

La Farmacia Hospitalaria ante situaciones de emergencia nuclear

CAJADE-PASCUAL F^{1,2*}, PUENTE-IGLESIAS M^{1,2*}, ZARRA-FERRO I^{1,2}, FERNÁNDEZ-FERREIRO A^{1,2#}, GONZALEZ-BARCIA M^{1,2#}

1 Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (España)

2 Grupo Farmacología Clínica. Instituto Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (España)

* Ambos autores contribuyen como co-autores principales

Ambos autores son de correspondencia

Fecha de recepción: 10/05/2022 - Fecha de aceptación: 11/05/2022

RESUMEN

En el contexto bélico actual y ante la creciente preocupación de la población a un posible evento nuclear, cobra importancia una revisión bibliográfica como la presente en la que se recogen los actuales y potenciales tratamientos que la Farmacia Hospitalaria debería tener disponible tanto para paliar como para prevenir los posibles daños derivados de la radiación. Así, se detallan los seis medicamentos comercializados y cuatro fórmulas magistrales que deberían for-

mar parte de un stock de emergencia en lugares cercanos amenazados por la exposición a radionúclidos de yodo, cesio, talio, galio, polonio, tecnecio y uranio. Por otra parte, se recogen nuevos compuestos naturales que, por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatoria y/o potencial quelante de metales, podrían llegar a utilizarse como radioprotectores en este tipo de eventos, estando la mayoría disponibles como materia prima y siendo por tanto valorable su elaboración como formulación magistral.

Palabras clave: **Radiactividad, radioprotección, formulación magistral, Farmacia Hospitalaria.**

The Hospital Pharmacy in nuclear emergency situations

SUMMARY

In the current war context and given the growing concern of the population in a possible nuclear event, a bibliographic review such as the current one is important, in which the present and potential treatments that the Hospital Pharmacy

should have available both to palliate and to prevent possible damage from radiation. This review includes the 6 marketed drugs and 4 compounding drugs that should form part of an emergency stock in nearby places threatened by exposure to radionuclides of iodine, cesium, tha-

llium, gallium, polonium, technetium and uranium. On the other hand, we describe 9 natural compounds that, due to their antioxidant, anti-inflammatory and/or metal-chelating potential properties, could be used as radioprotectors in this type of event, most of them being available as active pharmaceutical ingredients and their elaboration being therefore valuable as compounded drugs.

Key words: **Radioactivity, radioprotection, compounding, Hospital Pharmacy.**

1. INTRODUCCIÓN

Nunca desde la crisis de los misiles de Cuba en 1962, la humanidad ha estado tan cerca de un conflicto nuclear como en la actualidad con la guerra de Ucrania. El único episodio de guerra nuclear acontecido en la historia de la humanidad ha sido el ataque americano sobre Hiroshima y Nagasaki en 1945¹. En todas las guerras aparece el concepto de "tierra quemada", pero en una confrontación nuclear esto es literal, el entorno queda contaminado por un tiempo prolongado que dependerá de la vida media de los radioisótopos depositados. La desintegración radiactiva de núcleos pesados de uranio o plutonio genera multitud de elementos radiactivos como I¹³¹, Sr⁹⁰, Zr⁹⁵, Mo⁹⁹, Ru¹⁰⁶, Te¹³², Te¹³⁴, Cs¹³⁷, Ba¹⁴⁰, La¹⁴¹ y Ce¹⁴⁴².

La capacidad destructiva de las bombas nucleares es mayoritariamente por impacto mecánico y térmico, existiendo modelos predictivos que permiten estimar el área afectada por el impacto de una bomba nuclear (onda de choque, área afectada térmicamente y zona de radiación)³. La lejanía al punto de impacto es lo único que realmente puede salvar vidas, según los principios ALARA (as low as reasonable achievable)⁴ y lo prioritario, en un supuesto caso de guerra o accidente nuclear, es el soporte vital y la atención médica de las víctimas afectadas⁵. Sin embargo, también es importante la protección frente al daño derivado de la radiactividad en las zonas limítrofes, pudiendo en este caso actuar tanto de manera preventiva como paliativa. Por otra parte, los radioprotectores, a diferencia de los agentes terapéuticos

✉ Anxo Fernández-Ferreiro ♦ Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (Servicio de Farmacia) ♦ Calle a Choupana, s/n ♦ 15706 Santiago de Compostela. A Coruña (España)

✉ anxordes@gmail.com

✉ Miguel Gonzalez-Barcia ♦ Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (Servicio de Farmacia) ♦ Calle a Choupana, s/n ♦ 15706 Santiago de Compostela. A Coruña (España)

✉ miguel.gonzalez.barcia@sergas.es

utilizados para reducir y prevenir la exposición a radionúclidos, actúan aumentando la supervivencia celular o mejorando la repoblación por las células sanas a través de la reducción de radicales libres, la disminución de la respuesta inflamatoria o la atenuación de las vías de señalización de la apoptosis⁶. Históricamente, el primer radioprotector ensayado fue el aminoácido cisteína, durante el desarrollo del Proyecto Manhattan en el que la mayoría de los compuestos con actividad radioprotectora, eran moléculas azufradas con grupos tiólicos como la cisteamina, 2-aminociclohexanotiol o el 2,3 dimercaptopropanosulfonato sódico (Unitiol®). Otros compuestos azufrados como fosforotioatos, tioureas o tiazolinas se han ensayado sobre todo en roedores con éxito como radioprotectores, pero muy pocos han dado el salto a humanos por su toxicidad asociada^{6,7}.

La Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, en colaboración con el Ministerio de Sanidad, ha lanzado recientemente una nueva convocatoria para completar el róster de profesionales sanitarios necesarios para movilizar el Equipo Técnico Español de Ayuda y Respuesta en Emergencias (START, Spanish Technical Aid Response Team)⁸. Entre estos profesionales sanitarios se encuentra el farmacéutico, por ser una figura clave tanto por su conocimiento en la elaboración individualizada del medicamento como en su experiencia en la propuesta y gestión integral farmacoterapéutica de medicamentos utilizados en condiciones especiales. En esta revisión, se recogen las diferentes alternativas terapéuticas, tanto disponibles comercialmente como en formulación magistral. Además, también se presentan potenciales terapias aplicables en un futuro que podrían ser utilizadas como tratamiento preventivo y/o paliativo frente a los potenciales daños causados por exposición a radiaciones. Para ello, se ha llevado a cabo la búsqueda de información inicialmente mediante localización de artículos a través de los términos “nuclear war and pharmacy” y “radioprotectors and pharmacy” en PubMed en un espacio temporal de 20 años. Además se han consultado las recomendaciones de agencias sanitarias como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Food and Drug Administration (FDA) y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), así como libros, comunicados a congresos y las fichas técnicas de los diferentes fármacos recomendados.

2. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS FRENTE A UNA SITUACIÓN DE IRRADIACIÓN

Ante una situación de exposición a compuestos radiactivos, tanto masiva como puntual por un radionúclido concreto, puede recurrirse tanto a fórmulas magistrales elaboradas desde los Servicios de Farmacia u oficinas de farmacia, así como a medicamentos comercializados. A continuación, se recoge la posología, modo de administración y disponibilidad como medicamento comercial o fórmula magistral de diferentes medicamentos empleados como tratamiento de los radionúclidos más frecuentemente hallados en eventos nucleares (figura 1).

2.1 Medidas preventivas recomendadas frente a yodo radiactivo: Entre los principales iones liberados a la atmósfera en los accidentes de Chernobyl y Fukushima se encuentra una variedad de radioisótopos del yodo, siendo el ¹³¹I el de mayor relevancia de exposición⁹. La mayor parte del material radiactivo se libera en forma de gas y aerosoles.

Una vez absorbido en el organismo, la ruta que sigue el yodo radiactivo es la misma que la del yodo estable y se acumula en el tiroides, representando la mayor fuente de emisión de radiación a esta glándula, que es la responsable de la destrucción de los tirocitos y daño al tejido tiroideo¹⁰. Como medida de prevención ante una exposición específica a yodo radiactivo puede recurrirse a fórmulas magistrales. Existen diferentes formulaciones válidas, presentando cada una de ellas ventajas para su empleo en distintos escenarios según las características del paciente:

Yoduro potásico: Una de las sustancias químicas con más evidencia de utilidad ante una exposición por yodo radiactivo es la administración de yodo estable en forma de yoduro potásico (KI)¹¹. El estudio de Wolff y Chaikoff de 1948, demostró que niveles plasmáticos elevados de yoduros obtenidos tras su administración oral, pueden reducir la captación de yoduros radioactivos por el tiroides¹². Por ello, la administración precoz de yoduro potásico, que aporta yodo estable, reduce el riesgo derivado de la radiación por la exposición a yodo radiactivo. La acción del KI es rápida y los efectos beneficiosos pueden apreciarse a los 30 minutos de la ingesta. La administración en pocas horas previas o durante el exposición puede reducir la radiación del tiroides hasta un 95%, si bien retrasar el inicio a las 6 horas reduce esta efectividad al 50%¹³. Debido a que la duración del efecto de KI es temporal, es necesario una administración diaria del yodo estable mientras dure el riesgo de contaminación¹¹.

La FDA tiene aprobada en la actualidad una presentación de yoduro potásico en forma de solución oral a concentración de 65 mg/mL¹⁴. En España no se dispone de ninguna presentación comercial, y tampoco es posible el acceso a las mismas como solicitud de medicamentos en situaciones especiales. La única opción comercial de esta molécula son complementos alimenticios empleados como aporte de yodo durante el embarazo, pero las cantidades de yodo incluidas en los mismos son mínimas (~150-200 mcg habitualmente), y por tanto su utilidad es nula como bloqueante del yodo radiactivo¹⁵. Debido a la imposibilidad de acceso a presentaciones comerciales en España, la única opción disponible sería la elaboración de fórmulas magistrales desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria u oficinas de farmacia. La población diana en la que se debe priorizar la administración son los niños, en los que la exposición a un mismo nivel de radiación representa una dosis recibida entre 8-9 veces superior a la de adultos. En cambio, existe discusión sobre su uso en personas mayores de 60 años o adultos con trastornos cardiovasculares¹¹. Las dosis de yoduro potásico recomendadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) son: 130 mg para adultos de 18-40 años, mujeres embarazadas y en lactancia; 65 mg de yoduro para población entre 3 y 18 años; 32.5 mg para niños de entre 1 mes a 3 años y 16,25 mg para neonatos de hasta 1 mes¹⁶. Teniendo en cuenta las dosis recomendadas, el diseño óptimo serían cápsulas elaboradas en dosis de 65 mg. En general, las cápsulas de KI son bien toleradas. Los principales efectos adversos que pueden aparecer son de tipo gastrointestinal (vómitos, diarreas, dolor epigástrico...) o cutáneo (rash), pero con incidencias muy bajas¹⁷.

Solución de lugol al 5%: Como alternativa a las formas sólidas orales, puede prepararse una solución de lugol al 5% útil para pacientes con problemas de deglución o

Figura 1. Medidas farmacológicas disponibles antes una situación de irradiación

para facilitar la dosificación y administración en niños. La composición de esta fórmula es 5 gramos de yodo, 10 gramos de yoduro potásico y agua estéril hasta 100 mL. Su estabilidad protegido de la luz en envase de vidrio topacio y a temperatura inferior a 30°C es de 3 meses¹⁸. La posología recomendada en caso de exposición a yodo radiactivo es de 16 gotas/día (equivalente a 100 mg de yodo activo) en adultos, incluyendo mujeres embarazadas y madres lactantes; 8 gotas/día (50 mg de yodo activo) en niños de 3-12 años; 4 gotas/día (25 mg de yodo activo) en niños de 1 mes a 3 años; y 2 gotas/día (12,5 mg de yodo activo) para menores de 1 mes. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y repetirse diariamente hasta que el riesgo o la exposición hayan terminado¹⁹.

