

REVISIÓN

PREVENCIÓN DE RADIODERMITIS

RADIODERMITIS PREVENTION

Ana C. Fernández-Tresguerres Centeno

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Sanitas La Moraleja

Palabras clave:Prevenición;
Radiodermatitis;
Melatonina;
Tratamiento Tópico.**Keywords:**Prevention;
Radiodermatitis;
Melatonin;
Topical treatment.**Resumen**

Cuando la piel se expone a radiaciones ionizantes (RI) sufre alteraciones biológicas y moleculares que producen la radiodermatitis. Muchas de estas alteraciones son debidas al estrés oxidativo. La melatonina tiene una potente función antioxidante. Por ello, pensamos en prevenir la radiodermatitis disminuyendo la inducción de estrés oxidativo producidos por las RI mediante un tratamiento tópico con melatonina 0,5 % sobre la piel. En ningún paciente aparecieron síntomas en la zona tratada por lo que este tratamiento previene efectivamente la radiodermatitis y sería un posible tratamiento en pacientes que vayan a ser sometidos a RT.

Abstract

When the skin is exposed to ionizing radiation (IR) it undergoes biological and molecular alterations that end up in radiodermatitis. Many of these alterations are due to the IR that induced increases in oxidative stress. Melatonin is a compound that is a powerful antioxidant. Thus we thought to prevent radiodermatitis reducing oxidative stress induced by IR using a 0,5 % melatonin cream on the exposed skin. Neither patient showed symptoms in the treated area, so, we conclude that this treatment prevent the appearance of radiodermatitis and could be a useful treatment for those patients that need to undergo RT.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) es uno de los principales tratamientos utilizados en oncología para destruir las células tumorales. Es un tratamiento local, con el que únicamente se irradia la zona con células neoplásicas. La radioterapia se puede utilizar como tratamiento principal o como una terapia adyuvante junto con otro tipo de tratamientos como cirugía, quimioterapia, etc.

La piel es la primera barrera que defiende al organismo del exterior y además es un tejido en rápido crecimiento por lo que aunque en este tipo de tratamiento la piel no es el objetivo primario, acaba siendo blanco de dicha terapia ya que las radiaciones ionizantes tienen necesariamente que atravesarla para llegar a la zona tumoral (1).

La radioterapia puede provocar reacciones adversas en la piel durante o después del tratamiento. Se considera radiodermatitis al conjunto de lesiones cutáneas que aparecen tras la exposición de la piel a radiaciones ionizantes, bien con fines terapéuticos o de forma accidental

En la actualidad los dermatólogos se enfrentan con más frecuencia a los efectos colaterales de la radioterapia ya que cada vez existen más pacientes que son sometidos a esta modalidad terapéutica (2)

Podemos clasificar la radiodermatitis de acuerdo al tiempo de presentación, en aguda o crónica, y a la severidad o grado de afectación, propuesta esta última por el Instituto de Cancerología de EEUU (3,4).

La *radiodermatitis aguda* aparece durante el tratamiento de radioterapia o poco después de finalizar el tratamiento en un periodo de 90 días. Clínicamente se presenta como un eritema inicial que se desvanece horas después y reaparece de 10 a 14 días posteriores. Puede haber también edema, vesículas, descamación, erosión o hasta úlceras que tardan en cicatrizar y suelen dejar importantes secuelas. Además los pacientes presentan dolor en grado variable y prurito. Cuando sólo cursa con eritema, edema y alguna vesícula, a las pocas semanas la piel se regenera y suele volver a su aspecto original o levemente pigmentada.

La *radiodermatitis crónica* aparece a partir de los 6 meses de finalizar la radioterapia, incluso años después. Pueden aparecer cambios crónicos en la piel como alteraciones en la pigmentación ya sea hipopigmentación o hiperpigmentación, poiquilodermia, piel de naranja, teleangiectasias y cambios en la textura de la piel con pérdida de anejos cutáneos.

