiento de las radiodermitis mediante una nueva sustancia".Comunicación clínica. Hospital General. 1971, Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento de las alteraciones, lesiones y quemaduras de la piel producidas por energías del espectro electromagnético (luz natural, luz UV, Radiaciones Ionizantes) mediante un principio activo de origen biológico. Empleo en lesiones por otros agentes térmicos, químicos, etc. Memoria de Investigación. Comisión Científica. Min. de Sanidad y Con. 1.992, Abad Iglesias. R.: Una Nueva Sustancia en el tratamiento de las Radiodermitis, especialmente en enfermos Neoplásicos. Factores Radiobiológicos y Terapéuticos. Acta Oncológica. Enero - Junio 1.967, Abad Iglesias. R.: Tratamiento de las Radiodermitis con una nueva substancia en enfermos profesionales y pacientes Oncológicos. X Congreso Nacional de Radiología. Santiago de Compostela. Julio 1.970., Abad Iglesias. R.: Tratamiento tópico de las Radiodermitis en profesionales con una nueva sustancia. XI Congreso Nacional de Radiología. Torremolinos Málaga. Mayo 1.972., Abad Iglesias. R.: Estudio de las Radiodermitis. Factores Radiobiológicos y Terapéuticos. Hospital General. (Vol. 14). Nov.-Dic. 1.974, Abad Iglesias. R.: Lesiones producidas en la piel por Radiaciones Ionizantes. Prevención y Tratamiento. Radioprotección. Revista de la Sociedad Española de Protección Radiológica. (pag 227-228). Nº 19. Vol VI. 1.99, Abad Iglesias. R.: Prevención y tratamiento tópico especifico de las Radiodermitis mediante una nueva sustancia (SCA). Valoración frente a los nuevos tratamientos en Oncología Radioterapia. Simposio (7- 8,30 h.am. día 27-10-2001). XXI Congreso Nacional de Oncología.24-27 de octubre de 2.001. Morelia. Michoacan. Méjico. (publicación de la conferencia), Balzarini,-A; Felisi,-E; Martini,-A; De-Conno,-F.: Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double blind clinical trial.Br-Homeopath-J. 2000 Jan; 89(1): 8-12, Ben Yosef,-H.: Radiation recall dermatitis. Lancet. 1996 Nov 9; 8(9037): 1321, Blackmar,-A.: Radiation induced skin alterations. Medsurg Nurs. 1997 Jun; 6(3): 172-5, Boot-Vickers,-M; Eaton,-K.: Skin care for patients receiving Radiotherapy. Prof Nurse. 1999Jul; 14(10): 706-8, Bokemeyer,-C; Lampe,-C; Heneka,-M; Schabet,-M; Bamberg,-M; Kanz,-L.: Paclitaxel induced radiation recall dermatitis. Ann-Oncol. 1996 Sep; 7(7): 755-6, Brown,-P.: American martyrs to radiology. Elizabeth Fleischman Ascheim (1859-1905).1936. AJR-Am-J-Roentgenol. 1995 Feb; 164(2): 497-9, Campbell,-M-K; Pruitt,-J-J.: Radiation therapy: protecting your patient's skin. RN. 1996 Jan;59(1): 46-7, Campbell,-J; Lane,-C.: Developing a skincare protocol in radiotherapy. Prof Nurse. 1996 Nov; 12(2): 105-8, Caccialanza,-M; Piccinno,-R; Beretta,-M; Gnecchi,-L.: Results and side effects of dermatologic radiotherapy: a retrospective study of irradiated cutaneous epithelial neoplasms. J-Am-Acad-Dermatol. 1999 Oct; 41(4): 589-94, Dini,-D; Macchia,-R; Gozza,-A; Bertelli,-G; Forno,-G-G; Guenzi,-M; Bacigalupo,-A; Scolaro,-T; Vitale,-V.: Management of acute radiodermatitis. Pharmacological or non pharmacological remedies?. Cancer Nurs. 1993 Oct; 16(5): 366-70, Heras, -ME; Ledo, -E; Ledo, -A.: Tratamiento de radiodermitis con secreción de Cryptomphalus Aspersa (Endocare crema gel). X Reunión del Grupo Español de Cosmética y Terapéutica Dermatológica. Madrid, 13 y 14 de Noviembre de 1998 , Holland,-J.: Skin care for patients receiving radiation. Oncol Nurs Forum. 1995 Jul; 22(6):989, Ledo, -E; de las Heras, -M.E.; Ledo, -A.: Tratamiento de Radiodermitis agudas con secreción de Cryptomphalus Aspersa. Radioprotección 1999, Nº 23 vol VII, Lefaix,-J-L; Delanian,-S; Leplat,-J-J; Tricaud,-Y; Martin,-M; Hoffschir,-D; Daburon,-F; Baillet,-F.: La fibrose cutaneo musculaire radioinduite (III): efficacite therapeutique majeure de lasuperoxyde dismutase Cu/Zn liposomiale. [Radiation-induced cutaneo muscular fibrosis (III):major therapeutic efficacy of liposomal Cu/Zn superoxide dismutase] Bull-Cancer. 1993 Sep;80(9): 799-807, Phillips,-K-A; Urch,-M; Bishop,-J-F.: Radiation recall dermatitis in a patient treated withpaclitaxel. J-Clin-Oncol. 1995 Jan; 13(1): 305, van-der-Vleuten, -C-J; Snijders,-C-G; de-Jong,-E-M; van-de-Kerkhof,-P-C.: Effects of calcipotriol and clobetasol-17-propionate on UVB-irradiated human skin: an immunohistochemical study. Skin-Pharmacol. 1996; 9(6): 355-65