Perclorato: En el caso de pacientes alérgicos al yodo, la alternativa disponible como protección frente a la captación de yodo radiactivo por el tiroides es el perclorato (ClO_4^-). El perclorato es un anión inorgánico que disminuye el transporte activo del yodo al interior del tiroides debido a su mayor afinidad por el transportador de yoduro. El perclorato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal tras la ingestión y se elimina inalterado en orina. Tiene una vida media de 6-8 horas en humanos²⁰. Actualmente no existe comercializada en España ninguna presentación con este principio activo. La única opción comercial a la que podría accederse es una solución oral de perclorato sódico 300 mg/mL a través del portal de Medicamentos en Situaciones Especiales al tratarse de un medicamento extranjero. En ficha técnica cuenta con la indicación de bloqueo tiroideo en pruebas diagnósticas con yodo radiactivo, por lo que aunque no se recoja la indicación en caso de exposición masiva por un evento nuclear, podría ser una alternativa viable²¹. Desde los servicios de Farmacia puede prepararse una solución de perclorato potásico a concentración de 10 mg/mL como fórmula magistral¹⁹. La preparación de la misma se realiza con 2,5 gramos de perclorato potásico que se llevan hasta 250 mL de volumen final utilizando agua estéril, benzoato de sodio y jarabe simple como excipientes. La estabilidad de la solución conservada en envases de vidrio topacio a Tª ambiente es de 6 meses²². Además de la solución de perclorato potásico, también pueden elaborarse cápsulas según la Farmacopea de Estados Unidos²³. La posología de esta fórmula de perclorato potásico es de 20-40 mL/día para adultos; 20 mL/día para niños de 2-12 años; y 10 mL/día para menores de 2 años^{22,24}.

2.2 Medidas preventivas frente a otros radionúclidos frecuentes:

En un accidente nuclear, además del yodo radiactivo también se liberan otra gran variedad de radioisótopos tóxicos. Los más relevantes son el cesio y talio radiactivo cuyo tratamiento preventivo es el azul de Prusia (hierro III hexacianoferrato), junto con el americio, plutonio, curio, indio e iridio para los que se utiliza como tratamiento el pentaacetato de dietilentriamina (DTPA).

Azul de Prusia: Frente al cesio y talio radiactivo está disponible a nivel comercial una presentación de azul de Prusia (Radiogardase®), en forma de cápsulas de 500 mg. La adquisición se realiza como medicamento extranjero a través de la página de la AEMPS de acceso a medicamentos en situaciones especiales. El azul de Prusia corresponde a la molécula de hierro III hexacianoferrato, la cual es insoluble y no se absorbe a través de la mucosa tras la administración oral. Una vez en el tracto gastrointestinal, un catión monovalente, siendo la afinidad mayor por aquellos de mayor radio iónico (especialmente cesio y en menor medida el talio). Debido a que el cesio en el organismo experimenta circulación enterohepática, la unión del azul de Prusia con el cesio radiactivo en el intestino tras la eliminación por la bilis evita la reabsorción del cesio e interrumpe el ciclo, favoreciendo su eliminación a través de las heces y por tanto disminuyendo el tiempo de exposición a este radionúclido²⁵.

La posología habitual en caso de una exposición aguda a radiactividad es de 6 cápsulas 3 veces al día para adultos y niños mayores de 12 años, 2 cápsulas 3 veces al día para niños de entre 2-12 años. Estas cápsulas deben tragarse enteras, pero en caso de pacientes con problemas de deglución pueden abrirse y mezclar el contenido con alimentos o líquidos²⁵. El tratamiento con azul de Prusia debe iniciarse lo antes posible. En caso de que esto no sea posible, sigue estando recomendada la administración, aunque haya transcurrido cierto tiempo desde la exposición, ya que se sigue considerando eficaz. La duración del tratamiento debe ser de al menos 30 días, aunque depende de factores como la gravedad de la exposición y el juicio del facultativo. Una vez ha disminuido considerablemente la radiactividad interna, puede reducirse la dosis a 1-2 gramos tres veces al día con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal. Los ensayos realizados en humanos han demostrado que la administración diaria de 3 gramos vía oral reduce la semivida biológica del cesio radiactivo desde 110 días hasta 40 días. En el caso del talio, la reducción es de 8 días a unos 3 días²⁶.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico para determinados radionúclidos frecuentes en eventos nucleares

Radionúclido	Medicamento	Posología habitual	Vía	Presentación	Disponibilidad de materia prima	Ref
Yodo	Yoduro potásico	Adultos de 18-40 años, mujeres embarazadas* y en lactancia: 130 mg/día. Niños de entre 3 y 18 años: 65 mg. Niños de entre 1 mes a 3 años: 32,5 mg. Neonatos de hasta 1 mes: 16,25 mg	Oral	Fórmula magistral	Sí	(16,32)
	Perclorato	Adultos: 200-400 mg /día. Niños de 2-12 años: 200 mg/día. Menores de 2 años: 100 mg/día	Oral	Fórmula magistral	Sí	(22,24, 32)
	Solución de Lugol 5%	Adultos, embarazadas y lactantes: 16 gotas/día. 3-12 años: 8 gotas/día. 1 mes a 3 años: 4 gotas/día . Menores de 1 mes: 2 gotas/día	Oral	Fórmula magistral	Sí	(19,32)
Americio Cobalto Indio Iridio Plutonio	DTPA-Ca	Adultos: 1 gramo/día. Niños menores de 12 años: 14 mg/kg/día**	IV	Comercial (ME)	No	(32-35)
Cesio Talio	Azul de Prusia	1-3 g tres veces al día	Oral	Comercial (ME)	No	(32,36, 37)
Galio	Penicilamina	Adultos: 1-3 cápsulas, 250 mg, tres veces al día	Oral	Comercial	No	(32,38)
Polonio	Dimercaprol	Adultos: 2-3 mg/kg cada 4 h. La primera inyección está limitada a 50 mg	IM	Comercial	No	(32,33)
Tecnecio	Perclorato potásico	Adultos: 200-400 mg. La dosis máxima no debe exceder 1 g	Oral	Fórmula magistral	Sí	(32,39)
Uranio	Bicarbonato sódico	La necesaria para alcalinizar la orina hasta un pH 8-9	IV	Comercial	Sí	(32,40)

*La recomendación para la dosificación del yoduro potásico en caso de embarazadas y mujeres en lactancia puede oscilar entre los 65-130 mg.