La clasificación según el grado de afectación es: GRADO 0, sin lesiones; GRADO I, eritema asociado o no a prurito; GRADO II, dermatitis seca con prurito más intenso. Eritema moderado, placas con descamación, edema, hiperpigmentación. El daño está confinado a epi-

Autor para la correspondenciaAna C. Fernández-Tresguerres Centeno
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: redaccion@analesranm.es

dermis y dermis; GRADO III, dermatitis húmeda, la piel ha perdido su integridad y está húmeda. Descamación confluyente mayor a 1,5 cm de diámetro y el daño no está confinado a las capas de la piel. Es más frecuente en las áreas con pliegues como la mama o el cuello. Suele ser dolorosa y más vulnerable a las infecciones. GRADO IV, necrosis cutánea o úlceras. Lesión grave que afortunadamente no es frecuente y su evolución suele ser tórpida.

En la mayoría de los pacientes los efectos de la radioterapia en piel son mínimos y transitorios, pero en un 20-25% de los pacientes presentan reacciones severas (1). La incidencia de efectos secundarios severos depende de múltiples factores que pueden predisponer a la radiodermatitis como: dosis total de radiación, dosis por sesión, área del cuerpo expuesta, factores genéticos, factores físicos de paciente (obesidad, fumadores, daño actínico, desnutrición), VIH, enfermedades de tejido conectivo, medicamentos... (3)

Es bien conocido que la respuesta biológica a las radiaciones comienza con la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS). Este exceso de radicales libres liberados por radiaciones ionizantes produce daños y cambios estructurales en la célula que muchas veces son irreversibles (5, 6), y que conllevan, en la piel, a la radiodermatitis.

La melatonina es una hormona de naturaleza indólica secretada básicamente por la glándula pineal, aunque también está presente en otros tejidos, donde ejerce probablemente un efecto local o paracrino. La melatonina está íntimamente implicada en la regulación de los ritmos biológicos circadianos ya que se secreta en un 90% durante la oscuridad. Además de su papel hormonal, la melatonina ha demostrado ser un importante antioxidante, protegiendo a células tejidos y órganos del daño oxidativo producido por los radicales libres. Esta función es importante pues dada su naturaleza lipofílica e hidrofílica y su pequeño tamaño, atraviesa todas las membranas celulares con facilidad, llegando hasta el "último rincón" del organismo, la mitocondria (7).

En la piel se ha descubierto un sistema antioxidante melatoninergico (MAS) altamente diferenciado que regula la homeostasis cutánea y tiene potencialmente la capacidad de prevenir el daño solar producido por las radiaciones ultravioletas (UV) así como el envejecimiento cutáneo y el cáncer cutáneo (8,9,10). Sus propiedades antitumorales se han comprobado en diferentes modelos tumorales, que incluyen el melanoma y tumores de origen epitelial (11,12). También se ha visto la influencia de la melatonina en el crecimiento del pelo (13, 14) y en algunos estudios se ha visto que puede jugar un papel en la etiología del eccema atópico (15) y la psoriasis (16).

Las radiaciones ultravioleta son otro tipo de radiaciones ionizantes y en la patogénesis del daño producida por las mismas también interviene la génesis de los radicales oxígeno de forma dosis dependiente (17). Existen estudios clínicos que demuestran que la aplicación tópica de melatonina tiene un efecto supresivo del eritema inducido por radiaciones ultravioletas en humano (18) y que este efecto depende del momento de aplicación (19). Se obtiene el máximo efecto con la máxima dosis, es decir, con melatonina tópica en gel al 0,5% (18).

Nuestro grupo ha demostrado además, que el tratamiento crónico con melatonina en ratas winstar viejas es capaz de mejorar los parámetros histológicos alterados por la edad, aumentando el espesor dérmico, mejorando la estructura dérmica haciéndola más compacta, disminuyendo el grosor del tejido celular subcutáneo y aumentando la celularidad dérmica. En cultivos de queratinocitos "in vitro" también demostramos que es capaz de disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas, la apoptosis celular y la inflamación, daños todos ellos producidos por el estrés oxidativo que ocurre con el envejecimiento (20).

Basándonos en las propiedades antioxidantes de la melatonina y en su capacidad supresiva del eritema solar; pensamos que el tratamiento tópico con melatonina debería ser capaz de neutralizar los mecanismos de acción que ponen en marcha los radicales libres de oxígeno producidos en la piel expuesta a radiaciones ionizantes y prevenir de esa manera la radiodermatitis.

