

# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACEUTICAS



**“EVALUACION CLINICA DE UN EXTRACTO DE MATICO EN EL  
TRATAMIENTO DE ERITRODISESTESIA PALMAR PLANTAR  
SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y EN LA PROFILAXIS DE  
RADIOEPITELITIS EN PACIENTES SOMETIDOS A  
RADIOTERAPIA”**

Tesis presentada a la Universidad de Chile  
para optar al grado de Doctor en Ciencias Farmacéuticas por:

**Betzabé Rubio Lara**

Director de Tesis

Dra. Maria Nella Gai

SANTIAGO- CHILE  
2011

**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**INFORME DE APROBACIÓN**  
**TESIS DE DOCTORADO**

Se informa a la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato:

**BETZABÉ RUBIO LARA**

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Farmacología, en el examen de defensa de Tesis rendido el día \_\_\_\_\_

**Directores de Tesis:**

Dra. Maria Nella Gai H.

\_\_\_\_\_

Comisión Informante de Tesis:

Dr. Jorge Chávez A. (Presidente)

\_\_\_\_\_

Dr. Ernesto González A.

\_\_\_\_\_

Dr. Juan Honeyman M.

\_\_\_\_\_

Dr. Guillermo González M

\_\_\_\_\_

**A ti Dios Padre Creador  
Dios Hijo Redentor  
Dios Espíritu Santo Consolador**

**A mi esposo, hijas y nieto  
Quienes me han demostrado  
Que el Amor es más Fuerte**



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi esposo por todo el amor, paciencia y tiempo regalado.

A mis hijas por su apoyo y comprensión.

Al doctor Jorge Gallardo Escobar por compartir sus conocimientos y pacientes.

A mis pacientes que con su confianza, inquietudes y problemas me motivan para mantenerme actualizada e innovar.

A Nadine, Edda y Olosmira por compartir los resultados de su trabajo.

A Don Luis Rodríguez por su disponibilidad y paciencia.

A todos los que me han debido soportar hasta ahora y especialmente a los que me seguirán soportando.

## TABLA DE CONTENIDOS

I.	Resumen	i
II.	Introducción	1
III.	Investigación Propuesta	18
	1. Seguimiento terapéutico en pacientes sometidos a terapias antineoplásicas.	18
	2. Hipótesis.	20
	3. Objetivos generales.	21
	4. Objetivos específicos.	21
IV.	Diseño experimental y resultados esperados.	22
	1. Estudio Clínico 1.	22
	a. Diseño.	22
	b. Lugar de realización.	22
	c. Población en estudio.	22
	d. Criterios de inclusión.	22
	e. Criterios de exclusión.	23
	f. Ingreso de pacientes.	23
	g. Tratamiento propuesto.	23
	h. Formulación del producto a usar.	23
	i. Forma de administración.	24
	j. Ingreso de pacientes al estudio.	24
	k. Evaluación y asignación de tratamiento.	24
	a. Efecto no deseado por paciente.	25
	b. Efecto no deseado por paciente y por número de ciclos.	26
	c. Efecto no deseado por número de ciclos	26
	l. Retiro del estudio.	26
	m. Ruptura del ciego.	27
	2. Estudio Clínico 2.	27
	a. Diseño.	27
	b. Lugar de realización.	27
	c. Población en estudio.	27
	d. Criterios de inclusión.	27
	e. Criterios de exclusión.	28
	f. Ingreso de pacientes.	28
	g. Tratamiento propuesto.	29
	h. Preparación del producto a investigar.	29
	i. Forma de administración.	29

j.	Evaluación.	30
V.	Resultados	31
1.	Estudio clínico 1 tratamiento de la Eritrodisestesia Palmar plantar	31
2.	Estudio clínico 2 Radioepitelitis	49
VI.	Discusión de resultados.	57
VII.	Conclusiones.	64
VIII.	Bibliografía.	66
IX.	Anexos.	77

## I.- RESUMEN.

Para el tratamiento del cáncer, segunda causa de muerte en Chile, se utiliza cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, terapias biológicas o combinaciones de éstas. Un paciente puede ser sometido a una o varias terapias. De estas terapias, la radioterapia, la quimioterapia y recientemente las terapias dirigidas o biológicas producen en el paciente una serie de efectos no deseados, algunos de los cuales aún no han sido resueltos.

Una de las toxicidades provocada por los quimioterápicos es la eritrodisestesia palmar plantar (EPP) que disminuye la calidad de vida del paciente y pone en riesgo la continuidad de la terapia. Para disminuir este síntoma se utilizan corticoides y vitamina B6, pero no hay reportes de su eficacia y si no se logra su control, se hace necesario retrasar la terapia, disminuir la dosis de quimioterápicos o cambiar el esquema de terapia, poniendo en riesgo el éxito del tratamiento.

La radioterapia por otro lado, puede afectar a los tejidos sanos cercanos al área de tratamiento. Esta toxicidad aparece en diferentes grados, en cerca del 90% de los pacientes, comprometiendo también el éxito de la terapia. En la actualidad no existen estrategias de prevención o tratamiento y el manejo clínico se realiza mediante el uso de preparados tópicos como apósitos hidrocoloidales, gel de aloe vera y/o cremas a base de corticoesteroides.

En la búsqueda de una solución para los problemas mencionados, se encontró que un grupo de investigadores de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile había estudiado y publicado las propiedades analgésicas, antioxidantes, antiinflamatorias y cicatrizantes de un extracto estandarizado de *Buddleja globosa* (matico). Basado en esta investigación, se propuso desarrollar preparaciones dermatológicas con el extracto purificado y estandarizado de matico y



evaluarlos en forma preliminar en un grupo de pacientes que presentaban EPP o radioepitelitis. De acuerdo con los resultados previos obtenidos, en este trabajo se propone como hipótesis que el tratamiento tópico con un preparado en base a un extracto de matico farmacológicamente activo y químicamente estandarizado disminuiría los síntomas de la EPP y retrasaría la aparición y severidad de la radioepitelitis secundaria a radioterapia. Para probar esta hipótesis se diseñaron 2 estudios clínicos doble ciego con control placebo, uno para tratar la EPP que presentan pacientes en quimioterapia y otro para prevenir la radioepitelitis a pacientes que deban recibir radioterapia, como tratamiento de cáncer.

En el estudio de tratamiento de eritrodisestesia se evaluaron 207 esquemas de quimioterapia que recibieron 121 pacientes, con un total de 1262 ciclos de quimioterapia, en los 207 esquemas todos los pacientes recibieron el mejor cuidado de soporte, en 46 esquemas los pacientes recibieron además una loción en base a extracto estandarizado de matico y en 43 los pacientes recibieron además una loción sin el extracto de matico (placebo). De los tres grupos estudiados el que presentó mejor beneficio clínico con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0005$  IC 95%) fue la rama que recibió mejor cuidado de soporte más matico.

Ingresaron al estudio de profilaxis de radioepitelitis 78 pacientes, 43 de ellos recibieron el gel en base a extracto estandarizado de matico como profilaxis de radioepitelitis y 35 pacientes recibieron gel placebo. El 16,2% de los pacientes que recibieron gel con extracto de matico no presentaron radioepitelitis versus el 8,5% que recibieron gel placebo. El 53,48% de los pacientes con matico presentaron una toxicidad G<sup>0</sup>1 versus el 25% de aquellos que recibieron placebo, 27,9% de los pacientes con matico presentaron G<sup>0</sup>2 versus 57,14% de los pacientes que recibieron placebo y en G<sup>0</sup>3 sólo el 2,3% de los pacientes con matico versus el 8,5% de los que recibieron placebo, es decir los pacientes que recibieron matico presentaron la toxicidad en menor grado y en forma más tardía que aquellos que recibieron placebo.

Los resultados de este trabajo permiten concluir que los productos farmacéuticos que contienen un extracto estandarizado de matico disminuyen la EPP

con una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% y retrasan la radioepitelitis tanto en tiempo de aparición como en grado, (p value= 0,03) y un intervalo de confianza que no incluye el cero.

## Summary

Treatment of cancer, the second reason of death in Chile, could include surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, biological therapies or combinations of these. A patient can be submitted to one or several therapies. Among of these therapies, radiotherapy, chemotherapy and recently the target or biological therapies produce in the patient a series of non expected effects, some of there have not been solved jet.

One of the toxicities caused by the chemotherapy is the hand and foot syndrome (HFS) that diminishes quality of life of the patient and puts in risk the continuity of the therapy. To diminish this syndrome corticoids and vitamin B6, could be used but efficacy has not been reported.

By other side radiotherapy can damage the skin of the treated area. This toxicity appears in different degrees, in about 90 % of the patients, compromising the success of the therapy. At present there are no strategies for prevention or treatment, and prepared topics as dressings hydrocolloids, gel of aloe side and / or creams based on corticosteroids are used.

Searching a solution for above mentioned problems, one group of researchers of the *Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas* of the *Universidad de Chile*, had studied and published about the analgesic, antirust, anti-inflammatory and healing properties of an standardized extract of *Buddleja globosa* (matico). Based on these results, researchers decided to develop dermatological preparations containing purified and standardized extract of matico, and to do a preliminary evaluation in a group of patients presenting HFS or radioepitelitis. According to previous results, this paper proposes the hypothesis that topical treatments with a preparation based on an extract of pharmacologically active and chemically matico standardized decrease the symptoms of EPP and delay the onset and severity of secondary radioepitelitis radiotherapy. To test this hypothesis, 2 trials were designed double-blind placebo-

controlled, one to treat patients with EPP who receive chemotherapy and another to prevent radioepitelitis to patients exposed to radiation therapy as treatment for cancer.

In the treatment study foot and hand syndrome, were evaluated, in 121 patients, 207 chemotherapy regimens with a total of 1262 cycles. In the 207 schemes all patients received best supportive care. Forty-six patients also received extract matico lotion and 43 patients free extract matico lotion. Of the three studied groups, the one that present a better clinical benefit, with statistically significant difference ( $p = 0.0005$ , CI 95%) was the branch that received best supportive care lotion plus matico extract lotion

To the study of prophylaxis of radioepitelitis 78 were included , 43 of them were treated with a standardized matico extract gel and 35 patients received placebo gel. Sixteen percentage of patients who received matico showed no radioepitelitis *versus* 8.5% of those who received placebo gel. The 53.48% of patients treated with matico developed G<sup>0</sup>1 toxicity *versus* 25% of those receiving placebo. The 27.9% of patients treated with matico, developed toxicity G<sup>0</sup>2 *versus* 57.14% of patients treated with placebo and G<sup>0</sup>3 only 2.3% of patients with matico *versus* 8.5% of patients treated with placebo. In summary, the patients who received matico, developed to a lesser extent and later toxicity than those receiving placebo.

The results of this study support the conclusion that products containing a standardized extract of matico decreases foot and hand syndrome, with a statistically significant difference with a confidence level of 95% and radioepitelitis delay in time of onset and degree ( $p$  value = 0.03) and a confidence interval that no includes zero.

## II.- INTRODUCCION.

La Atención Farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. El seguimiento farmacoterapéutico, en el concepto de la Atención Farmacéutica, es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza con el paciente de que el medicamento le va a hacer el efecto deseado por el médico que lo prescribió y que a lo largo del tratamiento no aparezcan o aparezcan los mínimos problemas no deseados. Si éstos aparecen, se debe realizar intervención con el paciente o con el médico para resolverlos, es decir, el farmacéutico debe ser capaz de detectar, prevenir y resolver problemas relacionados con la farmacoterapia indicada (1-6).

El cáncer es un concepto que involucra a más de 100 patologías diferentes que representan la segunda causa de muerte en Chile, (7-11). Los tumores pueden dividirse en 2 grandes grupos: tumores sólidos y tumores hematológicos.

Las terapias utilizadas en tumores sólidos son cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, terapias biológicas y/o combinaciones de éstas. Un paciente puede ser sometido a una o varias terapias, la decisión va a estar fundamentada en la histología de la enfermedad, la etapificación, el acceso a las terapias, las comorbilidades del paciente y la decisión del paciente y su familia.(12).

De estas terapias, la radioterapia, la quimioterapia y recientemente las terapias dirigidas o biológicas producen en el paciente una serie de efectos no deseados, algunos de los cuales aún no han sido resueltos.

Una de las toxicidades provocada por los quimioterápicos es la eritrodisestesia palmar plantar (EPP), La EPP típicamente se presenta con disestesia y cosquilleo en las manos y pies las cuales generalmente aparecen 2 a 12 días después de la administración de la quimioterapia. Estos síntomas pueden progresar 2 a 4 días

posterior con edema simétrico y eritema en palmas y plantas de pies. Las placas eritematosas con parches violáceos y edematosos en palmas, plantas y otras aéreas usualmente de alta presión, se resuelven en una a 2 semanas de retirado el tratamiento. Sin embargo, la EPP puede progresar a formación de ampollas, costras, descamación, ulceración y necrosis epitelial si el próximo ciclo de quimioterapia no es retrasado o su dosis reducida. (13-17) con esto se corre el riesgo de no alcanzar el objetivo para el cual la quimioterapia fue indicada (18-20).

La fisiopatología de la EPP producida por los fármacos antineoplásicos no está bien entendida, existen teorías que correlacionan esta manifestación sólo en plantas y palmas con la diferencia de temperatura, la anatomía vascular, la diferencia en los tipos de células (células epidérmicas de rápida división y glándulas ecrinas, ausencia de glándulas sebáceas). Se ha relacionado que actividades rutinarias o traumas pueden provocar extravasación del fármaco antineoplásico en las manos y los pies, un estudio demostró altas concentraciones de doxorubicina en las glándulas sudoríparas de palmas y plantas de pacientes tratadas con doxorubicina liposomal pegilada, tal vez facilitado por el recubrimiento hidrofílico de los liposomas y por el alto número de glándulas ecrinas en palmas y plantas (15).

Se ha reportado que esta toxicidad también puede presentarse en zonas de alta presión local o microtraumas como axilas, nalgas, área sacra entre otras (21,22).

Varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos han sido utilizados como estrategias de prevención de la EPP.

Intervenciones no farmacológicas incluyen evitar la excesiva presión o fricción en la piel y evitar la dilatación de los vasos sanguíneos (por ejemplo por duchas calientes o exposición al sol). En un estudio retrospectivo, la aplicación de frío regional con “packs” de hielo alrededor de las muñecas y tobillos, combinado con el consumo de líquidos congelados durante la infusión de doxorubicina liposomal pegilada, fue reportado para reducir la frecuencia y severidad de la EPP en 17 mujeres comparadas con 3 mujeres que no utilizaron esas medidas (20). El enfriamiento de manos y pies

puede ayudar a prevenir la EPP(21). La meta es continuar la quimioterapia mientras se reducen los síntomas de EPP. El tratamiento sintomático con piridoxina, el cuidado de las heridas, la elevación de los miembros, medicación del dolor (22) y corticoides se han reportado como eficaces para disminuir los síntomas. El uso de piridoxina en dosis de 50 a 150 mg día ha mostrado ser de utilidad en algunos casos aislados o en estudios clínicos de pequeño tamaño. No existe hasta el momento una clara evidencia de la eficacia de esta vitamina debido a la falta de estudios controlados y aleatorizados. Estudios de fase III randomizados de piridoxina vs placebo están en curso. El uso de inhibidores de la COX2 también ha sido evaluado como tratamiento, fundamentado en que después de la extravasación de los fármacos antineoplásicos éstos pueden penetrar en el estrato córneo, acumularse ahí, causando una reacción inflamatoria tisular, probablemente mediada por ciclooxigenasas (23,24).

Un laboratorio farmacéutico internacional, tiene implementado en nuestro país un sistema de seguimiento y ayuda al paciente que utiliza el quimioterápico por ellos comercializado y que presenta una tasa elevada de EPP, al comprar el producto el paciente recibe folletos explicativos de los efectos adversos que pueden presentarse y técnicas de autocuidado además de un número telefónico de contacto con una enfermera y la entrega de un poli vitamínico oral y una crema a base de dexpanthenol. No hay publicaciones de sus resultados.

No hay estudios diseñados para correlacionar tipos de piel con incidencia de aparición de esta toxicidad. El tipo de piel no aparece mencionado como factor pronóstico de aparición de EPP.

La radioterapia es una poderosa herramienta en el control de los tumores, limitada principalmente por la injuria al tejido normal adyacente (25). Esta toxicidad causada por la radioterapia ha sido informada científicamente desde los inicios de su uso. Para disminuir la toxicidad, se han ideado diferentes formas y equipos para su administración, como fraccionamiento de dosis, uso de varios campos y el uso de citostáticos radiosensibilizadores de forma concomitantes, sin embargo la injuria tisular

continúa presentándose y de acuerdo a la intensidad, hace necesario una disminución de dosis, un retraso o la suspensión de la terapia.

La piel normal está compuesta por la epidermis y la dermis, las células de la epidermis se regeneran a través de una balanceada producción de nuevas células desde la lámina basal en respuesta al desgaste fisiológico. La lámina basal de la epidermis contiene células germinales o stem cells que se dividen y diferencian hasta células maduras de la piel. Aproximadamente el 10% de las células basales entran en mitosis cada día. Este proceso normal que involucra diferenciación y maduración de las células de la piel, produce el reemplazo de la capa epidermal cada 4 semanas aproximadamente. La dermis contiene las estructuras de soporte incluyendo vasos sanguíneos, nervios, glándulas y folículo piloso (25).