**La posología recogida en la tabla hace referencia a las recomendaciones de los CDC, mientras que la ficha técnica no recoge su empleo en niños.

En el ámbito experimental, también se ha probado una técnica in vitro de depuración extracorpórea que ha arrojado resultados prometedores en el aclaramiento de cesio radiactivo (^{137}Cs) del organismo mediante columnas de hemoperfusión recubiertas con azul de Prusia²⁷.

Pentaacetato de dietiltriamina (DTPA): El DTPA puede encontrarse en forma de dos sales distintas, una sal cálcica (Ca-DTPA) y otra de zinc (Zn-DTPA), estando aprobadas para esta indicación desde el 2004 por la FDA²⁸. El DTPA, mediante el intercambio del ión divalente asociado (calcio o zinc), forma quelatos estables con los iones metálicos de americio, plutonio, curio, indio e iridio, por los que presenta mayor capacidad de unión. Posteriormente, estos quelatos son excretados a la orina a través de la filtración glomerular. La eliminación de estos metales no es completa, pero la disminución de sus niveles ayuda a reducir los efectos secundarios de su radiactividad^{29,30}. La eficacia de la sal

cálcica es mayor que la del Zn-DTPA cuando la administración ocurre dentro del primer día tras el inicio de la contaminación interna, por lo que la recomendación en las primeras 24 horas es el empleo de Ca-DTPA. Tras las primeras 24 horas, la eficacia de ambas formas es similar³¹. Transcurridas las 24 horas, de necesitar tratamiento adicional, se recomienda que los adultos reciban el Zn-DTPA. Si no hay disponible Zn-DTPA, los pacientes podrían recibir el Ca-DTPA, pero debido a que compleja elementos minerales necesarios para el organismo, en tratamientos prolongados debe administrarse concomitante suplementos minerales y vitamínicos con zinc^{28,31}.

Actualmente la sal cálcica está como medicamento extranjero a través de la página de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS²⁹. La presentación es una ampolla de 1000 mg en 5 mL, cuya ficha técnica recoge la posología aprobada, sin embargo, las recomendaciones po-

sológicas del CDC varían ligeramente siendo para los adultos 1 ampolla/día y para niños <12 años 14 mg/kg/día. Las mujeres lactantes que se hayan contaminado internamente con plutonio, americio o curio pueden tratarse con el Ca-DTPA o el Zn-DTPA³¹.

La administración del Ca-DTPA puede ser vía intravenosa directa en un bolo de 3-4 minutos, o mediante una perfusión intravenosa intermitente tras dilución en 100-250 mL de suero glucosado al 5%, Ringer lactato o suero salino fisiológico²⁹. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos...), calambres musculares, o fiebre.

En la tabla 1, se recogen de manera resumida la información previamente descrita para los medicamentos actualmente disponibles para la prevención de los posibles daños causados por los radioisótopos que más frecuentemente se podrían encontrar en un evento nuclear. Además, en la misma, también se recogen otros medicamentos que podrían usarse ante otros elementos radiactivos menos frecuentes³².

3. RADIOPROTECTORES

Los radioprotectores son sustancias capaces de reducir los efectos secundarios de las radiaciones, pudiendo utilizarse tanto como agentes preventivos como de tratamiento⁵. Cada vez se descubren más agentes con potencial radioprotector, sin embargo, la mayoría de las sustancias con capacidad radioprotectora, aún están en estudio y cuentan con pocos ensayos que respalden su eficacia (figura 2). Actualmente el único radioprotector aprobado por la FDA es la amifostina, estando indicado en la protección contra la xerostomía inducida por radiación ionizante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{41,42}.

3.1 Compuestos naturales: Una consideración importante para los radioprotectores utilizados como profilácticos en situaciones de emergencia, es si se pueden tomar de forma segura en dosis repetidas. Este requisito se debe a la incertidumbre de cuándo tendrá lugar la exposición. Por este motivo, este grupo de compuestos presentan una ventaja importante, y es su menor toxicidad⁵.

Flavonoides y antioxidantes: Los flavonoides son los compuestos más ampliamente estudiados debido a su acción antioxidante, antiinflamatoria y a su potencial quelante de metales⁴³. Algunos de estos compuestos, como la curcumina, han sido estudiados en humanos con resultados prometedores⁴⁴. Otro grupo de interés, son los antioxidantes naturales como el selenio y la coenzima Q10, los cuales también tienen un potencial efecto radioprotector respaldado en ensayos en humanos^{43,45}. Se ha observado que la administración combinada de antioxidantes puede tener un efecto sinérgico, así un estudio en niños expuestos al área contaminada de Chernobyl mostró que la administración combinada de tocoferol y ácido lipoico es más eficaz en comparación con la administración de cada uno de los agentes por separado^{46,47}. En la tabla 2 se indican los flavonoides y antioxidantes con estudios en humanos.

Alginato: El poder radioprotector del alginato reside en su capacidad de disminuir la absorción y promover la excreción de Cs y Sr. En un estudio preclínicos, se administraron soluciones de diferentes concentraciones de alginato cálcico (ALA Ca) y alginato sódico (ALA Na) y se midieron las concentraciones plasmáticas de Cs y Sr a los 7 y 14 días. ALA Ca disminuyó los niveles de Sr y Cs, mientras que ALA Na solo tuvo un efecto notorio sobre los niveles de Sr. La Agencia Internacional de Energía Atómica (OIEA) ha recomendado 4 g de ALA Na al día para el tratamiento de pacientes expuestos a grandes cantidades de Sr radiactivo⁴⁸.