PACIENTES Y MÉTODOS

A lo largo de los últimos 5 años hemos tratado un total de 25 pacientes que iban a ser sometidos a RT por su patología oncológica. La mayoría son mujeres con Ca de mama, pero también hay un paciente con Ca de pulmón y otra con un linfoma. Estos pacientes fueron sometidos a tratamiento con una crema convencional para el cuidado de la piel sometida a radioterapia a la que se añadió un 0,5 % de melatonina. La crema se aplica 2h antes de la radioterapia y 30 min después del tratamiento en toda la zona tratada.

Realizamos controles de la zona que va a ser radiada antes del tratamiento con RT, a la mitad del tratamiento y un mes después de finalizar este. En cada una de las visitas médicas realizamos iconografía y valoramos en cada paciente la aparición clínica de radiodermatitis: eritema, edema, hiperpigmentación, xerosis, induración, dolor, prurito.

RESULTADOS

Casi todos los pacientes realizaron entre 14-20 sesiones de RT, excepto el que tenía Ca pulmón, que realizó 26 sesiones.

Los pacientes tratados con melatonina tópica durante su tratamiento de radioterapia no presentaron signos clínicos de radiodermatitis en ninguna de las visitas. No hubo eritema, edema, xerosis, prurito... Todos referían encontrarse bien y sin molestias. (Figura 1)

Llevamos 5 años aplicando la melatonina tópica en pacientes que van a ser sometidos a RT, pero sólo hemos protocolizado este tratamiento desde que nos ha sido posible formular la melatonina tópica en farmacia de forma accesible a los pacientes, hace dos años y medio. Los pacientes tratados previamente no presentan, años después del tratamiento, ningún signo clínico de radiodermatitis.

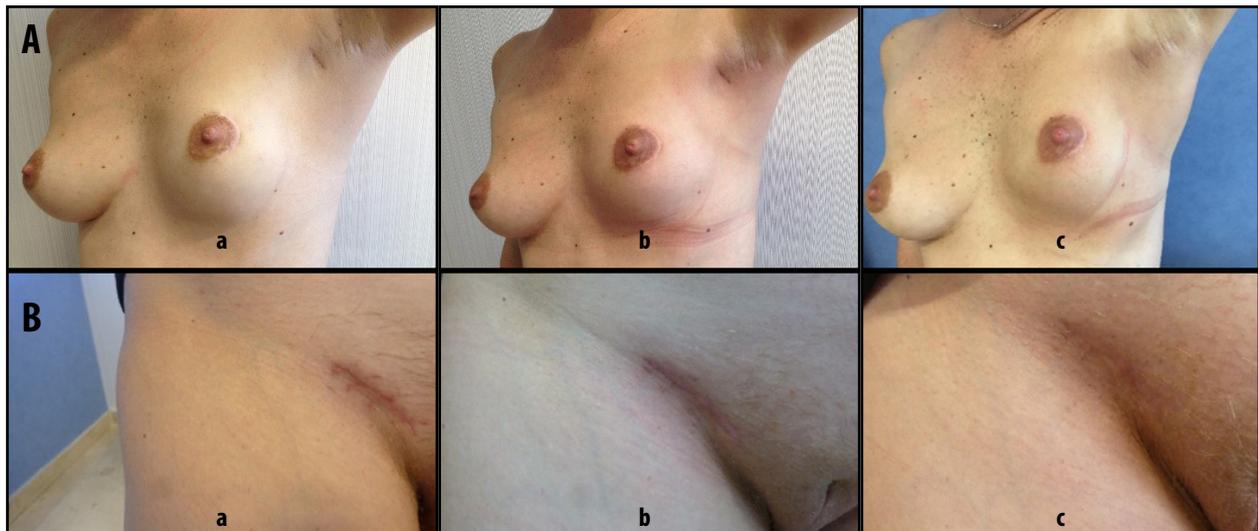


Figura 1. Pacientes tratadas con melatonina tópica en crema al 0,5% durante la RT.