Después de una dosis de radioterapia un porcentaje de células basales son destruidas. Las células remanentes comienzan un proceso mas rápido de maduración resultando en una pérdida del balance entre la producción normal de células de la capa basal de la piel y la destrucción de las células de la superficie de la piel. Células basales en reposo son inducidas a ingresar a ciclo celular, la destrucción continuada de las células basales ocurre con dosis sucesivas de radiación. Además existe una respuesta inflamatoria con la secreción de histamina y serotonina y respuesta vascular con injuria de las células extracapilares y dilatación de los capilares. La dilatación de los capilares en la dermis da como resultado eritema acompañado de edema por aumento de la vascularidad y obstrucción. Los cambios de la pigmentación están mediados por migración de melanina a las capas más superficiales de la epidermis, además la radioterapia en dosis mayores de 55Gy producen la pérdida de cabello por interrupción e ingreso a fase de reposo de las células de los folículos pilosos (26,27).

Las reacciones tempranas en la piel irradiada pueden aparecer entre la 1ª y 4ª semana de tratamiento y puede persistir por 2 a 4 semanas post tratamiento (25).

Se utilizan diferentes formas de graduar la toxicidad presentada por la radioterapia a la piel, hay estudios que utilizan un score RTOG (cinco puntos)(25) y



estudios que utilizan los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute versión 3.0. Este último es el que se usará en este estudio (28).

El National Cancer Institute en los criterios para evaluar efectos adversos versión 3.0 (CTCAE v3.0) clasifica la radioepitelitis o dermatitis por radiación en 5 grados siendo el G<sup>o</sup> 1 eritema leve o descamación seca, G<sup>o</sup>2 eritema moderado a vigoroso, descamación húmeda irregular, confinado principalmente a los pliegues de la piel y las arrugas, edema moderado G<sup>o</sup>3 descamación húmeda confinado a distintos pliegues de la piel y arrugas de la piel, sangrado inducido por trauma menor o abrasión, G<sup>o</sup>4 necrosis de la piel o ulceración de la dermis en todo su espesor; sangrado espontáneo de sitio involucrado y G<sup>o</sup> 5 muerte. Además gradúa de 1 a 2 y hasta 5 cada una de las manifestaciones. (Tabla 1).

**Tabla 1** Efectos Adversos que influyen en la evaluación de la radioepitelitis

Efecto Adverso	G <sup>o</sup> 1	G <sup>o</sup> 2	G <sup>o</sup> 3	G <sup>o</sup> 4	G <sup>o</sup> 5
Fotosensibilidad	Eritema sin dolor	Eritema con dolor	Eritema con descamación	Riesgo vital	Muerte
Prurito	Suave o localizado	Intenso o expandido no interfiere con AVD	Intenso o expandido que interfiere con AVD		
Descamación	Erupción o eritema macular o popular asintomático	Erupción o eritema macular o popular con prurito u otros síntomas asociados, descamación u otras lesiones que cubren <50% superficie corporal	Eritroderma severo generalizado, o erupción macular popular o vesicular, descamación ≥ 50% superficie corporal	Dermatitis generalizada exfoliativa, ulcerativa, o "bullous"	
Hiperpigmentación	Leve o localizado	Marcado o generalizado			

\*ampollas llenadas por fluido AVD= actividades de la vida diaria

La radioterapia puede afectar a los tejidos sanos cercanos al área de tratamiento y, como consecuencia, pueden aparecer diferentes efectos secundarios (25). Estos efectos son difíciles de prever con exactitud, ya que dependen de múltiples factores, influyendo en su aparición: la zona del organismo donde se realiza el tratamiento, la dosis, el fraccionamiento de las dosis, el área a irradiar y la susceptibilidad individual de cada persona (25,27). El tipo de piel es uno de los factores pronósticos en la aparición y severidad de la toxicidad. Se pueden utilizar diferentes

criterios para clasificar la piel. Una de las más aceptadas se basa en la naturaleza de la emulsión que se forma sobre la superficie corporal entre las moléculas lipídicas y acuosas cutáneas o externas, denominada manto hidrolipídico o emulsión epicutánea. No obstante, existen otros factores, sobre todo fisiológicos, relacionados con las características y el comportamiento de la superficie externa de la piel. Se puede clasificar:

-1. Según la epidermis:

-Piel gruesa: (aquella que posee un estrato córneo bien desarrollado). Su aspecto es tosco, con los poros dilatados y de color opaco amarillento.

-Piel delgada: posee una capa córnea fina. Propia de mujeres y de zonas corporales cubiertas. Presenta una superficie uniforme, con poros poco visibles y de color sonrosado traslúcido.

2. Según la dermis.

-Piel tónica: es aquella que presenta tensión y elasticidad.

-Piel flácida: aquella que ha perdido la elasticidad y la capacidad de recuperación después de someterse a una deformación. (29).

Existe una clasificación de cuatro grados, pacientes con piel tipo I tienen un riesgo más elevado de sufrir la toxicidad que pacientes con tipo de piel III o IV, aunque en nuestro país la mayoría de la población femenina tiene piel tipo II, es decir que se quema siempre y se broncea poco y la población masculina mayoritariamente piel tipo III, es decir, a veces se quema y siempre se broncea (30), aunque algunos autores han reportado que no existe diferencias en radioepitelitis asociadas con el tipo de piel. Otro factor atribuible al individuo es el hábito tabáquico, se ha informado que pacientes fumadores tienen un riesgo más elevado de presentar radioepitelitis que aquellos que no fumadores.

La radioterapia a través de los radicales libres generados produce un daño instantáneo en la hebra de DNA que altera los lípidos, proteínas y carbohidratos y cada fracción de dosis aplicada contribuye al reclutamiento de células inflamatorias que provocan una injuria tisular directa y luego el daño aumenta por inhibición de la granulación normal del tejido de la fibrogénesis y angiogénesis. La injuria aguda es

además consecuencia de la reducción y empeoramiento de la funcionalidad de las stem cells, cambios en la célula endotelial como inflamación y apoptosis y necrosis de la célula epidermal (25).

La piel del área tratada puede sufrir alteraciones a lo largo del tratamiento, muy similares a una quemadura solar. Después de dos o tres semanas de radioterapia aparece una coloración rojiza o eritema en la piel de la zona irradiada. Según avanza el tratamiento, esa área va adquiriendo una coloración más pigmentada y oscura. Suele desaparecer en uno o dos meses tras finalizar la terapia, pero en algunos pacientes la radioterapia puede producir dermatitis más severas, que se conoce como radioepitelitis, la que requiere un tratamiento específico por parte del equipo de salud. Esta toxicidad aparece en diferentes grados, en cerca del 90% de los pacientes, comprometiendo también el éxito de la terapia (31-33).

Se han utilizado diversas medidas para disminuir o retrasar la aparición de este daño en la piel, la mayoría de los estudios se han realizado utilizando gel de aloe vera. De los estudios randomizados, Heigge et al (34) realizó un estudio utilizando aloe vera vs crema acuosa con 107 y 101 pacientes por rama, los parámetros a evaluar fueron toxicidad en la piel, dolor y picazón. Sus resultados mostraron mayor probabilidad y prevalencia de descamación seca en el grupo aloe, Olsen et al (35) con 33 pacientes con aloe vera mas jabón suave vs 40 pacientes con sólo jabón, con parámetros de evaluación de cambios en la piel y toxicidad evaluada por RTOG. Los resultados fueron contradictorios: para dosis >27Gy aloe vera más jabón tenían un efecto protector; a dosis menores presentaba mejores resultados el jabón solo. Los autores de una revisión sobre el uso de aloe vera en la prevención de radioepitelitis comentan que en los estudios no hay claridad en qué aloe vera se utiliza ya que hay más de 300 especies de plantas de aloe vera, que la nomenclatura es confusa porque la planta es conocida con una variedad de nombres y que el origen geográfico de la planta es desconocido y que aloe vera gel puede ser confundido con el jugo o el látex que se obtiene de la misma planta (36).

En la actualidad no existen estrategias de prevención o tratamiento estandarizado de la radioepitelitis, lo cual se hace de acuerdo a la experiencia del grupo tratante. En algunos centros, el manejo clínico se realiza mediante el uso de preparados tópicos como apósitos hidrocoloidales, gel de aloe vera y/o cremas a base de corticoesteroides; en otros centros se da indicación de vaselina líquida y en otros sólo lavado con jabón suave y combinaciones de estas indicaciones según como sea la manifestación clínica del paciente.

Los efectos secundarios anteriormente mencionados afectan en mayor o menor grado la calidad de vida del paciente sometido a estas terapias, y también la eficacia de las mismas ya que en algunos casos es necesario retrasar o suspender la terapia. En el concepto de atención farmacéutica, se debe ofrecer una alternativa de tratamiento que disminuya o prevenga estos efectos. Es necesario disponer de un producto farmacéutico que proteja y regenere la piel expuesta a radiación sin interferir con la dirección de los rayos y que disminuya el dolor, la descamación, la inflamación y la sequedad de la piel que cubre palmas y plantas.

En la medicina tradicional existen especies autóctonas que han sido utilizadas desde hace largo tiempo por sus propiedades regeneradoras y antiinflamatorias. Es conocido que las especies naturales poseen una gran variedad de productos activos que interactúan entre sí, ya sea produciendo sinergia o disminuyendo el efecto esperado. La proporción de principios activos que se encuentra en una planta o en parte de ella, está influenciada por factores tales como, años de vida de la planta, época del año en que fue recolectada, forma de recolección y almacenamiento, entre otros. La falta de estandarización y controles de calidad hace que en algunas oportunidades se obtenga el efecto esperado y en otras el problema pueda ser empeorado, produciendo en el usuario, al menos, algún grado de desconfianza en la eficacia de los productos naturales. Es necesario, por lo tanto, evaluar cual es la combinación y proporción de principios activos que producen el efecto esperado, cómo y cuándo hacer la recolección y procesamiento para asegurar que la combinación de principios activos estén presentes en la proporción requerida.

Las técnicas instrumentales disponibles en la actualidad permiten identificar, separar y cuantificar los principios activos y obtener de esta forma productos purificados, estandarizados y reproducibles.

Con las consideraciones anteriormente expuestas, en la búsqueda de una alternativa eficaz y económicamente accesible para los pacientes que deben ser sometidos a estas terapias y utilizando recursos naturales con propiedades antiinflamatoria, antioxidante, analgésica y cicatrizante, se decidió utilizar un preparado en base al matico, *Buddleja globosa*.

*Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae, n.v. matico, es una especie nativa de Chile, Perú y Argentina. En nuestro país se encuentra desde Santiago hasta la Patagonia (37). El infuso de las hojas es utilizado en la medicina popular como diurético, antiinflamatorio, antiséptico local y cicatrizante (38,39).

Existen numerosas investigaciones que han conducido al aislamiento e identificación de numerosos compuestos desde *Buddleja globosa*, identificándose flavonoides (40) feniletanoides (41), irinoides (42) entre otros. Con respecto a los estudios farmacológicos de esta especie se ha demostrado actividad antibacteriana de un extracto etanólico de sus hojas (39) además de numerosas referencias en que los flavonoides han demostrado tener actividad antiinflamatoria y otras actividades farmacológicas relacionadas (43-45). Por otra parte se ha descrito la presencia de derivados del ácido cafeico como el verbascósido y el echinacósido que han sido descritos por Mensah (46). Se han demostrado diversas propiedades del verbascósido tales como propiedades antioxidantes que ayudan en la prevención del estrés oxidativo, en la protección del endotelio vascular, propiedades que lo hacen un principio activo prometedor para la prevención o tratamiento de patologías cardiovasculares, además de su actividad antiinflamatoria, (47-49).

Estudios realizados en el laboratorio de Productos Naturales de nuestra Facultad han permitido demostrar las propiedades antiinflamatorias vía oral y tópica, analgésicas vía oral y tópica, cicatrizantes y antioxidantes de los diferentes extractos

seriados (hexánico, de diclorometano y metanólico) obtenidos a partir de las hojas de *Buddleja globosa*, resultando los más activos el de diclorometano y el metanólico (EMAT-1).

Además el fraccionamiento bioguiado del extracto de diclorometano permitió el aislamiento e identificación de los principales componentes, en el que predominan los esteroides y triterpenos (50-53).

Diversos estudios realizados en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile evaluaron las actividades analgésica y antiinflamatoria de un extracto farmacológicamente activo de *Buddleja globosa* Hope (51-56).

La actividad analgésica de EMAT-1 (extracto metanólico purificado y estandarizado) fue evaluada mediante el ensayo del “tail flick” en ratón a las dosis que producen el 25% de su efecto máximo (ED25), antes y después del pretratamiento por vía intraperitoneal, con los antagonistas naltrexona (NTX), antagonista no selectivo de receptores opiodes  $\mu$ , delta y kappa (MOR-R, DOR-R y KOR-R respectivamente) naltrindol (NTI) antagonista selectivo del receptor delta y nor-binaltorfimina (Nor-BNI) antagonista selectivo de KOP-R; prazosin (PRAZO) antagonista adrenérgico selectivo  $\alpha_1$ ; yohimbina (YOH) antagonista adrenérgico selectivo  $\alpha_2$ ; atropina (ATRO) bloqueador de los receptores muscarínicos de la acetilcolina, tropisetron (TROPI) antagonista 5HT<sub>3</sub> y N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME). inhibidor de la síntesis de NO. El extracto presentó actividad analgésica dosis-dependiente, con una ED25 de 1,12%, este trabajo demostró un efecto selectivo de los antagonistas de receptores opioides  $\mu$ , delta y kappa (MOR-R, DOR-R y KOR-R) en la actividad de EMAT-1. Similar actividad presentan los antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub>;  $\alpha_{1A}$  y del inhibidor no selectivos de NOS (50).

Los resultados obtenidos de la evaluación farmacológica y estudios químicos de las hojas de *Buddleja globosa*, matico, realizados en el laboratorio de Productos Naturales y la importancia terapéutica en el tratamiento de afecciones a la piel que un extracto alcohólico fraccionado demostró en estudios clínicos preliminares sentaron las

bases para desarrollar un estudio químico y farmacológico detallado que permitiera la estandarización del extracto, además identificar aquellos compuestos que posean la responsabilidad farmacológica de sus actividades antiinflamatoria y analgésica por vía tópica, cicatrizante, antioxidante y antimicrobiana. Este estudio mostró que el extracto que será usado en la presente investigación EMAT-1 contiene flavonoides glicósidos 7-O-luteolin glucósido y feniletanoides como verbascósido que serían los principales responsables de su efecto farmacológico. Este estudio también permitió establecer que la cantidad de verbascósido es mayor si la recolección se realiza en los meses de verano (50).

Se han diseñado y elaborado diversas formulaciones de uso tópico a base de dos de los extractos más activos (diclorometano y metanólico), resultados que han servido de base para las formulaciones que en esta investigación serán utilizadas. Además se ha podido evaluar la toxicidad aguda y la citotoxicidad en diferentes líneas celulares de ratones y humanos, resultando ser no tóxicos asegurando así su inocuidad. Esta última fue evaluada por la Empresa Biomar de Madrid, a través de la colaboración con la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

La curación de las heridas cutáneas representa un proceso continuo y complejo resultante de la interacción de diversos tipos celulares, tales como las citocinas o mediadores y la matriz extracelular. Este proceso se puede dividir en tres fases superpuestas: la inflamatoria, la proliferativa y la de remodelación. Las alteraciones de los procesos normales de curación de las heridas producen resultados poco satisfactorios, como ocurre cuando los desencadenantes de las acciones persisten o recidivan y se perpetúa la inflamación, se contrae una infección bacteriana, viral o fúngica o existen enfermedades que acaban dando lugar a un retardo de la curación de las heridas (57). El extracto seleccionado para la formulación de los preparados dermatológicos para este estudio mostró propiedades de estimular la migración y depósitos de matriz extracelular (fibronectina y colágeno) en cultivos de fibroblastos de piel humana (58).

Un compuesto que presente propiedades cicatrizantes, podría exhibir variadas actividades biológicas, logrando este efecto por distintos mecanismos. Estos efectos incluyen el antiinflamatorio, estimulación del crecimiento de las células epidérmicas, estimulación de la fagocitosis, e incluso, propiedades antimicrobianas. El efecto antiinflamatorio puede deberse a la inhibición de distintas etapas de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, inhibición de procesos oxidativos, reducción de la actividad de los macrófagos y del complemento, como también a la inhibición de las proteinasas producidas en esta última etapa (59). El dolor es consecuencia de la inflamación en la mayoría de los tejidos, donde las prostaglandinas (PGs) sensibilizan terminales nociceptivos a estímulos químicos y físicos. La PGE2 es el principal mediador químico que interviene en las distintas fases de la inflamación y el dolor, proviniendo de la acción de la ciclooxigenasa 1 constitutiva (COX-1) y la 2, inductiva (COX-2) sobre el ácido araquidónico. La inducción de la liberación de la COX-2 en lesiones inflamatorias pudiese estar involucrada en las transmisiones nerviosas, particularmente relacionadas con el dolor y la fiebre (60,61). Por estas razones no es difícil encontrar sustancias antiinflamatorias que también tengan propiedades analgésicas, si su mecanismo de acción es por la inhibición de la síntesis de las PGE2. En el proceso de cicatrización la COX-2 se induce después del daño en la epidermis, y se ha demostrado que la administración tópica de inhibidores de esta isoenzima en ratas, reduce la formación de escaras en heridas y disminuye la fuerza tensil promoviendo entonces la re-epitelización. De esta manera el efecto antiinflamatorio tópico estaría también relacionado con las propiedades regeneradoras de la piel, especialmente importante en el tratamiento de una radioepitelitis (62,63).

