

NOVEDADES EN INVESTIGACIÓN

Tratamiento de las radiodermitis experimentales (hiperdosis única de radiación) mediante un complejo glucoproteico mucopolisacárido regenerativo

Treatment of experimental radiodermatitis (single irradiation hyperdose) with a regenerative glucoproteic mucopolysacharid complex

RAFAEL ABAD IGLESIAS

Doctor en Medicina. Oncólogo-Radioterapeuta. Servicio de Oncología-Radioterapia. Hospital Ramón y Cajal.

Correspondencia: Rafael Abad Iglesias. Servicio de Oncología-Radioterapia. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km. 9,100. 28034 Madrid

Resumen

Se presenta la utilización de un nuevo complejo glucoproteico mucopolisacárido con propiedades cutáneas reparadoras. Se obtiene este complejo del *Cryptomphalus aspersa* mediante un procedimiento de alarma biológica. El principio activo es totalmente atóxico tanto en aplicación local como general. El excipiente que le acompaña es un recubrimiento biológico y un transportador dérmico que facilita la penetración a través de todas las capas de la piel. Se ha utilizado en un accidente nuclear internacional, demostrando eficacia terapéutica.

Palabras clave

Accidente nuclear. Alarma biológica. Fibroblastos. Complejo glucoproteico mucopolisacárido. *Cryptomphalus aspersa* (gasteropodus). Linfocitos T. Piel. Radiodermitis. Efecto de recubrimiento biológico. Regenerativo. Sustancia colágena madura. Transportador dérmico.

Abstract

The uses of a new glucoproteic mucopolysacharid complex with cutaneous repair properties is presented. This complex of *Cryptomphalus aspersa* is obtained by a biological alarm process. Active principle is atoxic, both in topical and systemic administration. Excipient is accompanied by a biological coating and a dermal carrier, which enhances penetration through skin. It has been used in an international nuclear accident, showing therapeutic efficacy.

Key words

Nuclear accident. Biological alarm. Fibroblasts. Glucoprotein mucopolysacharid complex. *Cryptomphalus aspersa* (gasteropodus). T-lymphocytes. Skin. Radiodermatitis. Biological coating effect. Regenerative. Mature collagen. Dermal carrier.

Introducción

A finales de 1963 (12 de octubre de 1963) en un experimento de radiobiología descubrí que el gasterópodo *Cryptomphalus aspersa*, bajo la acción de las radiaciones ionizantes, segregaba una sustancia distinta de las habituales (2). Tal producto servía para reparar rápidamente sus lesiones, incluso frente a quemaduras térmicas experimentales, producidas en el animal. La sustancia así obtenida se desnaturizaba con facilidad por las mismas radiaciones ionizantes que provocaban esta secreción especial del animal (1).

Durante años, estudiando la anatomofisiología del gasterópodo y otras especies afines, se consiguió un procedimiento de excitación con los mismos resultados, pero sin que se desnaturizase la sustancia nativa (1).

Sea por un procedimiento u otro, la esencia del proceso consiste en que el animal guarda grabado genéticamente en su cerebro ganglionar la acción sur-

gida en la naturaleza hace millones de años (el animal procede del precámbrico) que le impidió su progresión evolutiva. No murió como otros animales superiores a 30-40 kg, sino que sufrió un proceso de detención que equivocadamente hizo que se les denominara como «retrógrados»: ellos no han ido hacia atrás, sino que han sufrido un deterioro evolutivo.

Bajo la acción de este estímulo rememora la situación pretérita ancestral y el animal entra en «alarma biológica» (1) segregando unos protorradales (con varios aminoácidos) diferentes a las llamadas proteínas de Shock y que provocan una rápida regeneración de los tejidos lesionados. La aplicación heteróloga (2) del producto biológico era apropiada al ser humano (4).