A. **Ca mama:** a. Antes de empezar el tratamiento; b. 15 sesiones de RT; 1 mes después de finalizar el tratamiento con RT (30 sesiones).

B. **Linfoma:** a. Antes de empezar el tratamiento; b. 8 sesiones de RT; c. 1 mes después de finalizar el tratamiento con RT (14 sesiones).

En ninguno de los pacientes tratados hasta la fecha y que aplicaron el tratamiento correctamente, aparecieron síntomas en la zona tratada, excepto una paciente que presentó eritema 5 días después de la última sesión. Este eritema desapareció a los pocos días manteniendo el tratamiento tópico con melatonina y dos meses después la piel estaba normal, sin signos clínicos de radiodermatitis y con buena elasticidad. Otra paciente presentó eritema y alguna vesícula en la zona tratada también 5 días después de terminar el tratamiento, pero ella empezó a usar la melatonina tópica cuando ya llevaba 8 sesiones de RT. Siguió aplicándose la crema con melatonina y los síntomas desaparecieron a los pocos días, de forma que un mes después del tratamiento ya estaba bien. A pesar de haber tenido algunas lesiones debido a la radioterapia, la piel, un mes después de finalizar el tratamiento, se encontraba hidratada y elástica con alguna hipopigmentación donde tuvo las vesículas y levemente pigmentado alrededor. Dos meses después las alteraciones de la pigmentación también habían desaparecido.

Un mes después de finalizar la RT, todos los pacientes que realizaron correctamente el tratamiento con melatonina tópica, tenían la piel normal, elástica y asintomática, sin eritema ni hiperpigmentación (Figura 1 y figura 2).

A día de hoy, no se ha observado ningún tipo de efecto secundario.

Todos los pacientes refieren estar satisfechos con el tratamiento y no recuerdan la radioterapia como un tratamiento traumático.

DISCUSIÓN

La respuesta biológica de la piel expuesta a las radiaciones ionizantes (RI) comienza con la generación de

las especies reactivas del oxígeno (ROS). El desbalance entre la producción y la eliminación de ROS a nivel intracelular a favor de una mayor producción de ROS, se denomina estrés oxidativo, donde el incremento de radicales libres excede la capacidad de mecanismos antioxidantes (21). Este exceso de radicales libres liberados por RI, oxida cualquier macromolécula a su alcance como ADN, lípidos y proteínas (22), produciendo daños y cambios estructurales en la célula que muchas veces son irreversibles (5, 6). También se produce un aumento de apoptosis, inflamación y alteraciones en la función mitocondrial, que aumentan a su vez la formación de radicales libres. Se ha demostrado que las RI afectan también la capacidad proliferativa de las células madre epidérmicas, las cuales juegan un papel importante en la regeneración de la epidermis (23). Todo ello dispara rápidamente una serie de fenómenos genéticos y moleculares desencadenando daños clínicos e histológicos (24) que, en la piel, que conducen a la aparición de una radiodermatitis.

Una de las funciones de la melatonina es la de ser un importante antioxidante y esta función la ejerce tanto de manera directa como indirecta. Debido a su fórmula química la melatonina puede interactuar directamente y de manera eficiente con los radicales libres de oxígeno, de nitrógeno e incluso de NO (25, 26). Los mecanismos de acción antioxidante de la melatonina implican una cascada libre de radicales, mediante la que se forman metabolitos de la degradación de la melatonina como el N¹-acetil-5-metoxikinuramina (AMK) o el N¹-actil-N²-formil-5-metoxikinuramina (AFMK), principales fotoproductos y a su vez, potentes antioxidantes (8, 27). Al contrario de lo que ocurre con otros antioxidantes, como la Vit C o la Vit E, la melatonina no induce reacciones prooxidativas en caso de exceso, ya que sus metabolitos a su vez son antioxidantes (28).

La melatonina también ejerce su función antioxidante de manera indirecta, estimulando los enzimas endógenos antioxidantes (9), incluyendo a la superóxido

dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx), la glutatión reductasa (GRd), la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa e inhibiendo la actividad de la Oxido Nitrico sintasa (NOS).