La elección del uso del extracto activo metanólico, EMAT1 en la investigación que aquí se propone se debió a que resultó ser el extracto farmacológicamente más activo en sus propiedades antiinflamatorias vía oral y tópica, analgésicas vía oral, cicatrizantes y antioxidantes y a que sólo éste resultó hipoalergénico en las pruebas de sensibilidad y de irritación dérmica, De este extracto metanólico se aislaron e identificaron los compuestos mayoritarios verbáscosido y 7-O- glucósido de luteolina. Se evaluaron *in vivo* e *in vitro* los efectos farmacológicos de estos compuestos, demostrando que son los responsables, en parte, de la actividad analgésica tópica y



antioxidante exhibida por el EMAT. Se demostró además que estos principios activos presentan efectos dosis dependiente. Paralelamente se evaluó el impacto de la variación estacional en el contenido de principios activos del EMAT, evaluando la cantidad de los principios activos en extractos metanólicos obtenidos de hojas recolectadas en verano y extractos metanólicos de hojas recolectadas en otoño. Los principios activos fueron utilizados como patrones o compuestos de referencia, para valorar el contenido de principios activos del EMAT verano y EMAT otoño. De esta forma, se obtuvo un extracto estandarizado química y farmacológicamente, es decir, con una concentración conocida de principios activos y con determinados efectos antiinflamatorio y analgésico tópico, cicatrizante, antimicrobiano y antioxidante.

Una vez establecidas las propiedades farmacológicas de una especie como en este caso, se presenta una muy atractiva oportunidad de incorporar la planta (sus extractos o sustancias activas) en un vehículo obteniéndose un producto farmacéutico, estudiando la efectividad, reacciones adversas y todos los aspectos relacionados con la utilización del producto.

Considerando la fisiopatología de los eventos adversos que se pretende intervenir y que el sitio blanco es la piel, una fórmula farmacéutica de aplicación tópica sería más adecuado que una administración sistémica para conseguir dosis terapéuticas en el sitio blanco. Por otro lado no se puede dejar de mencionar que desde el punto de vista fármacotécnico las formas de administración tópica son las más difíciles de formular debido a que constituyen el único grupo donde el principio activo y la base o vehículo tiene igual importancia y que el control biológico del preparado terminado sólo puede evaluarse en humanos, ya que en la escala zoológica no existe ningún animal que tenga la piel con igual estructura a la del hombre (64). Se han diseñado y elaborado diversas formulaciones de uso tópico a base de dos de los extractos más activos (diclorometano y metanólico), las que han sido probadas en pacientes y voluntarios sanos, estos resultados han servido de base para las formulaciones que en esta investigación serán utilizadas.

La obtención, diseño y evaluación del producto farmacéutico han sido desarrollados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Existe en el comercio un preparado de uso tópico en base a matico (extracto crudo) en mezcla con caléndula y árnica (tinturas madres) que se prescribe para grietas de pezón, curación de úlceras varicosas y quemaduras. El producto desde el punto de vista tecnológico presenta desventajas referente a su difícil aplicación, poca elegancia farmacéutica y casi imposible remoción desde las prendas de vestir. Desde el punto de vista clínico es considerado por los dermatólogos como un buen cicatrizante, sin embargo, casos aislados han presentado problemas de sensibilización después de su uso prolongado (65). En la investigación propuesta se trabajará con un extracto activo purificado, estandarizado al que se le han demostrado sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas vía oral y tópica y su capacidad de estimular la proliferación de fibroblastos, su migración y la síntesis de colágeno, que no contiene todos los metabolitos de la planta y que además ha demostrado ser hipoalérgico.

Existen en el país algunas iniciativas privadas de exportación de plantas medicinales autóctonas, la mayoría obtenidas por recolección. Cualquier gestión sustentable en el tiempo que pretenda llevarse a cabo con plantas medicinales tradicionales debe considerar no sólo el valor de ellas como fuente de nuevos medicamentos sino la posibilidad de una demanda continua y creciente de dichas plantas. En este contexto cobra gran importancia transformar al matico en una especie cultivada para tener así fuentes de suministro más seguras del producto base y al mismo tiempo protegerla de su extinción, destinando esfuerzos para implementar metodologías que permitan una exitosa propagación del matico (66,67).

Estas investigaciones conjuntas de carácter multidisciplinario podrían otorgar al país un mejoramiento global en el ámbito de la aplicación de un recurso natural autóctono en el área médica, otorgando la posibilidad de evitar que otros países aprovechen nuestros recursos naturales, y proporcionarle un mayor valor agregado a nuestros productos. Esta investigación que utiliza un recurso natural renovable originará una nueva línea que permitirá la formación de especialistas, en atención

farmacéutica, en diseño y seguimiento de estudios clínicos, además permite el trabajo en equipo, cuyos resultados aportarán a la salud de la población contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

Un estudio preliminar realizado en pacientes que presentaron EPP secundaria a su tratamiento con quimioterápicos demostró disminución de los síntomas, dando como resultado que los pacientes pudieron recibir el 100% de las dosis sin retraso en la administración. En este estudio se evaluó además seguridad y aceptación del producto por parte del paciente entregando el extracto en base crema o en base gel, el resultado de esto permitió hacer las modificaciones necesarias y se concluyó que la presentación crema era mejor aceptada.(68,69).

En un estudio preliminar utilizando el producto dermatológico como profilaxis de radioepitelitis contra control placebo en pacientes sometidas a radioterapia por cáncer de mama se observó retraso en la aparición y disminución del grado de lesión y que el producto presentado en base gel fue mejor aceptado para esta indicación (70).

Como **hipótesis** y apoyados en los resultados preliminares descritos y en las actividades farmacológicas mencionadas, se plantea que los productos dermatológicos en base a un extracto alcohólico estandarizado de matico, debido a sus metabolitos secundarios farmacológicamente activos del tipo feniletanoides y flavonoides disminuyen en intensidad y en tiempo de duración la Eritrodisestesia palmar plantar en pacientes sometidos a quimioterapia que presentan dicha toxicidad y retrasan la aparición y severidad de la radioepitelitis en pacientes sometidos a radioterapia.

Para lograr los objetivos propuestos en esta investigación, se realizará la aplicación del producto dermatológico y su evaluación clínica en pacientes oncológicos que presenten EPP, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia, de acuerdo al protocolo diseñado y aceptado por el Comité de Ética de cada institución, previo consentimiento de los pacientes, con la supervisión de médicos oncólogos y radioterapeutas, de forma de dar cumplimiento estricto a las Buenas Prácticas Clínicas.

La aceptación de las formulaciones empleadas en los estudios preliminares será también evaluada para ser mejoradas si así se requiere.

El extracto a utilizar, como se explicó en los párrafos anteriores, ha sido químicamente estandarizado, se ha establecido su perfil cromatográfico, y los parámetros que aseguran su composición y por ende su eficacia. La tendencia hoy es el uso de extractos purificados y estandarizados más que principios activos aislados.

En este proyecto se propone la utilización de un preparado dermatológico, gel y loción, usando como sustancia activa el extracto alcohólico purificado e hipoalergénico de matico EMAT. Este preparado será de fácil y rápida evaluación en cuanto a eficacia, con riesgo bajo de producir reacciones no deseadas.

Esta investigación multidisciplinaria ampliará las posibilidades terapéuticas ya descritas para el matico a pacientes con cáncer que presentan efectos adversos a las terapias ya mencionadas, aportará a la formación de recursos humanos en el área clínica aplicada que permitirá asesorar a las autoridades de salud en esta área y ampliará el aprovechamiento de recursos naturales autóctonos proporcionándoles un mayor valor agregado a esta especie medicinal.

Las evaluaciones respecto a satisfacción con el producto de los pacientes ingresados en los ensayos preliminares, fueron utilizadas en la toma de decisión sobre las formulaciones que se utilizarían en este estudio. La formulación gel fue mayoritariamente aceptada en pacientes que recibían radioterapia, por la sensación de frescura y la facilidad de aplicación; por otro lado, en los pacientes con EPP, a pesar que una de las formas de evitar la toxicidad es el uso de “pack” fríos, la formulación gel no fue bien aceptada por los pacientes especialmente para su aplicación en plantas, ya que reportaban sensación de resbalarse (poca seguridad al caminar) y una formulación loción o/w fue mejor aceptada.

Se utilizó para ambas formulaciones una concentración del 1% ya que la concentración recomendada de los extractos secos de planta es 1-2% (71). Esta concentración es soluble en el vehículo sin necesidad de recurrir a agentes solubilizantes que pueden causar potencial irritación (72) y es la que se ha utilizado en

las formulaciones de los estudios previos. Según los resultados que se obtengan en esta investigación se podrá plantear el uso de una concentración mayor.

Respecto a las formulaciones, se ensayaron varias para incorporar el extracto, pero siempre del tipo emulsiones o/w de diferente viscosidad y geles, cuyas características deberían ser no oclusivas y removibles con agua. Además de los criterios fisicoquímicos, el criterio para seleccionar las bases definitivas fue la facilidad de aplicación y la comodidad para los pacientes.

### **III. Investigación Propuesta.**

#### **1. Seguimiento terapéutico en pacientes sometidos a terapias antineoplásicas.**

Los estudios clínicos experimentales son estrategias diseñadas para evaluar la eficacia de un tratamiento en el ser humano mediante la comparación de la frecuencia de un determinado evento de interés clínico, en este caso EPP y radioepitelitis, por lo que se empleará este procedimiento para responder a las interrogantes de este trabajo.

Los esquemas de quimioterapia que utilizan fármacos de la familia de los antraciclínicos, las fluoropirimidinas y/o los taxanos, presentan en casi un 50% de los pacientes el efecto adverso conocido como Eritrodisestesia palmar plantar (EPP) en diferentes grados. Las antraciclínicas con o sin fluoropirimidinas son el tratamiento base para pacientes con cáncer de mama (2ª causa de muerte por cáncer en mujeres) para pacientes con cáncer gástrico (1ª causa de muerte por cáncer en nuestro país) (10,11). Las fluoropirimidinas están presentes en todos los esquemas para tratar cánceres del sistema gastrointestinal (12), los que están dentro de las 5 primeras causas de muerte por cáncer (7-11). Por otro lado, los taxanos están incluidos en esquemas de tratamiento para cáncer de ovario, mama y gástrico. Teniendo en consideración que la quimioterapia se utiliza tanto como neoadyuvancia, adyuvancia, con fines curativos y paliativos y que además algunas de estas patologías tienen cubierto su tratamiento por el sistema GES, la población que se ve expuesta a los fármacos susceptibles de producir EPP se ha visto incrementada en los últimos meses.

La radiación, terapia utilizada para el tratamiento local de algunos cánceres, como mama, cervico-uterino, gástrico, cabeza y cuello, testículo, y metástasis de éstos, produce en casi un 90% de los pacientes algún grado del evento adverso conocido como radioepitelitis (25,31). Una gran cantidad de pacientes con tumores sólidos en etapa avanzada requieren radioterapia paliativa, también incluida en los programas de cuidados paliativos, por lo que una cantidad no despreciable de la población está expuesta a presentar radioepitelitis.

Esta investigación propone que una loción o/w formulada en base a un extracto alcohólico estandarizado de matico disminuye el grado y la duración de la EPP secundaria a quimioterapia en comparación con una loción o/w sin el extracto de matico.

Esta investigación propone que un gel en base a un extracto alcohólico estandarizado de matico retarda la aparición y la intensidad de la radioepitelitis en pacientes sometidos a radioterapia en comparación con un gel que no contiene el extracto de matico.

El extracto de matico que se utilizará para el estudio del tratamiento de la EPP y como profiláctico de la radioepitelitis, ha sido el resultado de una investigación financiada por el proyecto DID-Salud (SAL-001/2) (50,73-75) que permitió la evaluación de las actividades analgésicas y antiinflamatorias vía oral y tópica en animales de experimentación, además de cicatrizantes en cultivos de fibroblastos de piel humana de diferentes extractos preparados a partir de hojas de matico. El extracto seleccionado, cuya sigla en el proyecto será EMAT-1, presentó actividad antiinflamatoria tanto por vía oral como tópica, una leve actividad analgésica vía oral y buena actividad analgésica vía tópica, y resultó activo tanto en la migración de fibroblastos como en el depósito de fibronectina y de colágeno tipo I, favoreciendo por tanto la reconstitución del tejido conjuntivo (53,58). Además el extracto EMAT-1 fue sometido a un estudio dermatológico para evaluar dermatitis de contacto alérgica en voluntarios e irritación dérmica en conejos mediante la prueba del parche y el test de Draize respectivamente, resultando no irritante e hipoalergénico.

La evaluación por parte de los pacientes de la aceptación o no de los productos dermatológicos empleados en los estudios preliminares permitió el mejoramiento de las formulaciones por el equipo de investigadores de Tecnología Farmacéutica, quienes estarán a cargo de la producción de los productos de investigación asegurando su equivalencia y reproducibilidad.

Las propiedades farmacológicas analgésicas y antiinflamatorias demostradas para el extracto, pueden mostrar efectividad tanto para tratar la EPP en aquellos pacientes

que la presenten como para prevenir la radioepitelitis en aquellos pacientes que deben recibir radioterapia.

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios pueden tener un mismo mecanismo de acción, y por lo tanto, una sustancia antiinflamatoria puede además presentar efecto analgésico periférico, como por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) que se utilizan ampliamente en la clínica, que son capaces de presentar ambos efectos al disminuir la síntesis de prostaglandinas  $E_2$  por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (60-62), como también podría actuar a nivel central por la estimulación de los receptores opioides (59).

Es por esto que el extracto de matico que presenta actividad antiinflamatoria tópica, podría presentar un importante efecto analgésico por esta vía de acuerdo a los resultados hasta ahora encontrados (50,51). Además las propiedades antibacterianas reportadas de *B. globosa* (76) permiten utilizar este producto con mayor seguridad.

Con estas intervenciones además de contribuir a mejorar adherencia a las terapias y calidad de vida del paciente se pretende dar a conocer el rol del farmacéutico en el seguimiento de terapias (77), contribuir con la investigación clínica y promover la utilidad de un producto natural a base de una planta autóctona de nuestro país que fue investigado y desarrollado por profesionales de nuestra Facultad.

## **2.- Hipótesis.**

Los productos dermatológicos en base a un extracto alcohólico estandarizado de matico, debido a sus metabolitos secundarios farmacológicamente activos del tipo feniletanoides y flavonoides disminuyen en intensidad y en tiempo de duración la Eritrodisestesia palmar plantar en pacientes sometidos a quimioterapia que presentan dicha toxicidad y retrasa la aparición y severidad de la radioepitelitis en pacientes sometidos a radioterapia.



### **3.- Objetivos generales.**

Demostrar que un preparado dermatológico a base a un extracto estandarizado de matico es útil para el tratamiento de la Eritrodisestesia palmar plantar secundaria a quimioterapia.

Demostrar que un preparado dermatológico a base a un extracto estandarizado de matico es útil para retrasar la aparición y la intensidad de la radioepitelitis.

### **4.- Objetivos específicos.**

1. Evaluar la eficacia de un preparado a base de matico versus placebo en pacientes que presenten EPP secundario a quimioterapia.
2. Realizar seguimiento farmacoterapéutico a pacientes sometidos a quimioterapia que presenten EPP.
3. Evaluar el tiempo y grado de presentación de EPP posterior a la aplicación de quimioterapia.
4. Evaluar el tiempo de duración de cada grado de EPP en pacientes ingresados al estudio, controles y sometidos a tratamiento con los preparados de matico.
5. Evaluar la eficacia de un preparado de matico comparado con placebo en la prevención de radioepitelitis en pacientes con cáncer que deban recibir radioterapia.
6. Evaluar el tiempo de presentación de la radioepitelitis, en grupos control y sometidos a tratamiento con los preparados de matico.
7. Evaluar el grado máximo de radioepitelitis presentada en los pacientes ingresados al estudio de acuerdo a la clasificación de eventos adversos de NCI CTCAE (v.3.0) (28).

#### **IV. Diseño experimental y resultados esperados.**

Para obtener los objetivos señalados se proponen dos estudios clínicos con control placebo. Estos estudios deben responder a la interrogante generada por los estudios anteriores, “los efectos obtenidos ¿se deben al extracto o a los excipientes?”

##### **1. Estudio Clínico 1.**

“Estudio Clínico de dos ramas doble ciego control placebo para evaluar la efectividad de una loción a base de un extracto de matico versus placebo en pacientes que presentan Eritrodisestesia palmar plantar secundario a quimioterapia”.

##### **IV. 1 a. Diseño.**

El estudio es aleatorizado, doble ciego control placebo.

##### **IV. 1 b. Lugar de realización.**

Este estudio se llevará a efecto en el Instituto de Terapias Oncológicas Providencia y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

##### **IV. 1 c. Población en estudio.**

Pacientes adultos ambos géneros que presenten EPP como efecto secundario al tratamiento de quimioterapia y que acepten participar mediante la firma de un consentimiento informado.

Ingresarán 40 pacientes al estudio, 20 en la rama matico y 20 en la rama placebo.

##### **IV. 1 d. Criterios de inclusión.**

Los pacientes que ingresen en este estudio deben cumplir con todos los criterios de inclusión y no cumplir ningún criterio de exclusión.

-Consentimiento informado firmado.

-Hombres y mujeres mayores de 18 años que presenten EPP secundario quimioterapia o terapia antineoplásica.

-EPP comprobada clínicamente y evaluada según criterio de NCI CTCAE (v.3.0) (28) por el médico tratante.

- Que no estén recibiendo otro producto para el tratamiento de los síntomas.
- Que tengan planificado a lo menos tres ciclos más con igual terapia.

#### **IV. 1 e. Criterios de exclusión.**

Presentar algún problema cognitivo que le impida cumplir con las exigencias del estudio.

Tener alergia conocida a algún componente del preparado.

#### **IV. 1 f. Ingreso de pacientes.**

Los pacientes que presenten EPP serán invitados a participar en el estudio por el médico tratante y/o investigador principal quien informará al paciente de los detalles del estudio y procederá a la obtención del consentimiento informado. Una vez obtenida la firma del consentimiento, se evalúa la intensidad de la EPP, y se hace un registro fotográfico de la misma.