Fucus vesiculosus: El fucoidan es un polisacárido sulfatado purificado de algas pardas que incluye Fucus Vesiculosus y Laminaria Japónica. Posee propiedades antioxidantes y eliminadoras de radicales libres. Además, presenta un alto contenido en yodo. Hay varios estudios que respaldan la capacidad radioprotectora del fucoidan, en uno de ellos se observó que el día 28 post radiación, en el grupo tratado con fucoidan la hipoplasia medular era significativamente menor⁴⁹. Otro ensayo demostró que el fucoidan aumentaba la viabilidad de las células de la médula ósea gracias a un mecanismo de acción basado en la inhibición de la apoptosis (aumento de la expresión de Bcl-2) y la movilización de progenitores hematopoyéticos cuando se administraba una dosis de 50 µg/ml durante 24 horas y posteriormente tenía lugar la exposición⁵⁰.

Figura 2. Radioprotectores naturales y sintéticos más estudiados. Únicamente las sustancias flavonoides y antioxidantes cuentan con estudios en humanos

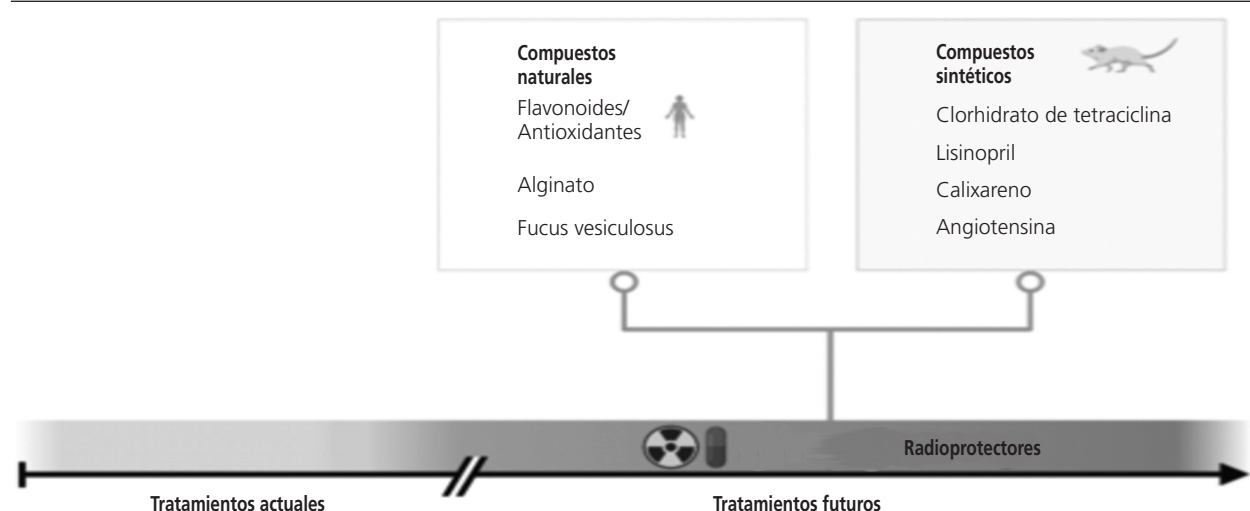


Tabla 2. Compuestos naturales y sintéticos con potencial radioprotector. RUESA* Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas⁷⁸

Compuestos naturales					
Agente	Mecanismo de acción	Estudio	Dosis	RUESA*	Ref
Curcumina	Antiinflamatorio (disminuye NF-B). Eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NO)	La administración de curcumina protegió a pacientes con cáncer de mama de la dermatitis inducida por la radiación	6 g/día. No se ha encontrado toxicidad a ninguna dosis	Sí	(44,56, 57)
Melatonina	Estimula enzimas antioxidantes. El derivado N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AMFK) elimina ROS. Inhibición de la respuesta inflamatoria (COX 2, iNOS)	Aumento de la supervivencia en el tratamiento de 30 pacientes con glioblastoma sometidos a radioterapia. Reducción de hasta un 90% de la dermatitis en pacientes con cáncer de mama sometidos a radioterapia	20 mg/día. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(58-62)
Diglicósido de secosolaricresinol (SDG)	Reduce radicales libres. Inhibe apoptosis mediante cambios en miRNAs. Inhibición de la inflamación (NLRP3)	La administración durante 3 semanas de semillas de lino (10% p/p) previa a la radiación torácica alivió la inflamación y redujo la fibrosis. La administración de semillas de lino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico mejoró la neumonitis inducida por la radiación	Sin toxicidad hasta 3 g/kg	No	(63-68)
Selenio	Sinergia con antioxidantes naturales como vit. C y E. Forma parte de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa. Eliminación de ROS	A 39 pacientes sometidos a radioterapia para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello se les administró selenito de sodio a una dosis de 1 mg/día para pacientes sometidos a radioquimioterapia y 0,5 mg/día para pacientes con radioterapia. El tratamiento con selenio redujo la xerostomía y la mucositis con resultados iguales a la amifostina, pero no mejoró la ageusia ni la disfagia	1 mg/día	Sí	(43,45, 69)
Beta caroteno	Reducción de ROS mediante supresión de iNOS y COX 2. Regulación a la baja de mediadores inflamatorios (NF-B). Estimulación de superóxido dismutasa (SOD)	Con la administración de beta caroteno durante 3 meses a 709 niños expuestos a la radiación de Chernóbil se observó una reducción de los marcadores de oxidación	40 mg/día. Dosis muy altas pueden actuar como prooxidante	Sí	(46, 70-72)
Coenzima Q10	Antioxidante. Estimula SOD y catalasa	Mejoría de la neumonitis en pacientes con cáncer de pulmón tras su administración durante 6 meses después de la radioterapia	10-100 mg/kg. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(43,73, 74)
Ácido lipoico	Eliminación de ROS. Reciclaje de eliminadores de ROS como ácido ascórbico, tocoferol y glutatión. Inhibición NF-B. Reduce acetilación de p65 regulando a la baja mediadores fibróticos	La administración de 400 mg de ácido lipoico durante 28 días a niños expuestos a la radiación de Chernóbil redujo los marcadores de estrés oxidativo	400 mg/día. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(47, 75-77)
Alginato	Disminuye la absorción y promueve la excreción de Cs y Sr	La administración de alginato cálcico a ratas disminuyó los niveles de Sr y Cs en sangre	4 g	Sí	(48)
Fucus vesiculosus	Antioxidante	En ensayos en ratones, se observó que la administración de Flucoidan disminuía la hipoplasia medular y aumentaba los días de supervivencia	1-100 mg/Kg	No	(49,50)
Compuestos sintéticos					
Agente	Mecanismo de acción	Estudio	Dosis	Presentación comercial	Ref
Clorhidrato de tetraciclina	Disminuye radicales libres	La administración de tetraciclina a ratones de forma previa y posterior a la radiación aumentó la supervivencia. Además, redujo el potencial de membrana mitocondrial, peroxidación de lípidos y protegió el ADN y proteína BSA de los radicales libres	150 mg/kg	Sí	(51)
Lisinopril	Reduce las secuelas pulmonares y renales del síndrome de irradiación masiva	En un estudio en el que se administró lisinopril post-radiación, se observó que a los 114 días tras la radiación, el 88% de las ratas tratadas seguían vivas, mientras que las no tratadas tuvieron que ser sacrificadas. En otro estudio se administró lisinopril junto con una dosis subcutánea única del combo PEG-HGF (estimulador de neutrófilos, glóbulos blancos y plaquetas) 24 h después de la irradiación y se observó una mejor supervivencia en comparación con la administración única de lisinopril	40-60 mg	Sí	(53,54)
Calixareno	Quelante de uranio	La aplicación temprana de nanoemulsiones de calixareno sobre piel de rata excoxiada contaminada permitió disminuir el contenido de uranio	Nanoemulsión de concentración 4 mg/g	No	(52)
Angiotensina	La angiotensina II participa en la proliferación y diferenciación de CD34+ a través del receptor AT1	La administración de angiotensina post-radiación durante 30 días aumentó la supervivencia y el número de progenitores hematopoyéticos	100 µg/kg/día	No	(55)