La melatonina es un compuesto altamente lipofílico por lo que penetra fácilmente a través de las membranas celulares, de forma que le permite proteger eficazmente las estructuras intracelulares como enzimas, proteínas, lípidos, mitocondria y núcleo del daño ocasionado por el estrés oxidativo (29,30)

Existen estudios clínicos que demuestran que la aplicación tópica de melatonina tiene un efecto supresivo del eritema inducido por radiaciones ultravioletas en humanos (18) y que este efecto depende del momento de aplicación (19). En estos estudios se utilizaron preparaciones tópicas de melatonina al 0,5% y otras de 0,1% y 0,05%. El máximo efecto lo ejerció la máxima dosis, pero sólo si se aplica antes de la administración de la UVB (18). La administración oral de 1 gr de melatonina no es capaz de suprimir el eritema, pero sí ocurre con la administración tópica (31). Estos efectos protectores de la melatonina contra el daño producido por radiaciones UV tiene un fuerte soporte experimental en estudios *in vitro* (28,29,32-35). En estos trabajos se ha visto como la viabilidad celular de los fibroblastos irradiados con UV aumenta con la melatonina "by counteracting the formation of polyamine levels" (32) y acumulando malondialdihido mientras disminuye la células apoptóticas (33). También protege del daño UV a los leucocitos, incrementando la supervivencia celular de los mismos cuando se aplica la melatonina antes de la radiación UV (29); y protege a los queratinocitos de la apoptosis celular secundaria a la radiación UV (34).

Los efectos radioprotectores de la melatonina también podrían incluir al daño cutáneo producido por otras radiaciones ionizantes como las de la radioterapia. Las radiaciones ultravioleta son otro tipo de radiaciones ionizantes y en la patogénesis del daño producida por las mismas también interviene la génesis de los radicales libres de forma dosis dependiente (17), al igual que ocurre con la radioterapia. Según Hussein MR et al, el pretratamiento con melatonina protege de los cambios degenerativos celulares cutáneos producidos por rayos X en ratas albinas (36). Otros estudios también han demostrado que la administración de melatonina puede revertir el daño oxidativo en otros tejidos y órganos demostrado con técnicas bioquímicas e histopatológicas. Así, se ha visto que la melatonina puede ser de utilidad como suplemento oral para limitar el daño in pacientes sometidos a radioterapia (37,38). Los mecanismos de acción pueden incluir la inhibición de la peroxidación lipídica que se demuestra en fibroblastos humanos (39) y sus propiedades antioxidantes directas e indirectas estimulando las enzimas antioxidantes en fibroblastos humanos (40).

Otro modelo en el que el estrés oxidativo juega un papel importante es el envejecimiento, fenómeno multisistémico que afecta a diversos órganos y tejidos, incluida la piel, generando en dichos órganos cambios estructurales y funcionales que limitan en muchas ocasiones su capacidad para mantener su fun-

ción. Los mayores marcadores de daño oxidativo en los diferentes órganos son los lipoperóxidos, la oxidación de proteínas, alteraciones del DNA y DNAm y el aumento de la apoptosis. En el envejecimiento cutáneo, nuestro grupo demostró cambios en los parámetros referentes al estrés oxidativo y apoptosis celular estudiados en cultivo de queratinocitos *in vitro* de ratas albinas winstar. Así, la administración de melatonina determina una disminución del contenido celular de lipoperóxidos (LPO), junto con una disminución del contenido celular de nucleosomas, caspas 3, caspasa 8 y un aumento de Bcl2 intracelular. Es decir, el tratamiento oral con melatonina disminuye los parámetros de estrés oxidativo y apoptosis alterados con el envejecimiento (20). Además demostramos que la melatonina era capaz de revertir algunos efectos histológicos del envejecimiento tras el tratamiento crónico con melatonina, observando un aumento significativo del espesor de la epidermis respecto a las ratas no tratadas, así como una disminución del grosor de la hipodermis. El grosor de la dermis no se modifica, pero sí su apariencia, ya que se hace más estructurada y compacta (20)