Se le entrega el producto asignado y las instrucciones de uso.

Se cita a próximo control.

#### **IV. 1 g. Tratamiento propuesto.**

Se propone comparar la efectividad de una loción o/w en base a un extracto de matico versus una loción sin el extracto de matico en el tratamiento de la EPP secundaria a quimioterapia.

#### **IV1.h formulación del producto a usar.**

Para el tratamiento de la EPP se preparó una loción, pesando en un recipiente previamente tarado, los componentes de la fase oleosa, alcohol estearílico aceite mineral, Amerchol L-101 Arlacel 165, además de dióxido de titanio. En otro recipiente, previamente tarado, se pesaron los componentes de la fase acuosa glicerina, metilparabeno, propilparabeno, agua y el extracto de matico, ambos recipientes se calentaron hasta 70 y 72°C respectivamente, luego se agregó la fase acuosa sobre la oleosa agitando a 1500 rpm durante un minuto y luego a 100 rpm hasta que la mezcla alcanzó los 40°C y se dejó reposar. Una vez que alcanzó la temperatura ambiente, se verificó el peso final.

Se realizaron pruebas de estabilidad química y estabilidad física, estudios de estabilidad acelerada y de estantería (51, 70).

#### **IV. 1 i. Forma de administración.**

Se administraron 5 cc del producto en ambas palmas cada 8 hrs y 5cc del producto en ambas plantas cada 12 hrs mientras duraron los signos y síntomas de la EPP.

#### **IV. 1 j Ingreso de pacientes al estudio.**

Los pacientes en los que se detectó el evento adverso EPP secundario a terapia antineoplásica, ya sea en el seguimiento farmacoterapéutico o en la evaluación clínica, fueron invitados a participar del estudio mediante el proceso de toma de consentimiento informado a cargo del investigador principal o de los sub investigadores, en dicho proceso se les explicó el alcance del estudio, se les leyó el documento Consentimiento Informado aprobado por el Comité Ético Científico respectivo, se resolvieron las dudas. Cuando el paciente tomaba la decisión de participar se le pedía la firma y la fecha en el documento de su puño y letra y firmaba también el investigador que había conducido el proceso de toma de consentimiento. Se firmaron dos copias del documento, una para entregar al paciente y la otra quedó guardada en la ficha del paciente.

#### **IV. 1 k. Evaluación y asignación de tratamiento.**

Se evaluó el grado de EPP al ingreso, tanto clínicamente como por registro fotográfico de palmas y plantas.

La evaluación clínica de ingreso estuvo a cargo de los oncólogos médicos Mónica Ahumada y/o Jorge Gallardo, el registro fotográfico, la información y el seguimiento al paciente estuvo a cargo del investigador principal.

Se entregó el producto en estudio en forma aleatorizada, frasco número par o frasco número impar. El número del producto entregado se registró en la ficha clínica.

Se entregó un dosificador para la loción, y las instrucciones verbales y prácticas de uso, además se entregó una planilla para registrar el uso del producto y las

instrucciones de aplicación. (Anexo 1). El paciente debía usar 0.5 cc en las palmas cada 8 horas y 0.5 cc en las plantas cada 12 horas.

Se entregó una planilla para la autoevaluación de los síntomas y signos de la toxicidad (Anexo 2).

Se realizó un registro fotográfico a lo menos cada 21 días y se realizó evaluación clínica cada 14 días.

En cada control se evaluó la cartilla del paciente donde éste registraba el uso del producto y los síntomas.

En conjunto con este seguimiento se evaluaron y trataron los efectos no deseados que presentó el paciente durante la terapia. Para la evaluación de los efectos no deseados se utilizó el CTCAE v 3.0 y se trató de acuerdo a las pautas establecidas del centro y las características del paciente.

El paciente fue evaluado semanalmente para todos los parámetros de eventos adversos que presentó, se evaluó también la terapia concomitante, respecto a eficacia clínica y efectos no deseados y se realizaron las modificaciones necesarias.

El paciente fue consultado en la anamnesis inicial respecto a antecedentes de alergia a fármacos, a alimentos o factores ambientales. Para evaluar si el paciente presenta dermatitis atópica se realizó en algunos de ellos el test de dermografismo haciendo una línea en la piel del dorso o de las extremidades con un objeto romo metálico y se esperó 5 minutos para evaluar si se forma el habón y registrar el color de éste.

#### **IV. 1 k. a *Efecto no deseado por paciente.***

Se informó el grado del evento adverso al inicio y el grado que alcanzó el evento durante el tratamiento. El evento adverso es eritrodisestesia palmar y eritrodisestesia plantar, para la graduación de la eritrodisestesia se evaluaron los siguientes parámetros: eritema, profundidad de surcos, adormecimiento, edema, dolor, prurito utilizando el CTCAE v3.0 y/o manifestación del paciente (la que sea más severa).

**IV. 1k. b Efecto no deseado por paciente y por número de ciclos.**

Se informará la frecuencia de cada evento no deseado por paciente y por el número de ciclos administrados. En este caso, los datos representarán la suma, para todos los pacientes, del cociente entre el número de casos del evento adverso y el número total de ciclos administrados.

**IV. 1k. c Efecto no deseado por número de ciclos.**

Se informará el número de veces que se ha presentado el efecto adverso durante los ciclos evaluados.

Esta forma de entrega de resultados se utiliza para efectos no deseados que pueden presentarse en más de una oportunidad durante el ciclo, como por ejemplo náuseas, vómitos o diarrea y no es utilizado para efectos que se presentan como un continuo como por ejemplo alopecia. En el caso del evento que está en estudio tiene más características de un continuo a pesar que puede disminuir en intensidad durante los días de descanso de quimioterapia, por esta razón siempre se registrará la mayor intensidad encontrada.

Se informará con mayor detalle el evento adverso que origina la investigación de este trabajo y cualquier otro que sea relevante para el estudio, el resto de la información será presentada de manera general como toxicidad gastrointestinal, hematológica y metabólica.

**IV. 1 l. Retiro del estudio.**

El paciente puede retirarse cuando lo estime conveniente, sin necesidad de dar justificación y esto no altera el seguimiento clínico de su patología de base.

Cuando el médico tratante y/o investigador principal consideren que el paciente no está siendo beneficiado.

Cuando la toxicidad desaparezca.

#### **IV. 1 m Ruptura del ciego.**

El ciego se romperá en caso de presentar reacción adversa severa que se asocie al producto y al término del seguimiento para entregar los resultados.

#### **IV. 2 Estudio Clínico 2.**

“Estudio clínico randomizado doble ciego control placebo para evaluar la efectividad como prevención de la radioepitelitis de un gel a base de un extracto de matico versus placebo en pacientes que son sometidos a radioterapia”.

#### **IV. 2 a. Diseño.**

El estudio es aleatorizado, doble ciego control placebo.

#### **IV. 2 b. Lugar de realización.**

Este estudio se realizó en el Instituto Radionuclear Providencia, en la Fundación Arturo López Pérez y en Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

#### **IV. 2 c. Población en estudio.**

Pacientes adultos ambos géneros que deban recibir radioterapia y que sean atendidos en estos centros o Instituto de Terapias Oncológicas Providencia.

Ingresarán 80 pacientes al estudio, 40 en la rama matico y 40 en la rama placebo.

#### **IV. 2 d. Criterios de inclusión.**

Los pacientes que ingresen en este estudio deben cumplir con todos los criterios de inclusión y no tener ningún criterio de exclusión.

- Aceptación de participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Que deba recibir radioterapia por cáncer de mama o por cáncer de cabeza y cuello o en una zona posible de fotografiar.
- Varón o mujer mayor de 18 años.
- Que sea capaz de seguir las indicaciones de uso.

#### **IV. 2 e. Criterios de exclusión.**

- Presentar algún problema cognitivo que le impida cumplir con las exigencias del estudio.
- Tener alergia conocida a algún componente del preparado.

#### **IV. 2 f. Ingreso de pacientes.**

Los pacientes que debían recibir radioterapia y cumplían con los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio por el médico tratante y/o por el investigador principal quienes realizaron el procedimiento de toma de consentimiento informado, informando al paciente de los detalles del estudio y resolviendo las dudas presentadas por estos. Si el paciente decidía participar, se le solicitaba firmar 2 ejemplares del consentimiento y la persona que conduce el procedimiento firma también los dos ejemplares entregándosele uno al paciente y el otro es guardado en la ficha del paciente. Una vez obtenida la firma del consentimiento, se realizó un registro fotográfico de la zona a irradiar.

Se le entregó el producto asignado y se dieron las instrucciones de uso, verbales, escritas y cuando fue necesario se realizó la primera aplicación del producto en el centro.

Los pacientes reciben radioterapia generalmente de lunes a viernes por un número de sesiones que está relacionado con el tipo de tumor y objetivo de la terapia.

Los pacientes fueron randomizados según tipo de cáncer, zona a irradiar, tipo de piel, se entregaban estos parámetros en forma telefónica a las personas (parte no ciega del estudio) que asignaban el número del producto que debía usar el paciente.

Se prefirió pacientes con cáncer de mama por ser de alta prevalencia en nuestro país y porque la radioterapia se prescribe en casi todos los estadios de la enfermedad.

Se registró en la ficha clínica al menos todos los datos solicitados en el CRF.



#### **IV. 2 g. Tratamiento propuesto.**

Se propone comparar la efectividad de un gel en base a un extracto de matico versus un gel sin el extracto de matico en la prevención de radioepitelitis secundaria a radioterapia.

#### **IV. 2 g.1 Preparación del producto a investigar.**

Para la prevención de la radioepitelitis se seleccionó un gel de Carbomer 1342 debido a que es de fácil aplicación y entrega una sensación de frescor en la zona aplicada. Para la preparación del gel se usó carbomer 1342 (BF Goodrich) y metilparabeno (NIPA), solución de trietanolamina al 20% (Merck p.a.) y agua destilada, se probaron diferentes técnicas de preparación y se eligió agregar a un recipiente previamente tarado que contiene agua destilada 5% propilenglicol y 0,1% metilparabeno, se calentó y agitó a 70 °C hasta disolución completa del metilparabeno, se agregó 1% carbomer 940 con agitación a 1000 rpm. Se llevó a pH 5 con NaOH al 10%, a esta preparación se le agregó una solución del extracto de matico con agitación y se completó con agua hasta el peso necesario. Se realizaron pruebas de estabilidad química y estabilidad física, estudios de estabilidad acelerada y de esterilidad (51, 70).

#### **IV. 2 h. Forma de administración.**

Se dio la información a los pacientes de realizar una aplicación justo después de haber recibido la radioterapia (en el centro en que reciba la radiación) y posteriormente una segunda administración entre 10 y 12 horas posteriores a la administración de la radioterapia.

Para la administración del producto los pacientes recibieron un dosificador (cucharita plástica de 1.0 ml).

El investigador principal explicó al paciente en forma práctica qué cantidad debe usar en cada administración y cómo aplicarla.

El paciente recibió una planilla donde registró el uso del producto, y la causa de no adherencia si esto ocurría.

Se realizó anamnesis farmacológica, anamnesis médica en la que se hizo especial énfasis a los antecedentes de alergia tanto a fármacos como a alimentos y joyas.

Se realizó en algunos pacientes el test de dermografismo para correlacionar este resultado con el grado de toxicidad presentada.

#### **IV. 2 i. Evaluación.**

El evento será evaluado clínicamente y por registro fotográfico cada semana

El evento adverso se informará por el grado mayor presentado en cada semana de terapia y el resultado será informado EPP inicial menos EPP final.

La evaluación clínica estará a cargo de los oncólogos médicos Mónica Ahumada y/o Jorge Gallardo y del radioterapeuta del centro de radioterapia. Se realizará un registro fotográfico a lo menos cada 14 días. Se evaluará la cartilla del paciente donde éste registra el uso del producto y los síntomas.

Como prueba estadística se utilizaran, regresión múltiple, regresión de la mediana con bootstrap 500 que es una forma de muestreo que simula la población completa, se toma la muestra con repetición (78), y análisis de varianza.

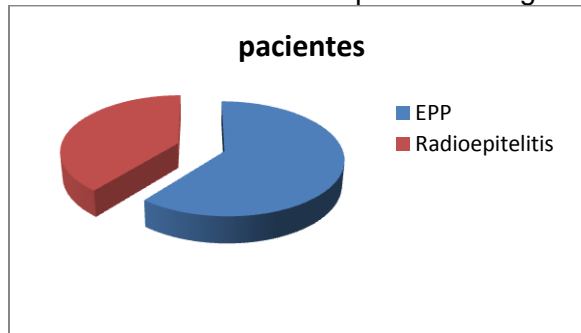
Para este estudio de acuerdo a la nomenclatura utilizada en oncología clínica, se entiende por esquema la combinación de fármacos antineoplásicos administrados al paciente y por ciclos las veces que ese esquema fue administrado al paciente.

Un paciente puede recibir más de un esquema y cada esquema puede tener varios ciclos.

## V. RESULTADOS.

Durante el período de estudio se realizó seguimiento a 121 pacientes para EPP y a 78 pacientes para radioepitelitis. Gráfico 1.

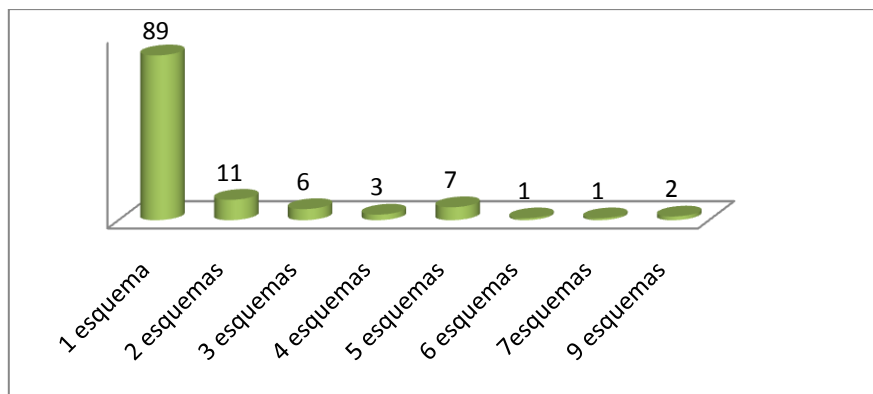
**Gráfico 1** Distribución de pacientes según estudio.



### 1. Estudio Clínico 1. Tratamiento de la Eritrodisestesia palmar plantar.

Los pacientes seguidos para EPP, 78 mujeres y 43 hombres promedio de edad 57,16 años (18-82), recibieron 207 esquemas de quimioterapia, es decir, un promedio de 1,7 esquemas por paciente con un rango de 1 a 9 esquemas diferentes por paciente. El número de pacientes por esquemas de quimioterapias recibidos se detalla en el gráfico 2.

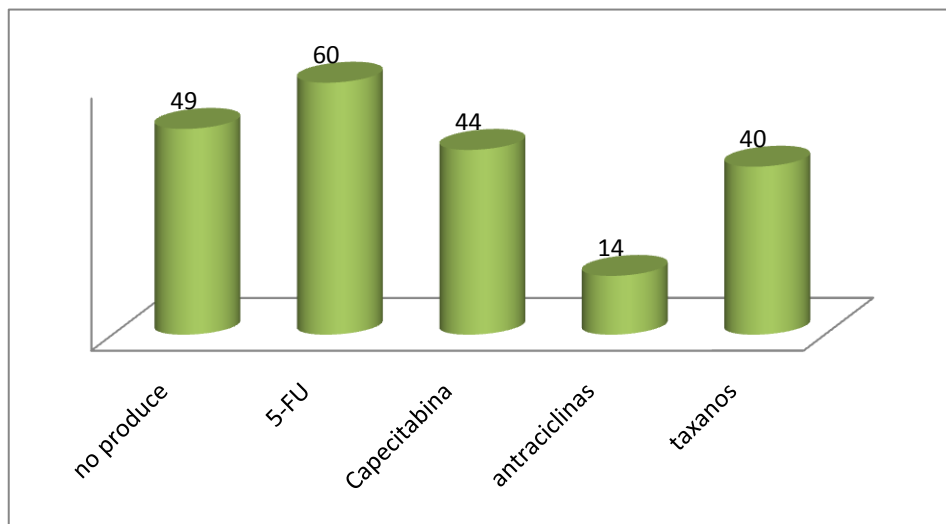
**Gráfico 2** Distribución de pacientes por número de esquemas de quimioterapia recibidos.



De estos esquemas, 153 (73,9%), fueron en base a fluoropirimidinas, antraciclínicos, taxanos o combinaciones de éstos, es decir, terapia capaz de producir EPP, en la distribución que se muestra en el gráfico 3.

Se evaluaron 1262 ciclos de quimioterapia con un promedio de 6 ciclos por esquema (2-36). Se realizó un total de 3911 semanas de seguimiento con un promedio de 37,68 semanas por esquema (3-66).

**Gráfico 3** Número de pacientes que tuvieron como base el fármaco que se indica para su esquema de quimioterapia.



En los 60 esquemas que tienen como base 5-fluorouracilo, (5-FU) se utilizaron combinaciones con oxaliplatino y leucovorina (esquema Folfox) en 14 pacientes con un total de 137 ciclos, promedio de 9,78 ciclos (2-12), combinaciones con irinotecan leucovorina (esquema folfiri) en 6 pacientes con un total 49 ciclos (5-12), combinaciones con cisplatino antraciclínicos en 15 pacientes con un total de 69 ciclos (4-7) y también algunos pacientes recibieron 5-fluorouracilo en combinación con leucovorina o con radioterapia.