3.2 Compuestos sintéticos: En este grupo se incluye un número más reducido de agentes con un mecanismo de acción muy variado. En la tabla 2, se recogen los compuestos sintéticos más estudiados, su dosis y disponibilidad como materia prima de cara a su utilización potencial como formulación magistral en caso de necesidad.

Clorhidrato de tetraciclina: La administración de tetraciclina a ratones de forma previa a una radiación de 8 Gy, proporcionó una supervivencia del 87,5%, mientras que cuando la administración se retrasaba 24 horas tras la radiación, se reducía la supervivencia al 35%. Se observó que la inyección intraperitoneal de clorhidrato de tetraciclina previamente a la radiación disminuyó los radicales libres, lo que se tradujo en una disminución del potencial de membrana mitocondrial y peroxidación lipídica a nivel cerebral⁵¹.

Calixareno: Se ha mostrado su utilidad radioprotectora al compararse el uranio absorbido a través de la piel, cuando se descontaminaba con una microemulsión cargada con calixareno frente a agua jabonosa⁵². La aplicación temprana de las nanoemulsiones de calixareno sobre piel de rata excoriada contaminada permitió disminuir el contenido de uranio en alrededor de un 85% en fémures, 95% en riñones y 93% en orina. Además, se observó que el agua jabonosa favorece la difusión transcutánea del uranio en ausencia del estrato córneo⁵².

Lisinopril: En un estudio en el que se administró lisinopril después de 114 días tras la radiación, el 88% de las ratas tratadas seguían vivas, mientras que las no tratadas tuvieron que ser sacrificadas⁵³. Además, otro estudio evaluó la eficacia del lisinopril administrado con estimuladores de colonias. Se administró una dosis subcutánea única de PEG-HGF (estimulador de neutrófilos, glóbulos blancos y plaquetas) 24 horas después de la irradiación seguida de lisinopril (60 mg/L en ratones o 40 mg/L en ratas) en el agua de bebida a partir del día 7 después de la radiación y se continuó la administración durante toda la duración del estudio. La combinación mejoró la supervivencia a los 150 días hasta el 100% en comparación con el lisinopril solo⁵⁴.

Angiotensina: En un estudio realizado en ratas se administró 100 µg/kg/día de angiotensina mediante inyección subcutánea a las 48 h post radiación y desde este instante hasta el día 30. Posteriormente se realizó la necropsia en la cual se extrajo médula ósea para evaluar los progenitores hematopoyéticos. Se obtuvieron datos que reflejaron una mayor supervivencia (del 60% a más del 90%), además, la administración de angiotensina aumentó los progenitores hematopoyéticos en más de tres veces⁵⁵.