En lo tocante a la sustancia nativa o principio activo también fue necesario un largo período hasta encontrar un método bioquímico que indicara su actividad, su tipificación y por último lograr su estandarización. Respecto al excipiente, se llegó, mediante múltiples ensayos, a

uno que fuera conservador del principio activo. Esta propiedad la presentó cuando el peso molecular global del excipiente fue semejante al de la masa corporal, esencialmente muscular, del animal (1). El excipiente, en suma, se comporta como un agente conservador, del principio activo y, sobre todo, como un *carrier* (transportador) que penetra en todas la capas de la piel hasta el tejido subcutáneo (1, 2, 3).

Las primeras experiencias animales demostraron su total eficacia, pasando posteriormente a ser empleado en seres humanos en el tratamiento de las radiodermatitis (1-6). Igualmente se ha empleado en los accidentados de Chernobyl en los que sus lesiones cutáneas estaban producidas por un doble agente: radiaciones ionizantes y calor.

Respecto a la toxicidad tópica de este producto, distintos estudios han demostrado que carece de ella. Se realizaron otras investigaciones en las que se administró el principio activo por vía intraperitoneal, endovenosa, respiratoria (7), tanto en estudios de toxicidad crónica como aguda. Sus resultados mediante estudios anatomopatológicos y bioquímicos también demostraron la ausencia de toxicidad. Adicionalmente se hicieron determinaciones bioquímicas en ratas hipercolesterinémicas tratadas con el principio activo; no solamente no se halló toxicidad, sino

Tabla 1. Número de animales empleados en la investigación

Abreviatura	Clase	Número
TES	Animales testigo	104
EXC	Animales tratados sólo con excipiente	106
PT	Animales tratados con el producto total (excipiente + principio activo)	112

que, contrariamente, el principio activo provoca una disminución manifiesta, sobre todo la fracción VLDL, la más peligrosa tanto del colesterol como de los triglicéridos (8, 9). Una parte de la investigación se dedicó a la toxicidad sobre el sistema nervioso central debido a que hay productos que aún aplicados por vía tópica han producido alteraciones. La aplicación por las vías internas antes mencionadas tampoco mostró toxicidad teratogénica (7).

El principio activo produce, entre otros efectos, la formación de *sustancia colágena madura, el crecimen-*

Tabla 2. Empleo del excipiente exclusivamente

	Tiempo en semanas						
	1	2	3	4	5	6	
Estadística descriptiva							
1. N.º de orden del intervalo	1	2	3	4	5	6	
2. Límites del intervalo	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	
3. Centro de clase	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	5,5	
4. Anchura del intervalo	1	1	1	1	1	1	
5. N.º de animales en cada intervalo	106	95	90	84	81	80	
6. N.º de animales perdidos en el seguimiento	0	0	1	0	0	0	
7. N.º de animales que no finalizaron en el intervalo	0	0	0	0	0	0	
8. N.º de animales curados del proceso en el intervalo	11	5	5	3	1	1	
Indiferencia estadística							
9. N.º de animales sujetos a curación	106	95	89,5	84	81	80	
10. Curación en el intervalo	0,104	0,053	0,056	0,036	0,012	0,013	
11. Decrecimiento del proceso en el intervalo	0,896	0,947	0,944	0,964	0,988	0,988	
12. Tasa: decrecimiento del proceso al comienzo del intervalo	1	0,9	0,85	0,8	0,77	0,76	0,75
13. Error estándar de la tasa del decrecimiento	0,0	0,06	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08
14. Función de densidad de probabilidad	0,10	0,05	0,05	0,03	0,01	0,01	
15. Error de la función de densidad de probabilidad	0,06	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02	
16. Función de esperanza de curación de la enfermedad	0,11	0,05	0,06	0,04	0,01	0,01	
17. Error de la función de esperanza de curación de la enfermedad	0,06	0,05	0,05	0,04	0,02	0,03	