Existen algunos fármacos antineoplásicos que no tienen reporte, en la literatura, de producir como efecto no deseado EPP. Cuando los pacientes fueron tratados con estos fármacos, ya sea en combinación de éstos o monoterapia, se clasificó como esquemas

que no producen EPP. En este ítem están los fármacos, cisplatino, gemcitabina, ciclofosfamida y corresponden a 49 de los esquemas estudiados.

Los esquemas que tienen combinaciones de 5-fluorouracilo y antraciclinas o taxanos fueron informados como terapia en base a 5- fluorouracilo, los esquemas que tienen capecitabina y taxanos o antraciclínicos y capecitabina fueron informados como en base a capecitabina.

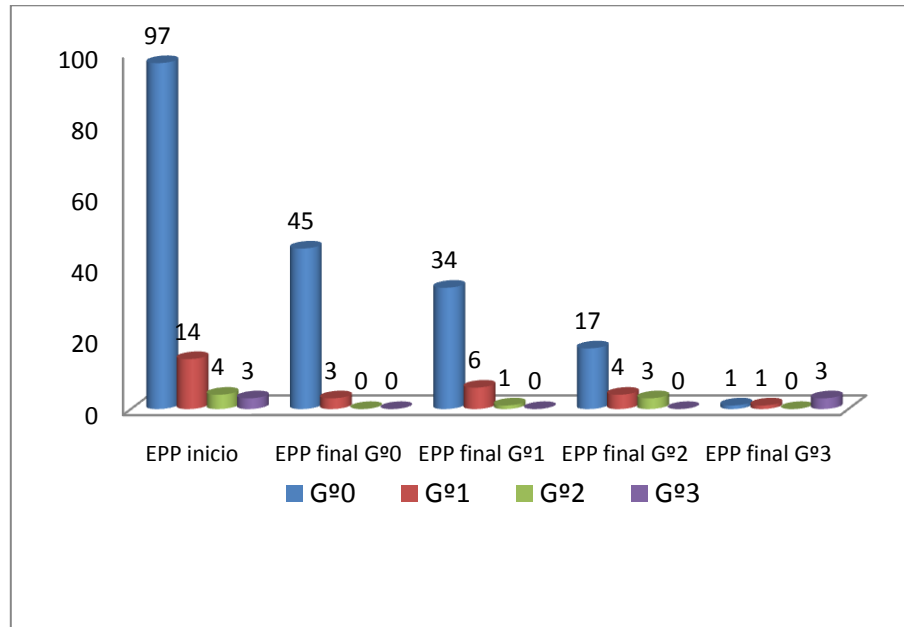
Todos los pacientes recibieron indicación para el mejor cuidado de soporte (MCS).

En 118 esquemas los pacientes recibieron sólo MCS, 97 de estos pacientes iniciaron su quimioterapia con EPP G<sup>0</sup> y 21 pacientes con algún grado de EPP, toxicidad producida por esquemas de quimioterapia anteriormente recibidos. Treinta y ocho de estos esquemas fueron en base a fármacos que no tienen reporte en la literatura de producir EPP, sin embargo 15 de los pacientes que recibieron estos esquemas desarrollaron algún grado de EPP. De los 80 pacientes que recibieron esquemas en base a fármacos con potencial de producir EPP no se presentó toxicidad o se mantuvo la toxicidad de inicio en 22 pacientes. Como EPP final se designa a la máxima toxicidad, presentada en el periodo en que estuvieron con el esquema evaluado (Tabla2 y gráfico 4).

**Tabla 2** EPP inicio y final en esquemas en que los pacientes recibieron sólo mejor cuidado de soporte.

	EPP inicio	EPP final 0	EPP final 1	EPP final 2	EPP final 3	total
G <sup>0</sup>	97	45	34	17	1	97
G <sup>1</sup>	14	3	6	4	1	14
G <sup>2</sup>	4	0	1	3	0	4
G <sup>3</sup>	3	0	0	0	3	3
total	118	48	41	24	5	118

**Gráfico 4** Distribución de acuerdo a toxicidad de inicio y final de esquemas en que los pacientes sólo recibieron el mejor cuidado de soporte.n=118



En el gráfico 4 las barras azules representan el número de pacientes que inició tratamiento de quimioterapia con EPP G<sup>0</sup> y los grados de EPP final desarrollada por estos pacientes,, las barras rojas representan a los pacientes que iniciaron la quimioterapia con toxicidad G<sup>1</sup> y el grado de toxicidad final desarrollada durante la terapia, las barras verdes representan a los pacientes que iniciaron su tratamiento con toxicidad G<sup>2</sup> y las barras púrpura a los pacientes que iniciaron tratamiento con una EPP G<sup>3</sup>.

Como se aprecia en el gráfico 4 se mantuvo la toxicidad de inicio en 54 pacientes (45,7%), bajó la EPP en 1 grado en 4 pacientes (3,38%), empeoró en 1 grado en 38 pacientes (32,2%), en 2 grados en 18 pacientes (15,25%) y en 3 grados en 1 paciente (0,8%). En resumen disminuye la toxicidad en el 3,38%, se mantiene en 45,7% y empeora en 48,3% de los pacientes en que se deja sólo MCS.

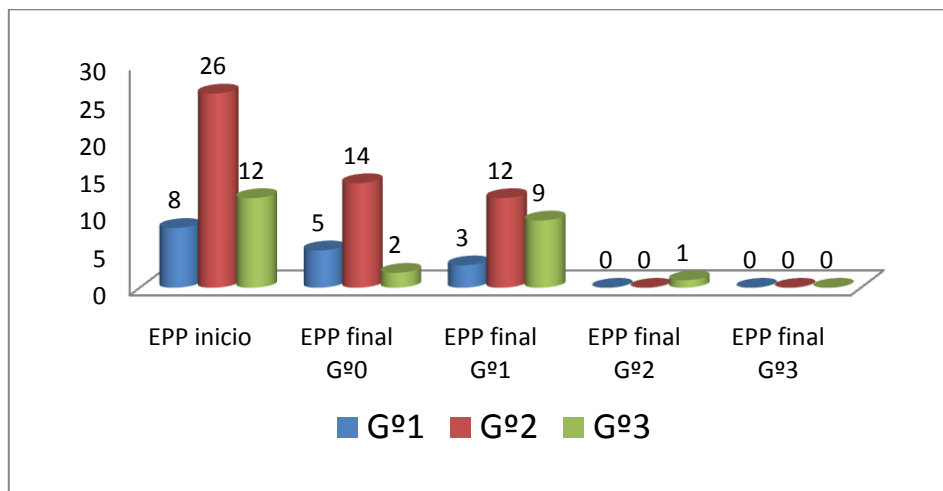
A 46 de los pacientes que desarrollaron EPP durante su tratamiento de quimioterapia se les administró M+MCS, se realizó el seguimiento por 295 ciclos con un

promedio de 6,4 ciclos (3-12) por paciente. Ocho pacientes iniciaron el tratamiento con matico, con una EPP G<sup>0</sup>1, 26 de ellos iniciaron el uso de matico con EPP en G<sup>0</sup>2 y 12 pacientes con EPP en G<sup>0</sup>3. Los resultados finales se muestran en la tabla 3 y gráfico 5.

**Tabla 3** EPP inicio y final de los esquemas en tratamiento con matico.

	EPP inicio n/(%)	EPP final 0	EPP final 1	EPP final 2	EPP final 3	total
G <sup>0</sup> 1	8 / (17,39)	5	3	0	0	8
G <sup>0</sup> 2	26/ (56,52)	14	12	0	0	26
G <sup>0</sup> 3	12/ (26,08)	2	9	1	0	12
total	46 (100)	21	24	1	0	46

**Gráfico 5** Distribución de acuerdo a toxicidad de inicio y final en esquemas en que los pacientes recibieron matico más mejor cuidado de soporte. n=46



En el gráfico 5 las barras azules representan a los pacientes que iniciaron el tratamiento con M+MCS con una toxicidad inicial G<sup>0</sup>1 y las toxicidades finales evaluadas en estos pacientes, las barras rojas representan a los pacientes que iniciaron el tratamiento de M+MCS con toxicidad G<sup>0</sup>2 y las toxicidades finales evaluadas en estos pacientes y las barras verdes representan a los pacientes que iniciaron el tratamiento M+MCS con toxicidad G<sup>0</sup>3 y las toxicidades finales presentadas.

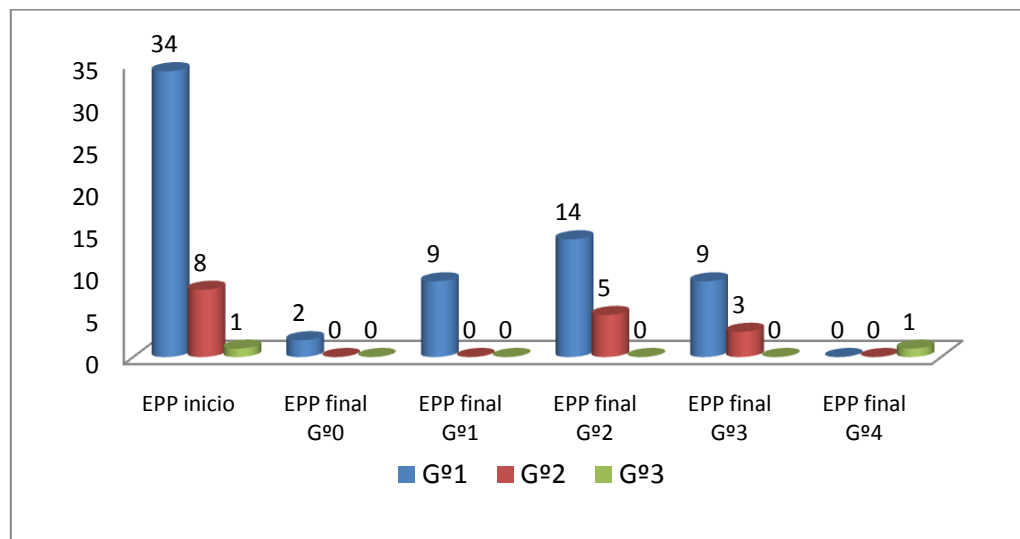
Como se aprecia en el gráfico 5, de los 46 pacientes tratados, en 43 de ellos la toxicidad disminuyó en uno o dos grados, en 3 pacientes la toxicidad se mantuvo y ningún paciente presentó aumento de toxicidad.

A 43 de los pacientes que presentaron EPP durante su tratamiento con quimioterapia se les administró P+MCS con 284 ciclos de seguimiento y un promedio de 6,6 ciclos (2-26) por paciente. Treinta y cuatro de los pacientes iniciaron la aplicación de P+MCS con EPP G<sup>0</sup>1, en 8 con EPP G<sup>0</sup>2 y 1 con EPP G<sup>0</sup>3, los resultados del seguimiento están expresados en la tabla 4 y gráfico 6.

**Tabla 4** EPP inicial y final de los esquemas en los cuales los pacientes recibieron placebo para tratar la EPP.

	EPP inicio	EPP final 0	EPP final 1	EPP final 2	EPP final 3	EPP final 4	total
G <sup>0</sup> 1	34 (79,06)	2	9	14	9	0	34
G <sup>0</sup> 2	8 (18,6)	0	0	5	3	0	8
G <sup>0</sup> 3	1 (2,32)	0	0	0	0	1	1
total	43 (100)	2	9	19	12	1	43

**Gráfico 6** EPP inicial y final de los esquemas en los cuales los pacientes recibieron placebo para tratar la EPP. N=43



La primera barra azul representa a los pacientes a los que se les agregó placebo al MCS cuando presentaron una EPP G<sup>0</sup>1 y las barras azules restantes representan la



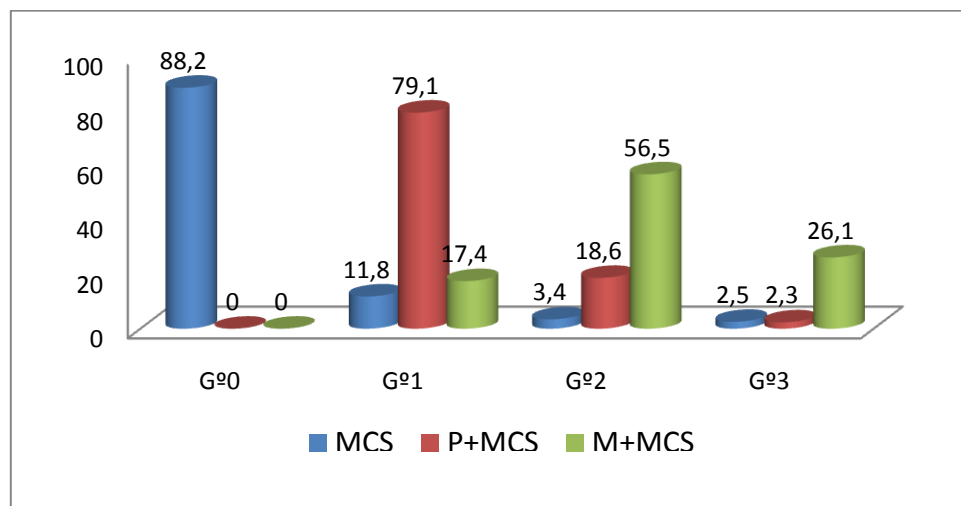
evolución de estos pacientes con su grado final de EPP. La primera barra roja a los pacientes a los que se les agregó placebo cuando su EPP era G<sup>o</sup>2 y las barras rojas siguientes las EPP finales de estos pacientes. La barra verde representa al paciente con EPP G<sup>o</sup>3 cuando se agregó placebo y la toxicidad final presentada.

Como se aprecia en el gráfico, en 6 pacientes disminuyó un grado la toxicidad, en 14 pacientes se mantuvo y en 18 pacientes la toxicidad aumentó en uno o dos grados.

Cuarenta y nueve de los esquemas recibidos por los pacientes fueron con fármacos en los que no se reporta EPP, pero en 20 (40,8%) de estos esquemas se presentó algún grado de EPP o empeoró la EPP de inicio durante la terapia.

Los gráficos 7 y 8 muestran las toxicidades de inicio y final en porcentaje y de acuerdo a lo recibido para la EPP.

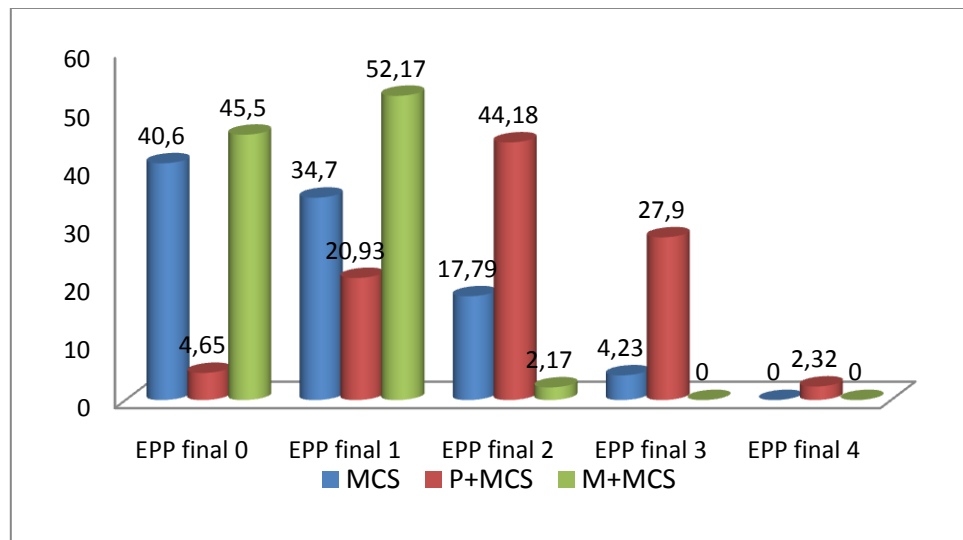
**Gráfico 7** Pacientes, en %, por grado de EPP de inicio de acuerdo a tratamiento empleado para EPP.



La columna azul representa al % de pacientes que inició su quimioterapia y MCS con EPP G<sup>o</sup>0, G<sup>o</sup>1 G<sup>o</sup>2 o G<sup>o</sup>3 con un n=118. La columna roja representa al % de pacientes a los que se les agregó placebo a MCS cuando presentaron EPP G<sup>o</sup>1, G<sup>o</sup>2 o

G<sup>0</sup>3 con un n=43 la columna verde representa el % de pacientes los que se les agregó matico a MCS cuando presentaron EPP G<sup>0</sup>1, G<sup>0</sup>2 o G<sup>0</sup>3, con un n=46. Como se aprecia en el gráfico 7, los pacientes a los que se les agregó matico presentaban inicialmente mayor grado de EPP que los pacientes que recibieron placebo, 82,6% de los pacientes se les agrega matico con una toxicidad G<sup>0</sup>2 o 3 en cambio sólo el 20,9% que recibieron placebo tenían esos grados de toxicidad.

**Gráfico 8** Toxicidades finales en % de acuerdo a tratamiento empleado para EPP.



En el gráfico 8 las columnas azules representan al porcentaje de pacientes que recibieron sólo MCS para manejo de EPP y los respectivos grados de EPP final, las columnas rojas a los pacientes, en porcentaje, a los que se les agrega placebo para el tratamiento de EPP y las respectivas EPP finales obtenidas y las columnas verdes representan a los pacientes, en porcentaje, a los que se les agrega matico para el tratamiento de la EPP y los grados de EPP finales.

Como se observa en el gráfico 8 un porcentaje mayor de pacientes tratados con P+MCS desarrollaron EPP en grado 2 o 3, los pacientes tratados con M+MCS no presenta EPP final G<sup>0</sup>3 y sólo un 2,17% presentó grado 2.