La melatonina también ha demostrado tener propiedades tumorostáticas en diferentes modelos tumorales como el melanoma y tumores de origen epitelial (11,12). Basándose en las propiedades antirradical libre, y por ende, antimutagénica, se ha probado su papel coadyuvante en el melanoma maligno metastatizante con dosis de 5mg/m²/día hasta 700 mg/m²/día en 40 pacientes. A las 5 semanas se vio en 6 pacientes una remisión parcial y en otros 6 bloqueó la metastatización (enfermedad estable). La toxicidad fue baja y se encontró una relación dosis respuesta (12). En otros estudios se combinó con interleukina-2 (IL-2) porque la melatonina realza la estimulación modulada de la IL-2 en el sistema inmunitario contra la progresión tumoral. Esto se probó en 14 pacientes con melanoma metastático intratable usando melatonina como complemento de IL-2 más naltrexon; la terapia incrementó significativamente el número de linfocitos Th1 y suprimió los Th2, representando el criterio pronostico más favorable en la inmunoterapia anticancer mediada por IL-2 (41,42)

A dosis fisiológicas la melatonina es citostática e inhibe la proliferación de células cancerígenas *in vitro* a través de efectos específicos en el ciclo celular. En concentraciones farmacológicas, la melatonina demuestra actividad citotóxica en células tumorales. En ambas concentraciones, fisiológicas y farmacológicas, la melatonina actúa como agente diferenciador en algunas células tumorales y disminuye su estatus invasivo y metastático mediante alteraciones en adhesiones moleculares y manteniendo una brecha en la comunicación de la unión intercelular (22). En otros tipos de células cancerígenas, la melatonina, sola o en combinación con otros agentes, induce la apoptosis celular (43). La melatonina reduce el crecimiento tumoral en modelos experimentales *in vivo* (44) y la proliferación y las propiedades invasivas de las células tumorales en cultivos (45).

Aunque como hemos visto existen diferentes estudios que demuestran el papel radioprotector de la melatonina debido a sus propiedades antioxidantes (18,19,21,22,36-40) no existe hasta la fecha nada pu-

blicado como posible tratamiento preventivo de la radiodermatitis. Debido a las propiedades antioxidantes de la melatonina el tratamiento tópico con este compuesto es capaz de disminuir significativamente los mecanismos moleculares de inducción de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis producidos en la piel expuesta a radiaciones ionizantes y prevenir de esta manera la radiodermatitis. El mecanismo de acción podría ser el mismo por el que es capaz de suprimir el eritema inducido por otro tipo de radiaciones ionizantes como las ultravioletas y por el que es capaz de proteger otros órganos de los rayos-X (11-19 28,29,31-39). Sin embargo, son necesarios más estudios para demostrarlo.

Para el uso dermatológico es mejor usarla tópicamente que oral, ya que en la administración oral aparece en menores niveles en sangre debido a la degradación que sufre en el primer paso hepático, limitando el acceso a la piel (46,47). La aplicación tópica resuelve este problema. Además, la melatonina puede penetrar en el estrato córneo y construir ahí un depósito debido a su estructura química altamente lipofílica (48). Por lo tanto, la producción endógena intracutánea de melatonina junto con la exógena aplicada tópicamente, proporcionará el mayor sistema de defensa contra las radiaciones UV (8) y podría ayudar en otras patologías que produzcan estrés oxidativo (ej. inflamaciones cutáneas crónicas como la dermatitis atópica) (49). Según nuestra experiencia clínica podemos decir que también protege de las radiaciones ionizantes de la radioterapia, previniendo así la radiodermatitis y que efecto se limita solamente a la protección sobre la piel sin interferir en las acciones terapéuticas profundas de la radioterapia.

La total ausencia de efectos secundarios y que se trata de un compuesto barato hacen, además, muy fácil y accesible su uso.

CONCLUSIONES

Según nuestra experiencia clínica el tratamiento tópico con melatonina al 0,5% previene la aparición de radiodermatitis y sería un tratamiento a tener en cuenta en pacientes que vayan a ser sometidas a RT.