Tabla 3. Empleo del excipiente activo más excipiente

	Tiempo en semanas								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Estadística descriptiva									
1. N.º de orden del intervalo	1	2	3	4	5	6	7	8	
2. Límites del intervalo	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	
3. Centro de clase	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	5,5	6,5	7,5	
4. Anchura del intervalo	1	1	1	1	1	1	1	1	
5. N.º de animales en cada intervalo	112	100	88	78	67	43	33	11	
6. N.º de animales perdidos en el seguimiento	1	1	0	0	0	0	0	0	
7. N.º de animales que no finalizaron en el intervalo	0	0	0	0	0	0	0	0	
8. N.º de de animales curados del proceso en el intervalo	11	11	10	11	33	1	22	9	
Inferencia estadística									
9. N.º de animales sujetos a curación	111,5	99,5	88	78	67	34	33	11	
10. Curación en el intervalo	0,099	0,111	0,114	0,141	0,493	0,029	0,667	0,818	
11. Decrecimiento del proceso en el intervalo.	0,901	0,889	0,886	0,858	0,507	0,971	0,333	0,182	
12. Tasa: decrecimiento del proceso al comienzo del intervalo	1	0,9	0,8	0,71	0,61	0,31	0,30	0,10	0,02
13. Error estándar de la tasa del decrecimiento	0,0	0,06	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,06	0,03
14. Función de densidad de probabilidad	0,1	0,1	0,09	0,1	0,3	0,01	0,2	0,08	
15. Error de la función de densidad de probabilidad	0,06	0,06	0,05	0,06	0,09	0,2	0,8	0,5	
16. Función de esperanza de curación de la enfermedad	0,11	0,12	0,12	0,15	0,65	0,03	0,11	0,38	
17. Error de la función de esperanza de curación de la enfermedad	0,06	0,07	0,07	0,09	0,17	0,06	0,28	0,40	

de fibroblastos y la proliferación de linfocitos T (8). El proceso reparador impide la presencia de cicatrices hipertróficas y queloides.

Clinicamente la supresión del prurito y/o dolor en las radlodermitis en menos de 30 minutos produce un efecto beneficioso sobre el enfermo (excitación, insomnio) (1).

Material y métodos

La estadística realizada se basa en un test matemático de Ghegan, adaptado por Abad y Rey. Los resultados se exponen en las tablas 1, 2 y 3.

Resultados y discusión

Análisis de la enfermedad localizada

Aunque se podría estudiar cada uno de los apartados de las tablas 2 y 3, se estudiarán solamente 2 aspectos: la curación en el intervalo y el decrecimiento de la enfermedad, debido a que se trata de un trabajo eminentemente de proyección clínica.

Animales testigos (TES) frente a los tratados con solo excipiente (EXC)

La figura 1 representa un estudio comparativo entre los 104 animales TES, en la parte superior del gráfico, comparándolos con los 106 animales tratados con EXC (curva inferior). Entre ambas curvas se aprecia que existe una diferencia de un 10% aproximadamente debido a un *biological coating effect* (efecto de recubrimiento biológico) (8). El excipiente penetra y se asimila fuertemente en la piel (epidermis, dermis, hasta tejido celular subcutáneo), por lo que se comporta como *carrier* (transportador) que aumenta la eficacia del principio activo (8). La prueba de Chi² (1 y 5%) no demostró diferencia entre ambas curvas.

Control semanal: la curación en el intervalo de tiempo. Animales tratados sólo con excipiente (EXC) frente a los tratados con producto total (PT) (8)

En la figura 2 se tiene el seguimiento de los animales curados en un intervalo de tiempo, que en este caso es por semanas.

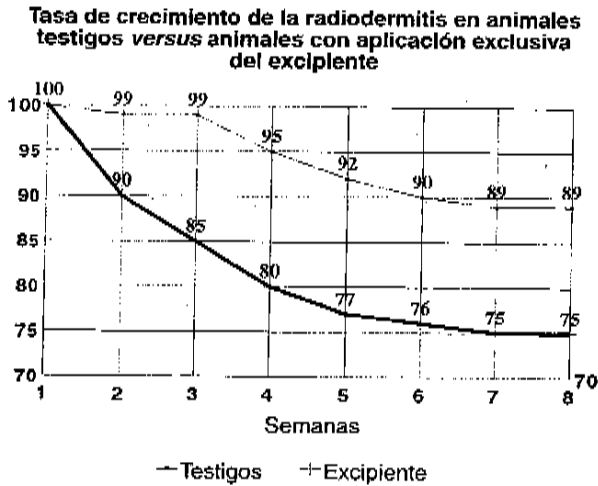


Fig. 1. Radiodermitis experimental. Resultados en 104 animales testigo (TES) sin aplicación de ningún producto y 106 animales a los que se les ha aplicado el excipiente (EXC). La diferencia de un 14% en la octava semana a favor del excipiente podría ser atribuido a un «efecto biológico de recubrimiento» (*biological coating effect*), pero la prueba de Chi² no demostró significación (ver texto).