CONCLUSIONES

Ante un evento que suponga una exposición masiva a radiactividad, el soporte vital y la distancia respecto al punto de impacto es lo prioritario. Sin embargo, el papel de la Farmacia Hospitalaria desempeña un importante papel en dos aspectos claves para protegerse ante la radiación: por un lado, al encargarse de la gestión integral farmacoterapéutica de medicamentos comerciales utilizados en condiciones especiales, y por otro en la elaboración de medicamentos individualizados como fórmulas magistrales. En la presente revisión se presentan los tratamientos preventivos y/o paliativos frente a las exposiciones radioactivas procedentes de los radionuclidos de yodo, cesio, talio, galio, polonio, tecnecio o uranio, estando actualmente disponibles para su tratamiento 6 medicamentos comercializados y 4 fórmulas

magistrales que deberían formar parte de un stock de emergencia en lugares cercanos amenazados por la exposición radioactiva. Por otra parte, existen 9 compuestos naturales que por sus propiedades antioxidante, antiinflamatoria y/o potencial quelante de metales podrían utilizarse como radioprotectores en este tipo de eventos, estando la mayoría disponibles registrados como materia prima y siendo por tanto valorable su elaboración como formulación magistral.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Axencia Galega Innovación (Grupos de Crecimiento Potencial IN607B2020/11). Fernández-Ferreiro A agradece al Instituto de Salud Carlos III la financiación del contrato JR18/00014.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Diario de Hiroshima. Hachiya, Michihiko 978-84-7506-723-0 [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.todostuslibros.com/libros/diario-de-hiroshima_978-84-7506-723-0.
- Remington. Nociones fundamentales de radioisótopos de uso médico. 14a Ed. Vol. 1. 529-552 p.
- What would happen if a nuclear bomb went off in your backyard? [Internet]. Outrider. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://outrider.org/nuclear-weapons/interactive/bomb-blast>.
- Andresz S, Morgan J, Croüail P, Vermeersch F. Conclusions and recommendations from the 17th Workshop of the European ALARA Network «ALARA in emergency exposure situations». J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot. marzo de 2018;38(1):434-9.
- Walker RI. Requirements of radioprotectors for military and emergency needs. Pharmacol Ther. 1988;39(1-3):13-20.
- Ruibal Morell Á. La biología en la medicina nuclear e imagen molecular oncológica [Internet]. GE Healthcare; 2019 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/23807>.
- Enciclopedia de tecnología química. Kirk-Othmer. Limusa. 1998. ISBN: 986-18-5576-0.
- Ministerio de Sanidad - Profesionales - Equipo START [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/EquipoSTART/home.htm>.
- Steinhaus G, Brandl A, Johnson TE. Comparison of the Chernobyl and Fukushima nuclear accidents: a review of the environmental impacts. Sci Total Environ. 1 de febrero de 2014;470-471:800-17.
- Sources, effects and risks of ionizing radiation, UNSCEAR 2013 Report, Volume II: Scientific Annex B - Effects of radiation exposure of children (PDF). United Nations; 2014.
- Agopiantz M, Elhanbali O, Demore B, Cuny T, Demarquet L, Ndiaye C, et al. Thyroid side effects prophylaxis in front of nuclear power plant accidents. Ann Endocrinol. 2016;77(1):1-6.
- Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. Endocrinology. septiembre de 1948;43(3):174-9.
- Schlumberger M, Le Guen B. [Nuclear-power-plant accidents: thyroid cancer incidence and radiation-related health effects from the Chernobyl accident]. Med Sci MS. septiembre de 2012;28(8-9):746-56.
- Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206211>.
- Tiroides, radioactividad y yodo: qué debes saber [Internet]. 2022 [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/curiosidades/tiroides-radioactividad-y-yodo-que-debes-saber>.
- Yoduro de potasio (KI) CDC [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/ki.htm>.
- Zanonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by 131I from radioactive fallout. Health Phys. junio de 2000;78(6):660-7.
- Formulario Nacional. Monografía: Lugol solución fuerte. En 2007. p. 411-4.
- Fernández Ferreiro A, González Barcia M, Concheiro Nine ME. Papel de la formulación magistral en la prevención del cáncer de tiroides en personas ex-