A pesar de que la melatonina es un fármaco autorizado por vía oral tanto por la agencia europea, como por la agencia española del medicamento, se trata de un compuesto bastante desconocido sobre todo en aplicación tópica. Sin embargo su gran efectividad y la ausencia de efectos secundarios, así como su facilidad de uso, deberían llevar a que cada vez más profesionales empiecen a utilizarlo, tanto dermatólogos como oncólogos y radioterapeutas. Los resultados son realmente buenos, de forma que un tratamiento como la RT que puede llegar a ser traumático y doloroso en el contexto de una enfermedad ya de por sí dura, podemos convertirlo en algo muchísimo más llevadero. Además, como las propiedades de la piel se conservan bien a pesar de la RT, los tratamientos reconstructivos posteriores se facilitan muchísimo.

Son necesarios sin embargo, estudios histológicos, moleculares y con más pacientes para apoyar estas conclusiones de manera definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone H, Coleman N, Anscher M, McBride W. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanism. *Lancet Oncol.* 2003; 4:529-536
2. FitzGerald, Bishop M, Tillman G et al. Radiation therapy toxicity to the skin. *Dermatol Clin* 2008;26: 161-172
3. Hymes S, Strom E, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:28-46
4. Garza Salazar DP, Ocampo-Candiani J. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(3):127-133
5. Cadet J, Douki T. Oxidatively Generated Damage to DNA by UVA Radiation in cells and Human Skin. *J Inve Derm.* 2011; 131:1005-1007
6. Ferramola de Sancovich AM, Sancovich HA. Internaciones de las radiaciones electromagnéticas y especies reactivas de oxígeno sobre la piel. *Rev argent. Dermatol.* 2008; 87(2):113-120
7. Cardinali D, Brusco L, Cutrera R. Ritmos biológicos. 2000. in Tresguerres JAF, Aguilar Benitez de Lugo E, Devesa Mújica J and Moreno Esteban B (eds), *Tratado de endocrinología básica clínica*: Madrid, Editorial Síntesis, p 163-89
8. Fisher TW, Sweatman TW, Semak I, Sayre RM, Wortsman J, Slominski A. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free system. *FASEB J* 2006; 20:1564-1556
9. Fisher TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol* 2008; 17:713-730
10. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under de sun. *FASEB J* 2005; 19:176-194
11. Slominski A, Pisarchik, A, Semak I et al. Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J* 2002; 16(8):896-898
12. González R, Sanchez A, Ferguson JA et al. Melatonin Therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res* 1991; 1:237-243
13. Tobias W, Fischer TW, Andrzej, Slominski A, Tobin DJ, Paus R. Melatonin and the hair follicle. Mini Review. *J Pineal Res* 2008;44:1-15.
14. Fischer TW, Trüeb RM, Hänggi G, Innocenti M, Elsner P. Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology.* 2012; 4(4):236-245
15. Rupperecht M, Berg P, Koch HU, Hornstein OP. 24-Hour melatonin concentrations in patients with active atopic eczema and after recovery. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:80-83
16. Mozzanica N, Tadini G, Radaelli A et al. Plasma melatonin levels in psoriasis: *Acta Derm Venereol* 1988; 68:321-326
17. Jurkiewicz BA, GR Buettner. Ultraviolet light-in-