Al comparar los resultados mostrados por los gráficos 7 y 8 se observa que a pesar de que los pacientes tratados con matico más MCS tenían mayor toxicidad de inicio que aquellos tratados con placebo + MCS, o sólo MCS la evaluación de su EPP final mostró que 45,5% de los pacientes no presentó EPP y 52,17% la presentaron en grado 1, es decir toxicidad leve, en cambio más del 70% de los pacientes que recibieron placebo +MCS terminaron con toxicidad grado 2 o mayor.

La figura 1 (anexo X) muestra el resultado obtenido por un paciente que recibió loción de matico y otro que recibió loción placebo, con igual esquema de quimioterapia, como se puede apreciar el paciente que recibió M+MCS terminó sin EPP en cambio el paciente que recibió P+MCS empeoró su EPP.

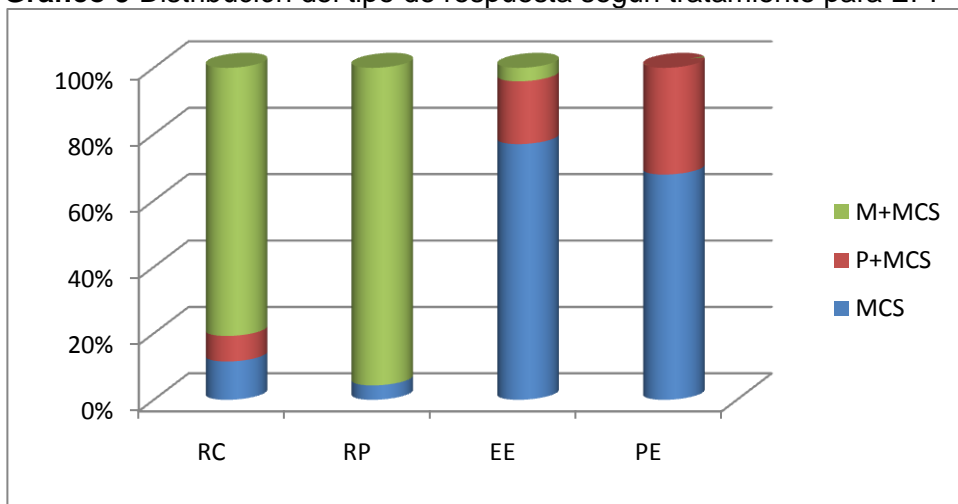
Figura 1



Si se hace una analogía con la forma de expresar los resultados en oncología y se denomina respuesta completa (RC), cuando la toxicidad revierte a G<sup>0</sup>, estabilización de enfermedad (EE) cuando ésta se mantiene en el grado de inicio, respuesta parcial (RP) cuando ésta disminuye en un G<sup>0</sup> o más y progresión de enfermedad (PE) cuando la toxicidad aumenta en 1 grado o más y esto se grafica, se observa en el gráfico 9 que

las mejores respuestas se obtuvieron en aquellos pacientes que recibieron matico +MCS como tratamiento para la EPP, representados por la columna verde.

**Gráfico 9** Distribución del tipo de respuesta según tratamiento para EPP



Con estos resultados, se hizo un análisis de varianza para las 207 observaciones con el fin de determinar si las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas.

El análisis estadístico se realizó tomando como resultado la EPP final menos la EPP inicial, considerando EPP final el mayor grado de la toxicidad presentada en el esquema observado y como EPP inicial el grado que tenía la toxicidad al iniciar el tratamiento con M+MCS o P+MCS. Como se explica anteriormente el MCS se entregó a todos los pacientes.

En el análisis 1 se evaluó si el resultado estaba influenciado por el número de semanas de seguimiento, por el número de ciclos de terapia o por el tratamiento para la EPP y se demostró que el número de ciclos o las semanas de seguimiento no tenían significancia estadística en los resultados, sólo muestra significancia el tratamiento (tabla 5).

### Análisis 1.

Anova Diferencia Tratamiento Ciclos Semanas. Número de obs =207  
R-squared = 0.6611 Root MSE = .797663 Adj R-squared = 0.5637

**Tabla 5** Anova para evaluar influencia de tratamientos, ciclos y semanas

Origen de variaciones	sumas de cuadrados	Grados Libertad	Promedio Cuadrados	F	Prob > F
Modelo	198.583841	46	4.31704002	6.78	0.0000
Tratamiento	135.171854	2	67.5859271	106.22	0.0000
Ciclos	8.67524221	14	0.619660158	0.97	0.4824
Semanas	18.1950787	30	0.606502623	0.95	0.5416
Residual	101.802632	160	0.636266453		
Total	300.386473	206	1.45818676		

La prueba anova supone que las varianzas son iguales, es decir, homogeneidad de varianzas. La prueba de Bartlett se puede utilizar para verificar esta hipótesis.

Para evaluar las diferencias de varianzas se puede emplear la prueba de una vía, si no hay diferencia entre las varianzas.

**Tabla 6** Diferencia de tratamiento Tabulación de Scheffe.

tratamiento	Resumen de la diferencia		
	media	Desv stand	frecuencia
M+MCS	-1.5217391	.69086517	46
P+MCS	.79069767	.8326132	43
MCS	.61864407	.81565339	118
Total	.17874396	1.207554	207

En la tabla 5 se observa que “tratamiento” es altamente significativo y en la tabla 6 se observa que no hay diferencia entre las desviaciones estándar para los tres tratamientos

**Tabla 7** Anova para el factor tratamiento.

Origen de variaciones	sumas de cuadrados	Grados Libertad	Promedio Cuadrados	F	Prob > F
Inter-grupos	171.95295	2	85.9764752	136.56	0.0000
Intra-grupos	128.433523	204	.629576093		
Total	300.386473	206	1.45818676		

El análisis de intergrupo expresado en la tabla 7 permite comprobar que los grupos “tratamiento” son significativamente diferentes entre ellos, pero no identifica cuales. El Test de Bartlett's para varianzas iguales  $\chi^2(2) = 1.9431$   $\text{Prob} > \chi^2 = 0.378$  demuestra un resultado no significativo. No hay diferencia entre varianzas, por lo que el análisis de una vía es adecuado.

Para identificar las diferencias de los grupos se realiza el método Scheffe

**Tabla 8** Comparación de Diferencia por Tratamiento (Scheffe).

	M+MCS	P+MCS
P+MCS	2.31244 P= 0.0005	
MCS	2.14038 P=0.0005	-.172054 P=0.478

Este análisis demuestra que no hay diferencia significativa entre P+MCS y MCS, pero sí la hay entre M+MCS y P+MCS y entre M+MCS y MCS. con  $p=0.0005$

Se realizó también el análisis anova considerando como fuente de variación el fármaco base del tratamiento de quimioterapia, el tratamiento para la EPP, los ciclos que recibió el paciente, las semanas de duración de cada uno de los esquemas y el esquema de quimioterapia propiamente tal. Este análisis demuestra que el único factor que tiene significancia estadística en los resultados obtenidos es el tipo de tratamiento que recibió el paciente para tratar la EPP, es decir tampoco influye el fármaco antineoplásico recibido por el paciente en el tipo de respuesta logrado con el tratamiento para le EPP (tabla 9).

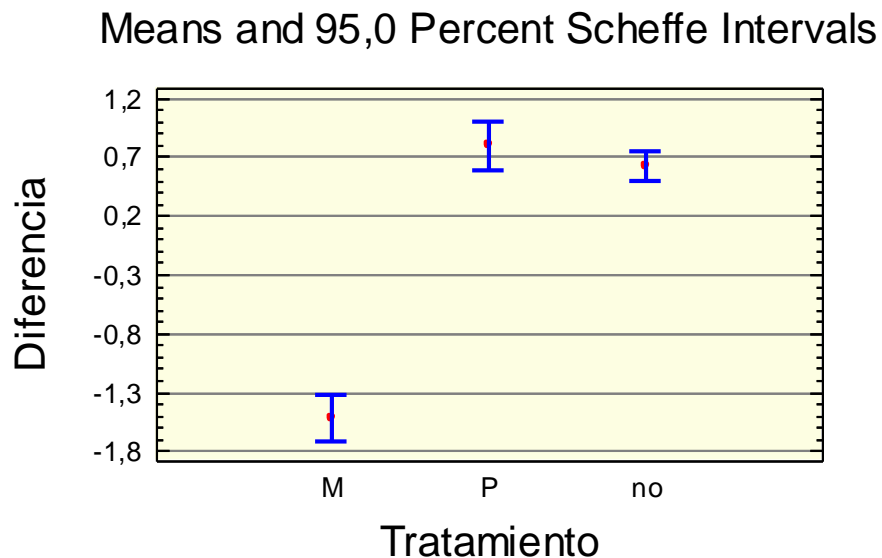
**Tabla 9** Anova considerando todas las probables fuentes de variación.

Origen de variaciones	sumas de cuadrados	Grados Libertad	Promedio Cuadrados	F	Prob > F
Model	206.865221	57	3.62921441	5.79	0.0000
Base del esquema	1.28605665	4	0.321514161	0.51	0.7266
Tratamiento	76.4364682	2	38.2182341	60.92	0.0000
Ciclos	6.8248256	14	0.487487543	0.78	0.6925
Semanas	16.7241934	29	0.576696325	0.92	0.5889
Esquema quimioterapia	3.90449861	8	0.488062326	0.78	0.6227
Residual	92.8435166	148	0.627321058		
Total	299.708738	205	1.46199384		

Al evaluar la implicancia de los fármacos antineoplásicos se demostró en este número de observaciones que los esquemas con fluoropirimidinas y taxanos eran los responsables de mayores episodios de apariciones de EPP y que los esquemas con fármacos que según la literatura no reportan este efecto no deseado, lo presentan casi igual que los esquemas con antraciclínicos en los que se reporta en aproximadamente el 60%.

Dado que el valor p de la prueba F es menor que 0,05, hay una diferencia estadísticamente significativa entre la Diferencia media de un tratamiento y otro con un nivel de confianza del 95,0%.

**Gráfico 10** Diferencia de medias según tratamiento recibido para EPP



M= matico + MCS, P= placebo + MCS, No = MCS

Como se observa en el gráfico 10 los intervalos de confianza de los grupos P+MCS y MCS se superponen, lo que significa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos y el intervalo de confianza de M+MCS no se superpone con los anteriores y está claramente ubicado en valores negativos de la tabla, lo que informa de diferencias estadísticamente significativa con los dos grupos comparadores y mayor

eficacia, considerando que se esperan valores negativos por la disminución del evento adverso.

En el gráfico 11 se observa nuevamente la diferencia en cuanto a “M” (M+MCS) respecto a “P” (P+MCS) o “no” (MCS) y la similitud de los resultados de los 2 últimos.

Una paciente utilizó técnica oclusiva para la administración del producto con resultados negativos como se observa en la figura 2.

Figura 2



Una característica de la piel que pudiese tener alguna influencia en la aparición de EPP es el tipo de dermatografismo que presenten los pacientes.

El dermatografismo consiste en una tendencia exagerada a la producción de habones en la piel cuando está se rasca. Un 25-50% de las personas desarrollan tras un rascado vigoroso una zona blanquecina y posteriormente roja y una discreta hinchazón en la zona de rascado debido principalmente a la liberación de histamina y otros mediadores. En cambio, en individuos con antecedentes de dermatitis atópica se produce blanqueamiento en lugar de eritema, producto de vasoconstricción. Con el fin de evaluar si la respuesta al tratamiento de la EPP estaba influenciada por el tipo de dermatografismo del paciente o si existe una relación entre dermatografismo positivo y



presentación de EPP, se realizó el test de dermatografismo en aquellos pacientes que a Mayo 2010 estaban en seguimiento y a pacientes que ingresaron a quimioterapia con fluoropirimidinas en Junio 2010.

Se realizó el test a 48 pacientes, resultando negativo (no se presentó cambio en la piel) en 13 pacientes, rojo (habón eritematoso) en 23 pacientes y blanco (habón blanco) en 12 pacientes (Tabla 10).

**Tabla 10** Pacientes en los que se realizó el test de dermatografismo.

	rojo	blanco	negativo	total
MCS	6	8	9	23
MCS+M	7	0	2	9
MCS+P	10	4	2	16
total	23	12	13	48

De los 23 pacientes con resultado del test rojo, 6 recibieron MCS para la EPP y en uno de ellos la toxicidad disminuyó en 3 grados, en un paciente disminuyó en 2 grados, en dos pacientes en 1 grado y en dos pacientes se mantuvo la EPP.

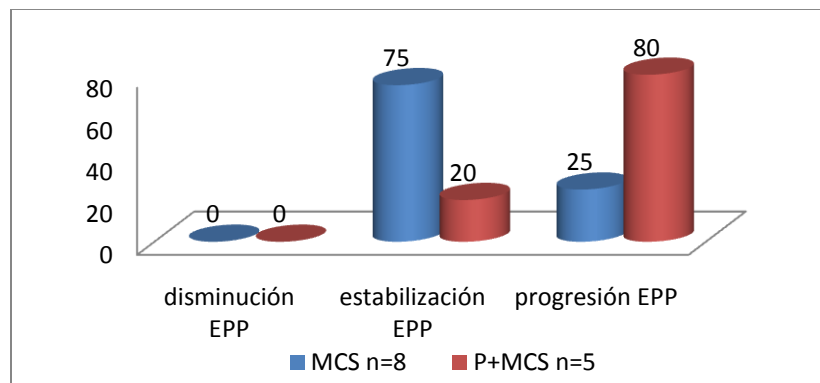
Diez pacientes recibieron MCS+P de los cuales en uno se observó disminución de un grado en la toxicidad, en otro paciente se mantuvo, en 6 aumentó en 1 grado y en dos pacientes aumentó en 2 grados. Siete pacientes recibieron el preparado de matico, en uno disminuyó en 3 grados, en cuatro disminuyó en 2 grados y en dos disminuyó en 1 grado.

De los 12 pacientes con resultado del test blanco, 8 recibieron MCS, en 6 de ellos se mantuvo la toxicidad de inicio en uno aumentó en un grado y en otro aumentó en 2 grados. Cuatro pacientes recibieron MCS+P, mantuvo la toxicidad uno, aumentó la toxicidad en un grado un paciente y en 2 grados 1 paciente. No hubo pacientes tratados con MCS+M.

De los pacientes con resultado del test negativo, nueve recibieron MCS, cinco mantuvieron la toxicidad, aumentó en 1 grado en 3 pacientes y en 2 grados en un

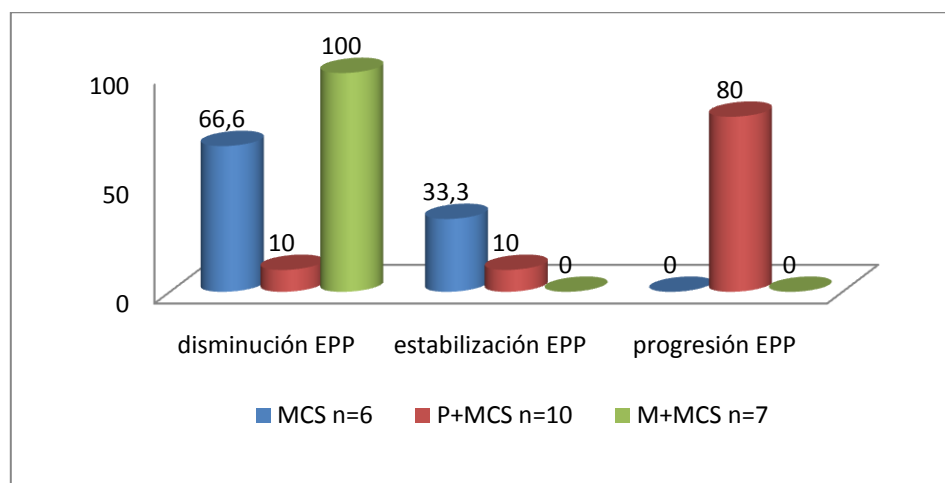
paciente. Dos pacientes recibieron MCS+M y la toxicidad disminuyó en 1 grado. Dos pacientes recibieron MCS+P, se mantuvo la toxicidad en un paciente y aumentó en 1 grado en el otro paciente.

**Gráfico 11** Respuesta en pacientes con dermatofismo blanco según tratamiento recibido

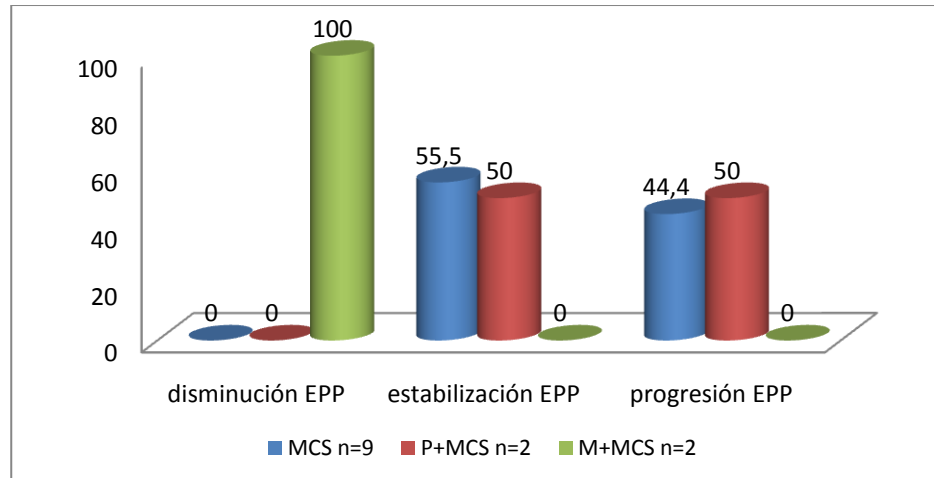


Como se observa en el gráfico 11, de los pacientes que desarrollaron dermatofismo blanco (mayor prevalencia de dermatitis atópica) ninguno de ellos recibió matico para su tratamiento, pero se mantiene la tendencia de no mejorar la EPP cuando sólo reciben MCS o P+ MCS.