- puestas a radiactividad. 56o Congreso SEFH. Santiago de Compostela. 2011.
20. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2010;24(1):133-41.
21. Ficha Técnica Irenat 300 mg/ml, gotas orales. 2011.
22. Milap C, Nahata, Vinita B. Pai. Potassium Perchlorate. En: *Pediatric Drug Formulations*. 6a. Harvey Withney Books Company; 2011.
23. United States Pharmacopeial Convention, Committee of Revision. *The United States Pharmacopeia ; The National Formulary*. Vol. 2. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention; 2017. 3600 p.
24. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):89-105.
25. Ficha técnica Radiogardase®. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). 2008.
26. Azul de Prusia | CDC [Internet]. 2020 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/prussianblue.htm>.
27. Verzijl JM, Wierckx FC, van Dijk A, Glerum JH. In vitro binding of radiocesium to Prussian Blue coated strips and Prussian Blue containing hemoperfusion columns as a potential tool for the treatment of persons internally contaminated with radiocesium. *Artif Organs.* enero de 1995;19(1):86-93.
28. Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves drugs to treat internal contamination from radioactive elements. FDA [Internet]. 11 de marzo de 2018 [citado 25 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/fda-approves-drugs-treat-internal-contamination-radioactive-elements>.
29. Ficha Técnica Ditripentat-Heyl (DTPA). Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. 2015.
30. Food and Drug Administration. Ficha Técnica Ca-DTPA. 2013.
31. DTPA (pentaacetato de dietilentriamina) | CDC [Internet]. 2020 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/dtpa.htm>.
32. International Atomic Energy Agency. Medical management of radiation injuries. Safety reports series. No 101. 2020.
33. Medical management of persons internally contaminated with radionuclides in a nuclear or radiological emergency [Internet]. IAEA; 2019 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.iaea.org/publications/12230/medical-management-of-persons-internally-contaminated-with-radionuclides-in-a-nuclear-or-radiological-emergency>.
34. Report No. 156 – Development of a biokinetic model for radionuclide-contaminated wounds for their assessment, dosimetry and treatment (2006) - NCRP | Bethesda, MD [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-156-development-of-a-biokinetic-model-for-radionuclide-contaminated-wounds-for-their-assessment-dosimetry-and-treatment-2006/>.
35. Report No. 161 II – Management of persons contaminated with radionuclides: scientific and technical bases (2008) - NCRP | Bethesda, MD [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-161-ii-management-of-persons-contaminated-with-radionuclides-scientific-and-technical-bases/>.
36. Lipsztein JL, Bertelli L, Oliveira CA, Dantas BM. Studies of Cs retention in the human body related to body parameters and Prussian blue administration. *Health Phys.* enero de 1991;60(1):57-61.
37. Farina R, Brandão-Mello CE, Oliveira AR. Medical aspects of 137Cs decorporation: the Goiânia radiological accident. *Health Phys.* enero de 1991;60(1):63-6.
38. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Medical management of radiological casualties. *Military Medical Operations*. 2010.
39. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for toxic substances and disease registry. Toxicological profile for perchlorates. 2008;299.
40. Army Techniques Publication. Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties. 2014.
41. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol.* junio de 2003;4(6):378-81.
42. Ficha técnica Ethyol® Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). 2017.
43. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, et al. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters. *Curr Mol Pharmacol.* 2018;11(4):285-304.
44. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res.* julio de 2013;180(1):34-43.
45. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mücke R, et al. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. Results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res.* 1 de mayo de 2010;30(5):1829-32.
46. Effect of natural beta-carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9840488/>.
47. Korkina LG, Afanas'ef IB, Diplock AT. Antioxidant therapy in children affected by irradiation from the Chernobyl nuclear accident. *Biochem Soc Trans.* agosto de 1993;21 (Pt 3)(3):314S.
48. Alginate enhances excretion and reduces absorption of strontium and cesium in rats - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318531/>.
49. Byon YY, Kim MH, Yoo ES, Hwang KK, Jee Y, Shin T, et al. Radioprotective effects of fucoidan on bone marrow cells: improvement of the cell survival and immunoreactivity. *J Vet Sci.* diciembre de 2008;9(4):359-65.
50. Protective effects of fucoidan against -radiation-induced damage of blood cells - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544730/>.
51. Tetracycline hydrochloride: A potential clinical drug for radioprotection - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763761/>.
52. Grivès S, Phan G, Bouvier-Capely C, Suhard D, Ribière F, Agarde M, et al. Compared in vivo efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium. *Chem Biol Interact.* 1 de abril de 2017;267:33-9.
53. Delayed effects of acute radiation exposure (deare) in juvenile and old rats: mitigation by lisinopril - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624354/>.
54. Taliaferro LP, Cassatt DR, Horta ZP, Satyamitra MM. Meeting report: a polypharmacy approach to mitigate acute radiation syndrome. *Radiat res.* 1 de octubre de 2021;196(4):436-46.
55. Rodgers KE, Espinoza T, Roda N, Meeks CJ, Hill C, Louie SG, et al. Accelerated hematopoietic recovery with angiotensin-(1-7) after total body radiation. *Int J Radiat Biol.* junio de 2012;88(6):466-76.
56. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* septiembre de 2015;83:111-24.
57. Eight weeks of a high dose of curcumin supplementation may attenuate performance decrements following muscle-damaging exercise - PMC [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683062/>.
58. Bhatia AL, Manda K. Study on pre-treatment of melatonin against radiation-induced oxidative stress in mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* septiembre de 2004;18(1):13-20.
59. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martín V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* enero de 2004;36(1):1-9.
60. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* octubre de 2016;61(3):253-78.
61. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, Barni S, Tancini G, Fossati V, et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology.* febrero de 1996;53(1):43-6.
62. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase II, prospective, double-blind randomized trial. *Isr med assoc J IMAJ.* abril de 2016;18(3-4):188-92.
63. Prasad, K. Antioxidant activity of secoisolaricresinol diglucoside-derived metabolites, secoisolaricresinol, enterodiol, and enterolactone. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* octubre de 2000;9(4):220-5.
64. Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolaricresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem.* diciembre de 1999;202(1-2):91-100.
65. Gamma-irradiation produces active chlorine species (ACS) in physiological solutions: Secoisolaricresinol diglucoside (SDG) scavenges ACS - A novel mechanism of DNA radioprotection - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261092/>.
66. Christofidou-Solomidou M, Pietrofesa R, Arguiri E, McAlexander MA, Witwer KW. Dietary flaxseed modulates the miRNA profile in irradiated and non-irradiated murine lungs: a novel mechanism of tissue radioprotection by flaxseed. *Cancer Biol Ther.* julio de 2014;15(7):930-7.
67. Beran AT, Turowski J, Mick R, Cengel K, Farnese N, Basel-Brown L, et al.

- Dietary flaxseed in non-small cell lung cancer patients receiving chemoradiation. *J Pulm Respir Med.* 30 de agosto de 2013;3(4):154.
68. Dietary flaxseed prevents radiation-induced oxidative lung damage, inflammation and fibrosis in a mouse model of thoracic radiation injury - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981722/>.
69. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 9 de febrero de 1973;179(4073):588-90.
70. Paiva SA, Russell RM. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr.* octubre de 1999;18(5):426-33.
71. Bai SK, Lee SJ, Na HJ, Ha KS, Han JA, Lee H, et al. beta-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF-kappaB activation. *Exp Mol Med.* 31 de agosto de 2005;37(4):323-34.
72. Palozza P. Can beta-carotene regulate cell growth by a redox mechanism? An answer from cultured cells. *Biochim Biophys Acta.* 30 de mayo de 2005;1740(2):215-21.
73. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol.* septiembre de 2007;37(1):31-7.
74. Modi K, Santani DD, Goyal RK, Bhatt PA. Effect of coenzyme Q10 on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res.* enero de 2006;109(1):25-34.
75. Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* noviembre de 1999;27(9-10):1114-21.
76. Jeong BK, Song JH, Jeong H, Choi HS, Jung JH, Hahm JR, et al. Effect of alpha-lipoic acid on radiation-induced small intestine injury in mice. *Oncotarget.* 22 de marzo de 2016;7(12):15105-17.
77. Ryu SH, Park EY, Kwak S, Heo SH, Ryu JW, Park J hong, et al. Protective effect of -lipoic acid against radiation-induced fibrosis in mice. *Oncotarget.* 20 de enero de 2016;7(13):15554-65.
78. Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/distribucion-de-medicamentos/principios-activos-fabricacion-importacion-distribucion/ruesa/?lang=gl>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.