En la valoración de la curación semanal hay que considerar que el principio activo posee una capacidad de eliminación de las células tanto muertas como de aquellas otras con daño irreparable, es decir, de supervivencia inviable, y que son eliminadas en los primeros períodos del tratamiento (efecto de «bisturí químico»). Después de este efecto, comienza la *regeneración tisular*. Esto explica el porqué en la primera semana no existen diferencias entre los animales tratados con EXC y PT, aparte de que la acción del producto no es inmediata.

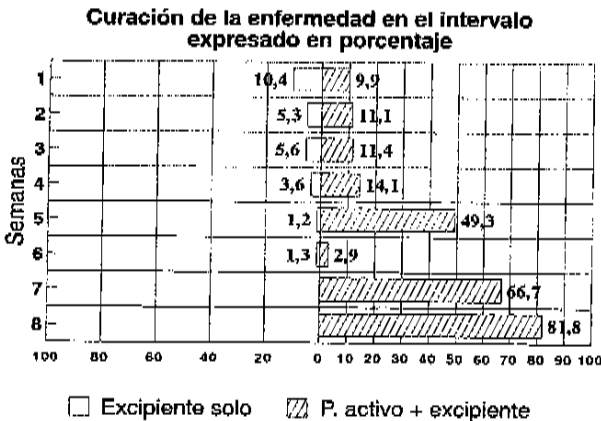


Fig. 2. Radiodermitis experimental. Su tratamiento con RC-16 (Endocare). Curación de la enfermedad en el intervalo expresado en porcentaje. En las barras de la izquierda se encuentran los resultados de los animales tratados con el excipiente (EXC). Las barras de la derecha corresponden a los datos de los animales tratados con el principio activo más el excipiente (PT: producto total). Se observa en este caso cómo existe un evidente incremento de curaciones sobre todo en la quinta, séptima y octava semanas.

En la *primera semana* se observa que existe una diferencia inapreciable estadísticamente entre los animales tratados con EXC (10,4%) y los tratados PT (9,9%). En la *segunda y tercera semanas* se observa cómo la proporción entre animales tratados con PT frente a los EXC presenta una proporción de curación en el intervalo de más del doble. En la *cuarta semana* la proporción pasa a ser de 4 veces más.

Al llegar la *quinta semana*, la proporción entre los animales tratados con PT (49,3%) frente a los tratados solamente con EXC (1,2%) es aproximadamente de 40 veces más. Es decir, al pasar de la cuarta a la quinta semana el porcentaje de animales curados se multiplica por 10.

La *sexta semana* presenta un decrecimiento brusco de la curación, atribuible al inicio del crecimiento del pelo del animal.

En la *séptima y octava semanas* se alcanzan los porcentajes más elevados: 67 y 82%, respectivamente. Se curan todos los animales que hasta ese momento no lo hicieron.

Decrecimiento de la enfermedad lesional (radiodermitis). Animales tratados sólo con excipiente (EXC) frente a los tratados con producto total (PT) (8)

En la figura 3 se observa el decrecimiento de la enfermedad (expresado en incremento de la curación) durante la evolución de los animales tratados con el principio activo (PT) frente a los animales tratados con EXC.