- duced free radical formation in skin: an electron paramagnetic resonance study. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 1-4
18. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response study. *Arch Dermatol Res* 1996;288:522-526
 19. Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). Influence of the application time point. *Dermatol*. 1997;197:248-252
 20. Tresguerres AF. Efecto de tratamientos hormonales crónicos sobre el envejecimiento cutáneo. Tesis doctoral, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid 2006
 21. López A, Aréchiga CF, Bañuelos R, Barbosa OY, Sánchez SH, Lazarova Z. Impacto del estrés oxidativo sobre las lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2012; 10(1):89-99
 22. Shirazi A, Ghobadi G and Ghazi-Khansari M. A radiobiological Review on Melatonin: a novel radioprotector. *J. Radiat. Res.* 2007; 48:2063-2072
 23. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature* 2007; 445 (7130): 83442
 24. Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. *Br J Radiol* 2007; 80 (1):S23-31
 25. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L, Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J Pineal Res* 2003; 20:921-962
 26. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 181-197
 27. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *J Pineal Res* 2007; 42:28-42
 28. Fischer TW, Scholz G, Knöll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocytes more than Vit C and trelox. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15:367-373
 29. Fischer TW, Scholz G, Knöll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species induced by UV irradiation in leukocytes. *J Pineal Res* 2004; 37: 107-112
 30. Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett* 1993; 15:103-116
 31. Lee BJ, Parrott KA, Ayres JW, Sack RL. Preliminary evaluation of transdermal delivery of melatonin in human subjects. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1994; 85:337-346
 32. Lee KS, Lee WS, Suh SI et al. Melatonin reduces UVB induced cell damages and polyamine levels in human skin fibroblasts in cultura. *Exp Mol Med* 2003; 35:263-268
 33. Ryoo YW, Suh SI, Mun KC, Kim BC, Lee KS. The effects of the melatonin on UVB irradiated cultured dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 162-169
 34. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM, Apostolov EO, Basnakian AG, Sweatman TW, et al. Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV-induced apoptosis. *J Pineal Res* 2006; 40:18-26
 35. Fischer TW, Zmijewski MA, Worstman J, Slominski A. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (caspase 9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. *J Pineal Res* 2008; 44:397-407
 36. Hussein MR, Abu-Dief EE, Abd El-Reheem MH, Abd-Elrahman A. Ultrastructural evaluation of the radioprotective effects of melatonin against X-ray-induced skin damage in Albino rats. *Int J Exp Pathol* 2005; 86:45-55
 37. Sener G, Atasoy BM, Ersoy Y, Arbak S, Sengoz M, Yegen BC. Melatonin protects against ionizing radiation-induced oxidative damage in corpus cavernosum and urinary bladder in rats. *J Pineal Res* 2004;37:241-246
 38. Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun V, Komarova SN, Semenova LA, Galkin AA. Evaluation of skin sensitization potential of melatonin and nimesulide by murine local lymph node assay. *Radiat Biol Radioecol* 2004;44:68-71
 39. Kim BC, Shon BS, Ryoo YW, Kim SP, Lee KS. Melatonin reduces X-ray irradiation-induced oxidative damages in cultured human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2001;26:194-200
 40. Kilanczyk E, Bryszewska M. The effect of melatonin on antioxidant enzymes in human diabetic skin fibroblasts. *Cell Mol Biol Lett* 2003;8:333-336
 41. Lissoni P, Malugani F, Malysheva O, et al. Neuroimmunotherapy of untreatable metastatic solid tumors with subcutaneous low-dose interleukin-2, melatonin and naltrexone: modulation of interleukin-2-induced antitumor immunity by blocking the opioid system. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23:341-344
 42. Lissoni P, Vaghi M, Ardizzoia A, et al. A phase II study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (P.I.M.) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha. *In Vivo* 2002;16:93-96
 43. Blask DE, Sauer LA and Dauchy RT. Melatonin as a Chronobiotic/Anticancer Agent: celular, biochemical, and molecular Mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top in Med Chem.* 2002; 2:113-132
 44. Cos S, Mediavilla MD, Fernández R, González-Lamuno D Sánchez-Barcelo EJD. Melatonin induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells *in vitro*. *J Pineal Res* 2002; 32:90-94
 45. Manda K and Bhatia AL. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice. *Biogerontology* 2003;4:133-139
 46. Fischer TW, Elsner P. The antioxidative potential of melatonin in the skin. *Curr Probl Dermatol* 2001;29:165-174
 47. Fischer TW, Elsner P. Melatonin: a hormone,

- drug or cosmeceutical. In: Elsner P, Maibach H eds. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*, Vol 1. Boca Raton: Taylor&Fancis, 2005:413-419
48. Fischer TW, Greif C, Fluhr JW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Percutaneous penetration of topically applied melatonin in a cream and an alcoholic solution. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:190-194
49. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y et al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci* 2003;72:2509-2516

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Tresguerres AC. Prevención de Radiodermatitis. *ANALES RANM [Internet]*. Real Academia Nacional de Medicina de España; 2018 Sep 3; 135(01):13–19.

DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.01.rev02>