**Gráfico 12** Respuesta en pacientes expresado en % con dermatofismo rojo según tratamiento recibido.



**Gráfico 13** Respuesta en pacientes con dermatofismo negativo según tratamiento recibido.



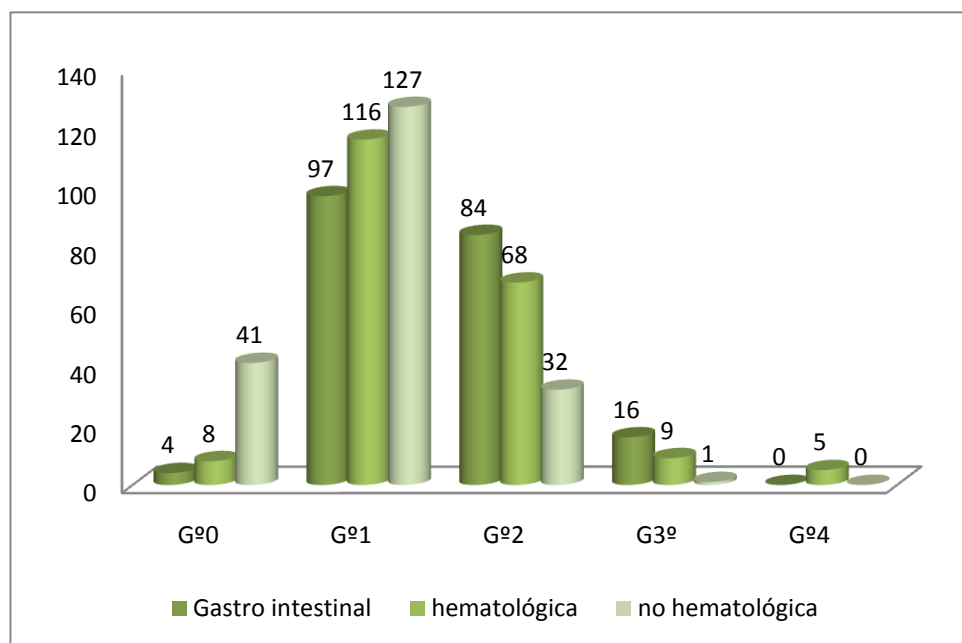
Como se muestra en los gráficos 12 y 13, en este pequeño número de pacientes, se mantiene la tendencia mostrada en la población estudiada, respecto a que aquellos pacientes que recibieron matico en su tratamiento para EPP presentaron mejor respuesta (columna verde). Por lo que el tipo de dermatofismo del paciente no influiría en desarrollo ni respuesta al tratamiento de la EPP.

Los otros efectos adversos registrados e intervenidos fueron los hematológicos, los gastrointestinales y los no hematológicos. En los hematológicos se registró anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los eventos gastrointestinales registrados y seguidos fueron náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia y mucositis. En los eventos no hematológicos se evaluó la función renal, la función hepática, el peso corporal y la adinamia.

La evaluación fue semanal y se registró en la ficha del paciente. Para el informe de los resultados se consideró el mayor grado presentado durante el esquema de quimioterapia.

La intervención consistió en informar al paciente al inicio de un nuevo esquema, sobre los efectos adversos posibles en relación a la terapia antineoplásica prescrita, en educar al paciente respecto a la profilaxis y detección precoz de los posibles efectos no deseados, en ser un nexo entre el médico tratante y el paciente. Una vez presentado el evento adverso se informó al médico tratante, se propuso una solución y se realizó seguimiento hasta resolución de la toxicidad.

**Gráfico 14** eventos adversos por grado



En el gráfico 14 se muestran los eventos adversos en su grado mayor presentados por los pacientes durante los esquemas de quimioterapia. Como se observa, éstos fueron mayoritariamente leves a moderados, los 5 casos de evento hematológico Gº4 corresponden a neutropenia, en ninguno de los casos se presentó fiebre y el tratamiento profiláctico fue adecuado.

## 2. Estudio clínico 2 Radioepitelitis.

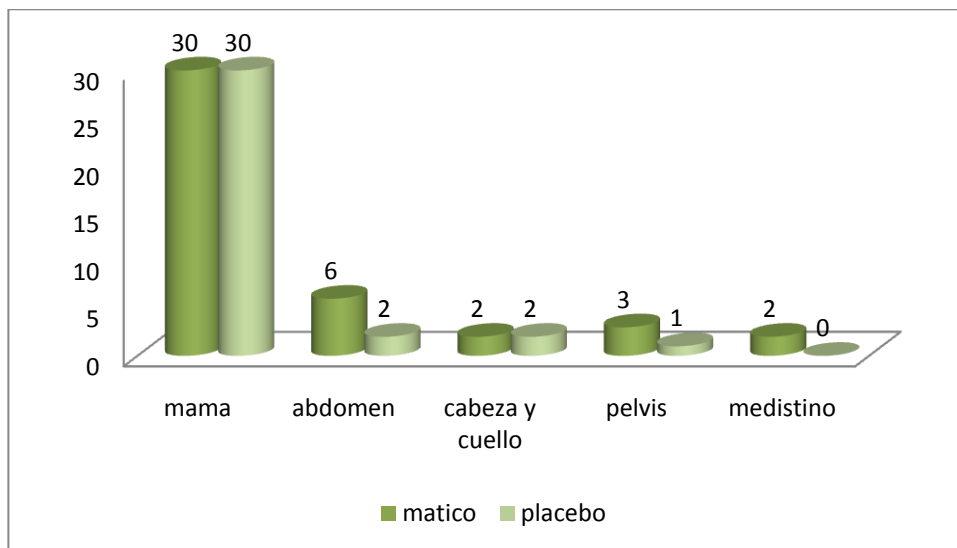
Ingresaron al estudio 78 pacientes. Sesenta y siete mujeres con un promedio de edad de 55 años, rango (34-79) y 11 varones con un promedio de edad de 65,1 años y un rango (23-77).

De las 67 mujeres, 36 recibieron matico y 31 recibieron placebo, de los varones 7 recibieron matico y 4 recibieron placebo.

**Tabla 11** número de pacientes tratados con M o P según la zona irradiada

zona irradiada	matico	placebo	total
mama	30	30	60
abdomen	6	2	8
cabeza y cuello	2	2	4
pelvis	3	1	4
mediastino	2	0	2
TOTAL	43	35	78

**Gráfico 15** Distribución de pacientes según área irradiada y tratamiento recibido.



En el gráfico 15 se observa que la distribución entre zona irradiada y tratamiento recibido fue homogénea.

Veintitrés pacientes recibieron hasta 5000 Gy, como dosis total, 10 de ellos recibieron matico para la prevención de radioepitelitis y 13 placebo. El gráfico 16 muestra que la mitad de los pacientes que reciben matico para prevención de radioepitelitis desarrollaron la toxicidad en grado 1 y la otra mitad no la presentó, en cambio de los pacientes que recibieron placebo, sobre un 60% presentó radioepitelitis en grado 2 o 3.

Figura 3 Paciente que utilizó gel placebo



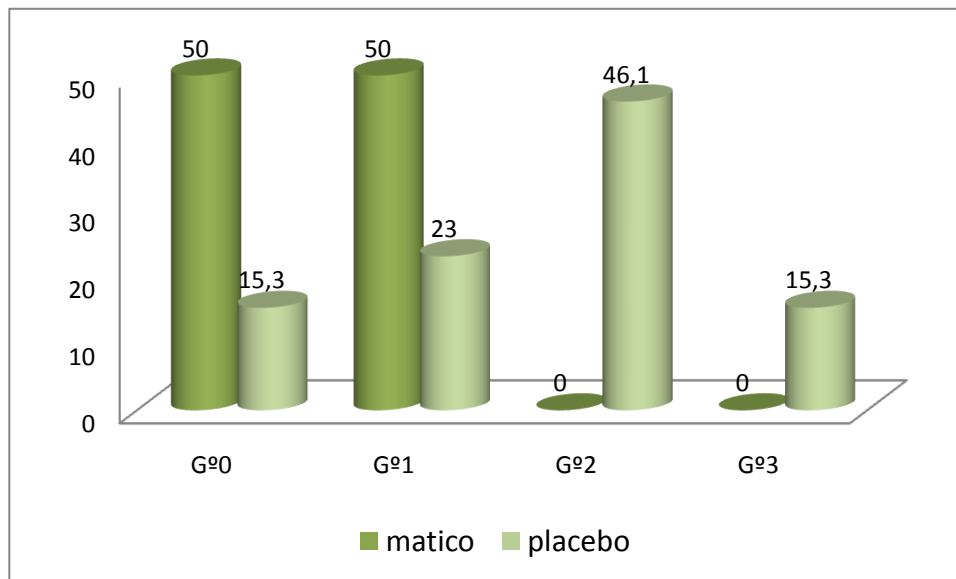
Figura 4 Paciente que utilizó gel matico



La figura 3 corresponde a una paciente que recibió gel placebo como profilaxis de radioepitelitis. A los 36 días de iniciado el tratamiento presentó toxicidad G<sup>o</sup> 1 y 10 días después la toxicidad fue más severa.

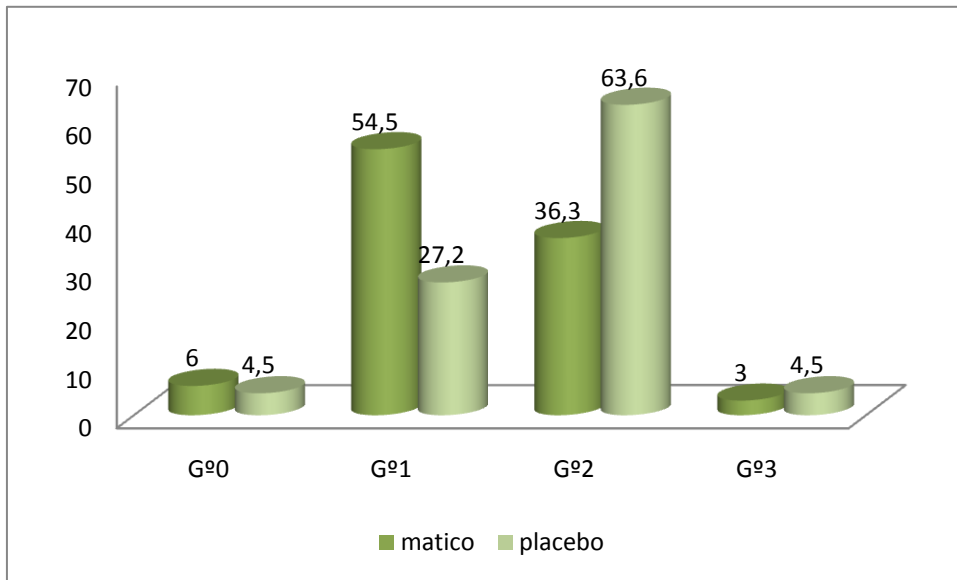
La figura 4 representa a la evolución de una paciente que recibió matico como profilaxis de radioepitelitis y la misma intensidad de dosis de radioterapia que la paciente representada en la figura 3. En este caso a los 73 días de seguimiento la paciente presentó toxicidad G<sup>o</sup>1 o menor.

**Gráfico 16** Paciente (%) por grado de toxicidad máxima presentada matico v/s placebo para la prevención de radioepitelitis. Dosis total de radioterapia hasta 5000Gy.



Cincuenta y cinco pacientes recibieron más de 5000 Gy como dosis total en su tratamiento de radioterapia, 33 de estos pacientes recibieron matico y 22 placebo para la prevención de radioepitelitis. En este grupo de pacientes, también aquellos que recibieron matico presentaron menor toxicidad que los que recibieron placebo como se muestra en el gráfico 17.

**Grafico 17** Paciente (%) por grado de toxicidad máxima presentada matico v/s placebo para la prevención de radioepitelitis. Dosis de radioterapia >5000 a 7500 Gy



Se hizo un estudio con los datos obtenidos de 71 pacientes utilizando la regresión de la mediana y bootstrap 500. Como se muestra en la tabla 12 el único parámetro que tiene significancia estadística es el factor tratamiento (matico o placebo) los otros factores no demostraron significación estadística.

**Tabla 12** Regresión Mediana

Median regression, bootstrap(500) SEs		Number of obs = 71			
Raw sum of deviations		42 (about 1)		Pseudo R2 = 0.1714	
Min sum of deviations		34.8			
Toxicidad máxima	coef	Error estándar	t	P>[t]	Interv de conf 95%
edad	-3.85e-11	.008849	-0.00	1.000	-.0176675 .0176675
género	.2	.9972112	0.20	0.842	-1.790996 2.190996
Matico o placebo	1	.3786359	2.64	0.010	.2440291 1.755971
Lugar anatómico de radiación	.2	.2012496	0.99	0.324	-.2018078 .6018078



Se realizó también un análisis considerando el fototipo de piel, la fracción de radiación recibida, la dosis total, si hubo cirugía previa o no, si la radioterapia era con terapia concomitante o con terapia previa y si se recibía matico o placebo para la prevención. Se obtuvo como resultado que lo único con significancia estadística es lo recibido para la prevención de radioepitelitis como se muestra en la tabla 13 con un  $p=0.03$  y un intervalo de confianza que no incluye al cero

**Tabla 13 Análisis estadístico Para evaluar incidencia de los factores señalados en la evolución de la toxicidad.**

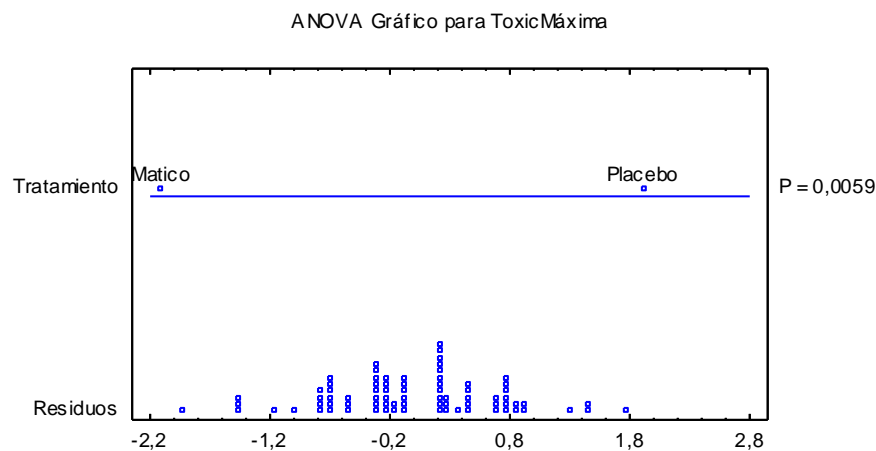
Toxicidad máxima	Coef.	Error estándar	z	P>[z]	Interv. De conf 95%	
Fototipo de piel	-.439663	.729696	-0.60	0.547	-1.869842	.9905161
Fracción dosis	.0943042	.108202	0.87	0.383	-.1177678	.3063762
Dosis total	-.0001423	.0009749	-0.15	0.884	-2.89102	1.562152
cirugía	-.664434	1.136034	-0.58	0.559	-2.89102	1.562152
Qtz. concomitante	-.9091392	1.456283	-0.62	0.532	-3.763402	1.945123
Qtz.previa	1.127933	.7357106	1.53	0.125	-.3140328	2.5699
Matico o placebo	-1.388039	.638174	-2.18	0.030	-2.638837	-.1372413

Estas pruebas permiten establecer que el único factor estadísticamente significativo es el hecho que los pacientes recibieron matico o placebo. Para responder al objetivo del estudio respecto a la capacidad del gel en base al extracto de matico de prevenir la radioepitelitis mejor que el gel placebo se utilizó un análisis de varianzas multifactorial donde la variable dependiente fue la toxicidad máxima. Los factores fueron matico o placebo y la covariante la dosis total de radiación recibida, para los 78 casos.

Este procedimiento ejecuta un análisis de varianza de varios factores para toxicidad máxima. Realiza varias pruebas y gráficas para determinar qué factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre toxicidad máxima. También evalúa la significancia de las interacciones entre los factores, si es que hay suficientes datos.

Las pruebas-F en la tabla ANOVA permiten identificar los factores significativos. Para cada factor significativo, las Pruebas de Rangos Múltiples dirán cuales medias son significativamente diferentes de otras. El gráfico de Medias ayuda a interpretar los efectos significativos y los Residuos ayudan a juzgar si los datos han violado los supuestos subyacentes al análisis de varianza.

**Gráfico 18**



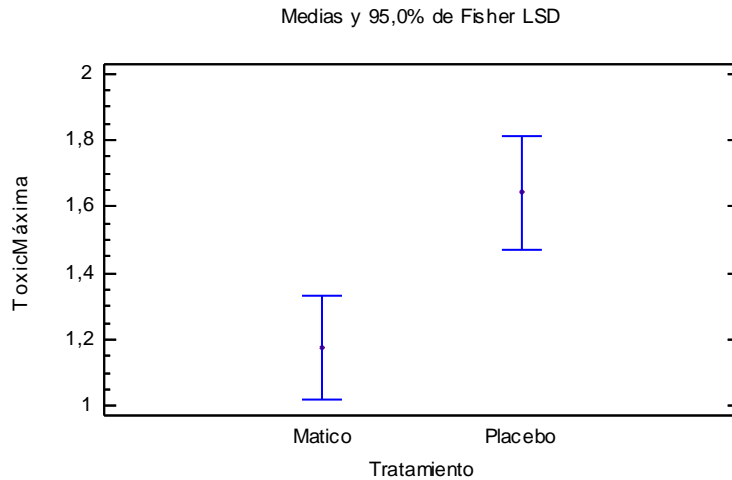
**Tabla 14 Análisis de Varianza para ToxicMáxima - Suma de Cuadrados Tipo III**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
COVARIABLES					
DosisTotal	2,62693	1	2,62693	5,04	0,0278
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Tratamiento	4,19112	1	4,19112	8,04	0,0059
RESIDUOS	39,1193	75	0,52159		
TOTAL (CORREGIDO)	46,4615	77			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

La tabla 14 ANOVA descompone la variabilidad de toxicidad máxima en contribuciones debidas a varios factores. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los demás factores. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que 2 valores-P son menores que 0,05, estos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre toxicidad máxima con un 95,0% de nivel de confianza.