Los animales tratados con PT disminuyen progresivamente en su enfermedad de forma que entre la quinta y sexta semanas atraviesan la barrera del 50%. En la

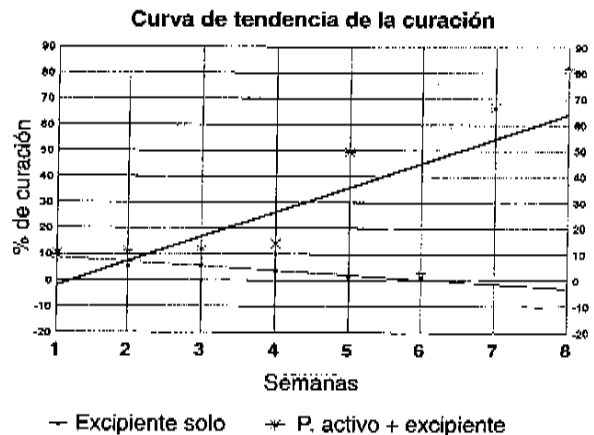


Fig. 3. Radiodermitis experimental. Su tratamiento con RC-16 (Endocare). Tendencia teórica del incremento de la curación por decrecimiento de la enfermedad (radiodermitis). Los animales tratados con principio activo más excipiente (línea más gruesa) muestra una tendencia media progresiva de curación, mientras que los animales tratados con sólo excipiente la curación es decreciente (línea más fina), hasta teóricamente ser negativa a las 8 semanas.

novena semana con el PT, el 98% de los animales se encuentran libres de enfermedad, es decir, sin radiodermis. El sistema de análisis estadístico no permite afirmar que se curan el 100%, aunque en el experimento se curen todos los animales. Por el contrario, los animales tratados con EXC a partir de la séptima semana continúan con la enfermedad en un 75% de los casos. Es decir, solamente debido a sus propiedades naturales han remitido de su proceso en una cantidad inferior al 25%.

Conclusiones

- Se presenta un protocolo para la obtención de radiodermis experimentales agudas mediante un alta dosis única de 150 Gy de radiaciones ionizantes, con una energía de 45 kV de radiación X.
- El protocolo obvia el inconveniente de otros modelos de irradiación en los que la baja dosis en ratas permite el éxito seguro de cualquier producto que se ensaye, no por la bondad del mismo, sino por la capacidad de autocuración del animal.
- Se exponen los resultados del tratamiento de esta forma de quemaduras por radiaciones ionizantes mediante un complejo glucoproteico mucopolisacárido, cuya sustancia nativa se obtuvo mediante un procedimiento de alarma biológica, es decir, de rememoración del cataclismo de la naturaleza que en época pretérita detuvo la evolución del animal, estando grabado genéticamente en su cerebro ganglionar.

- En unas semanas este principio activo, más un excipiente que actúa como recubrimiento biológico y transportador (8), producen la curación de las lesiones.

Bibliografía

1. 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. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1992
2. Abad Iglesias R. Una nueva sustancia en el tratamiento de las radiodermis, especialmente en enfermos neoplásicos. Factores radiobiológicos y terapéuticos. Acta Oncológica 1967.
3. Abad Iglesias R. Tratamiento de las radiodermis con una nueva sustancia en enfermos profesionales y pacientes oncológicos. X Congreso Nacional de Radiología. Santiago de Compostela; 1970.
4. Abad Iglesias R. Tratamiento tópico de las radiodermis en profesionales con una nueva sustancia. XI Congreso Nacional de Radiología. Torremolinos (Málaga); 1972.
5. Abad Iglesias R. Estudio de las radiodermis. Factores radiobiológicos y terapéuticos. Hospital General; 1974;14.
6. Abad Iglesias R. Lesiones producidas en la piel por radiaciones ionizantes. Prevención y tratamiento radioprotección. Revista de la Sociedad Española de Protección Radiológica 1998;19(VI):227-8.
7. Abad Iglesias R. Estudio experimental de la toxicidad del RC-16. Monografía (agotada). Ed. Rais. ISBN: 846049506-X; 1994.
8. Abad Iglesias R. RC-16 y lípidos. Parte I. Monografía (agotada). Ed. Rais. ISBN: 8492049715; 1995.
9. Abad Iglesias R. RC-16 y lípidos. Parte II. Monografía (agotada). Ed. Rais. ISBN: 8492049723; 1995.