**Gráfico 19**



**Tabla 15 de Medias por Mínimos Cuadrados para Toxicidad Máxima con intervalos de confianza del 95,0%**

			<i>Error</i>	<i>Límite</i>	<i>Límite</i>
<i>Nivel</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Est.</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
MEDIA GLOBAL	78	1,40858			
Tratamiento					
Matico	43	1,17492	0,110269	0,955257	1,39459
Placebo	35	1,64224	0,122257	1,39869	1,88578

La tabla 15 muestra la media de toxicidad máxima para cada uno de los niveles de los factores. También muestra los errores estándar de cada media, los cuales son una medida de la variabilidad en su muestreo. Las dos columnas de la extrema derecha muestran intervalos de confianza del 95,0% para cada una de las medias.

El gráfico 19 muestra que la toxicidad máxima presentada por los pacientes que utilizaron matico o placebo tiene una diferencia estadísticamente significativa y que los pacientes que recibieron matico presentaron una menor toxicidad.

**Tabla 16 Pruebas de Múltiple Rangos para Toxicidad Máxima por Tratamiento**

Método: 95,0 porcentaje LSD

<i>Tratamiento</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
Matico	43	1,17492	0,110269	×
Placebo	35	1,64224	0,122257	×

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
Matico - Placebo	*	-0,467312	0,000267093

\* indica una diferencia significativa.

Para la tabla 16 se aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. El par matico-placebo muestra diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.

## VI.- DISCUSIÓN

El estudio clínico es la herramienta aceptada para demostrar la eficacia y/o la seguridad de una nueva terapia o indicación (79). Para ello, el estudio debe tener el diseño adecuado que permita cumplir con los objetivos propuestos. En esta oportunidad, con la finalidad de aportar mayores antecedentes en el análisis de los resultados, fue necesario agregar algunas evaluaciones no incluidas en el proyecto inicial. El estudio debe contar con la aprobación de los organismos reguladores del lugar donde se realiza y cumplir con las exigencias éticas y clínicas de una buena práctica. (79-80), lo que se cumple en el trabajo realizado e informado.

Una vez diseñado y aprobado el protocolo de investigación es importante que todo el equipo esté dispuesto a seguir las instrucciones con el fin de evitar sesgos, se realizaron reuniones de trabajo para unificar criterios de evaluación y fue necesario ingresar un nuevo equipo de trabajo para cumplir con los objetivos propuestos.

En este trabajo no se logró cumplir con el objetivo, “tiempo en que aparecía la toxicidad asociada a radioterapia” debido a falta de acuerdo entre los evaluadores en cuanto a los indicadores que permitieran definir el inicio de la toxicidad.

El cumplimiento del protocolo garantiza resultados reproducibles. En este caso, algunos pacientes, que no presentaban toxicidad en piel al comparar igual días de tratamiento con otros pacientes, manifestaron al equipo tratante su desconfianza respecto a la radiación recibida. Los pacientes interpretaron estos resultados como una falla en la aplicación del tratamiento. Esta situación provocó que uno de los radioterapeutas decidiera que sus pacientes no continuaran en el estudio.

El seguimiento a los pacientes para evaluar adherencia a las indicaciones, permite reducir sesgos al corregir tempranamente las desviaciones, en este sentido fue mejor realizado el seguimiento en los pacientes que ingresaron al estudio de eritrodisestesia debido a que eran citados semanalmente a control, en cambio los

pacientes de radioterapia tenían consulta en tres lugares diferentes y los horarios de administración de radioterapia eran variables.

El documento fuente constituye la herramienta que permite avalar los resultados encontrados, por lo que en un estudio clínico el equipo debe poner especial interés en dejar registro de todos los hallazgos relevantes para el seguimiento clínico, algunos de los datos que se necesitaban para este seguimiento no estaban debidamente señalados en la ficha clínica por lo que no fueron incluidos en estos resultados.

Los productos naturales no están exentos de las exigencias de buenas prácticas clínicas y éticas. Para obtener aprobación para su uso deben demostrar su eficacia y seguridad en estudios cuyos diseños experimentales hayan sido aprobados por los Comités Ético Científicos de los lugares donde se realizan (81-82). Uno de los problemas que ha afectado por largo tiempo a los preparados farmacéuticos que incorporan activos provenientes de productos naturales, ha sido la incertidumbre en cuanto a la estandarización de dichos activos. La base de las formulaciones utilizadas en este estudio se fundamenta en un extracto de matico apropiadamente estandarizado, lo que garantiza la uniformidad de la preparación (52,54,56,75).

En este trabajo se presentan los resultados de 2 estudios clínicos diseñados para probar la eficacia de un extracto de matico para disminuir la eritrodisestesia palmo plantar secundaria a quimioterapia y en prevenir la radioepitelitis secundaria a radioterapia en pacientes sometidos a estas terapias para tratar el cáncer, se agregan los resultados de seguimientos y observaciones realizadas en otros pacientes antes, durante y después de finalizar el estudio clínico principal.

Para reducir los síntomas de la eritrodisestesia, se han utilizado diferentes estrategias, que en este trabajo se presentan como mejor cuidado de soporte, además del uso de piridoxina, corticoides y vitamina E, los resultados obtenidos con estos tratamientos no están publicados, por lo que no podemos realizar la comparación con los resultados obtenidos de este estudio.

Un grupo de farmacéuticos europeos invitaron a sus colegas a participar en la evaluación de la eficacia de una crema en base a uridina para disminuir la EPP en pacientes con tratamiento en base a fluoropirimidinas, especialmente capecitabina y que no respondían a los mejores cuidados de soporte. Se realizaron algunos estudios, así por ejemplo en el Hospital N° 1 de Poznan Polonia ingresaron 10 mujeres que recibían capecitabina durante 5 días con 14 días de descanso, la EPP se presentó a diferente tiempo en cada paciente, pero en ninguna se presentó antes del segundo ciclo y según el reporte la crema en base a uridina disminuyó en al menos un grado la toxicidad. En este estudio el esquema de uso de capecitabina es infrecuente ya que el esquema recomendado es  $2000\text{mg}/\text{m}^2$  cada 12 hrs por 14 días con una semana de descanso. Otro estudio de la República Checa con un periodo de 2 años de seguimiento, en el que ingresaron 84 pacientes, informa que 16 pacientes dejaron el tratamiento con la crema después del primer pack (100 g) por cambio de quimioterapia o de hospital; de los 64 restantes la crema no fue efectiva en 23 (34%) de ellos y en 45 (66%) de los pacientes disminuyó la intensidad de la EPP en 1 o 2 grados.

En el presente estudio el 100% de los pacientes redujo en al menos un grado la toxicidad, por lo que se presenta más efectiva que la crema en base a uridina

El estudio clínico para el tratamiento de la EPP fue diseñado para ingresar pacientes de 2 centros en los que se realiza quimioterapia, uno de los centros aportó el 90% de los pacientes.

Las características de los pacientes tratados en ambos centros son similares en cuanto a patologías y esquemas de quimioterapia, la literatura reporta que sobre el 60% de los pacientes tratados con estos esquemas presentan EPP en algún grado (17-24). En uno de los centros se presentó EPP en el 77,83% de los pacientes sometidos a quimioterapia, en cambio en el otro en lo hizo en menos de un 10% de los pacientes sometidos a los mismos esquemas, lo que hace pensar que en este centro la EPP fue sub-diagnosticada o no fue tratada.

En el primer centro existe un farmacéutico dedicado al seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que ahí se tratan, en el otro centro se realiza esa labor en forma intermitente. La atención farmacéutica permite detectar los problemas relacionados con medicamento de los pacientes y proponer soluciones ya sea para prevenir o tratar dichos problemas (4,5, 83).

Hay esquemas de quimioterapia que no tienen reportado entre sus efectos adversos la EPP, entre ellos esquemas con gemcitabina con o sin cisplatino, carboplatino, irinotecan entre otros, en este estudio pacientes tratados con esos fármacos presentaron la toxicidad, esto probablemente a que los estudios para la aprobación de los fármacos antineoplásicos se realizan en poblaciones diferentes a la nuestra y en un número reducido de individuos, y no necesariamente muestran igual perfil de eficacia y toxicidad, por lo que realizar seguimiento en nuestra población permite conocer cómo se comportan frente a las nuevas terapias. En este estudio se evidenció que estos esquemas tienen un 40,8% de probabilidad de producir el efecto adverso en alguno de sus grados, en la población estudiada.

La técnica oclusiva empeora el síntoma de EPP debido probablemente a que manos y pies son sometidos a mayor calor, lo que genera aumento de la circulación sanguínea en la zona posibilitando una dilatación de los capilares, mayor llegada del fármaco y posibilidad de extravasación del fármaco.

El dermografismo presentado por los pacientes no permitió en este estudio demostrar que influyera en la presentación de la EPP o en la respuesta al tratamiento para ésta.

Las características generales de la piel eran similares entre aquellos pacientes donde se presentó el evento adverso y en aquellos en los que no se presentó. Un análisis del tipo de piel de los pacientes demostró concordancia con lo descrito en trabajos anteriores para la población chilena (30), pero no demostró tener algún impacto a la aparición o no del evento adverso.



El mejor cuidado de soporte para tratar la EPP fue entregado a todos los pacientes. Placebo + MCS no mostró ser mejor que MCS, en cambio matico + MCS si mostró diferencias estadísticamente significativas, lo que permite afirmar que el producto farmacéutico hecho en base a un extracto estandarizado de matico es eficaz para tratar la eritrodisestesia palmo plantar secundaria a quimioterapia.

La formulación entregada fue bien aceptada por los pacientes, aunque es necesario revisar el tiempo de duración de la loción y las condiciones de almacenamiento para evitar decantación.

Los pacientes que abandonaron tempranamente el estudio correspondían en su mayoría a la rama placebo, lo que explica la falta de eficacia argumentada por ellos.

El género, la edad o la terapia antineoplásica y su duración no influyeron en la respuesta al tratamiento con matico.

Las toxicidades gastrointestinales presentada por los pacientes fueron leves a moderada y de corta duración a excepción de un paciente en tratamiento con irinotecan que presentó diarrea G<sup>2</sup> que no respondió a las estrategias de tratamiento habituales y fue necesario cambiar el esquema de quimioterapia.

Las toxicidades hematológicas que presentaron los pacientes fueron mayoritariamente leves a moderadas. El 37,19% presentó toxicidades 3 o 4, principalmente anemia que requirió de transfusión de glóbulos rojos y neutropenia febril que se resolvió hospitalizando al paciente para recibir antibiótico terapia. Estas toxicidades son menores a la reportada por la literatura y el manejo precoz permitió resolver eficientemente el problema.

De las toxicidades no hematológicas evaluadas la más relevante fue una disminución de la función renal, que obligó al equipo tratante a cambiar el tratamiento antineoplásico. El seguimiento y evaluación de exámenes que permitan detectar los problemas relacionados a la terapia evita situaciones clínicas que pongan en riesgo la vida del paciente. Es importante conocer el perfil de seguridad de los esquemas de

terapias y de la interpretación de los exámenes que permiten su detección temprana para colaborar con el equipo de salud en el cuidado del paciente.

Respecto a prevención de radioepitelitis la mayoría de los pacientes que ingresaron al estudio eran mujeres debido principalmente a que se trató de ingresar sólo pacientes con cáncer de mama y luego se incluyeron otras zonas de irradiación.

La radioepitelitis se presenta en algún grado en el 90% de los pacientes que reciben radioterapia, en este estudio se presentó en el 83,73% de los pacientes que recibieron matico como profilaxis y en el 91,5% de los que fueron tratados con placebo, lo que demuestra una leve disminución del riesgo de presentar la toxicidad, además la intensidad de la toxicidad fue menor en aquellos pacientes tratados con gel de matico.

En dosis altas de radiación, el riesgo de toxicidad aumenta, en este estudio pacientes que recibieron 7500 o 7600 cGy, dos tratados con matico y uno con placebo, no presentaron toxicidad.

Para lograr adherencia a un esquema es necesario contar con la confianza del paciente en el profesional que lo indica, en el caso de los pacientes que ingresaron al estudio de radioepitelitis, esto fue difícil de conseguir debido a que los pacientes eran derivados de 3 centros diferentes donde tenían su equipo de tratamiento, el cual no incluía el investigador de este estudio y la ocasión de contacto era para invitarlo a participar y obtener el registro fotográfico, no teniendo la ocasión de entregar información farmacéutica u otra actividad que pudiera motivar al paciente a seguir las indicaciones.

Muy diferente fue la situación con los pacientes en el estudio de eritrodisestesia que se sintieron comprometidos con el tratamiento y siguieron las indicaciones incluso cuando notaban que su toxicidad empeoraba.

El producto que se probó en este estudio por estar diseñado a base de un extracto estandarizado es posible producirlo a mayor escala, con la seguridad que se

obtendrán en forma reproducible los resultados que este estudio muestra, a diferencia de otros productos naturales de los que no se conoce con exactitud los metabolitos activos que contienen y su composición cambia de producción en producción.

Una revisión de la literatura sobre el manejo de la radioepitelitis que utilizó como fuentes de información estudios de investigación, revisión de artículos y textos de estudio informó que no hay recomendaciones estándares para su manejo. Estudios de investigación para la prevención y manejo de la radioepitelitis utilizando: aloe vera, Biafine® crema, pomada de almendras o crema de manzanilla mostraron resultados negativos. Algunas evidencias sugieren el uso de esteroides tópicos, vitamina E tópica, derivado de sucralfato o ácido hialurónico con mejor resultado, pero sugieren que deben realizarse más estudios para confirmar estos resultados.

Los resultados informados en el presente trabajo contribuye a dar otra alternativa promisoría para la prevención y manejo de radioepitelitis y la eritrodisestesia palmp-plantar.

## VII.- CONCLUSIONES.

- El estudio clínico contó con un equipo multidisciplinario, formado en buenas prácticas clínicas, y comprometido con el seguimiento del mismo, garantizando la calidad de los resultados obtenidos.
- La loción formulada en base a un extracto estandarizado de matico resultó más eficaz en disminuir los síntomas de la EPP secundaria a terapia antineoplásica comparada con la loción placebo.
- El tiempo de aparición de la eritrodisestesia fue heterogéneo, pero generalmente desde el segundo ciclo de aparición.
- El cambio de grado de la toxicidad se produce en forma continua, por lo que una fecha exacta no fue posible de definir.
- El gel formulado en base a un extracto estandarizado de matico demostró ser más efectivo en retrasar en tiempo e intensidad la radioepitelitis secundaria a radioterapia comparado con un gel placebo.
- El tiempo de aparición no se pudo definir debido a diferencia de criterios de evaluación entre los diferentes evaluadores.
- Los grados máximos de toxicidad fueron evaluados utilizando el criterio de clasificación del NCI CTCAE (v.3.0)
- El seguimiento farmacéutico permitió detectar tempranamente los efectos no deseados de la terapia y proponer acciones que contribuyeron a disminuir dichos efectos.
- El seguimiento fármaco-terapéutico permitió también evaluar la eficacia de la terapia antineoplásica administrada y proponer cambios en esta cuando fue necesario.

- En este trabajo se utilizó un producto farmacéutico formulado en base a un extracto estandarizado de origen natural lo que garantiza su reproducibilidad.
- Los resultados demuestran que el cultivo del matico podría ser una actividad económica de interés para la población agrícola, así como para la industria farmacéutica orientada a la obtención de productos de origen natural.

## VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. HEPLER C.D., The third wave in pharmaceutical education: The clinical movement, Am. J. Pharmaceut. Educ. 1987, 51:369-384.
2. HEPLER C.D., Unresolved issues in the future of pharmacy, Am J Hosp Pharm 1988, 45:1071-1081.
3. HEPLER C.D., Strand L.M., Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care, Am J Hosp Pharm 1990, 47: 533-543. STRAND L.M., Guerrero R.M., Nickman N.A., Morley P.C., Integrated patient-specific model of pharmacy practice, Am J Hosp Pharm 1990, 47: 550-554.
4. Report of a WHO Meeting, The role of the pharmacist in the health care system, World Health Organization 1994, WHO/PHARM/94.569.
5. TOMECHKO, M.A., Strand, L.M., Morley, P.C. Cipolle, R.J. Qamd A from the pharmaceutical care Project in Minnesota. Am Pharm 1995; NS35: 30-39.
6. MORTALIDAD de ambos sexos, según las principales causas específicas de defunción. Chile, 2004. [en línea].  
[http://deis.minsal.cl/deis/salidas06/causas.asp?temp=TODAS\\_EDADES.htm](http://deis.minsal.cl/deis/salidas06/causas.asp?temp=TODAS_EDADES.htm)  
[consultada 06 Julio 2007].
7. DEFUNCIONES por grandes grupos de causas de muerte. Chile, 1979, 1990 y 2004. [en línea].  
<[http://deis.minsal.cl/deis/Grafico\\_Morta\\_70\\_04%20versión%204%20\(2\).htm](http://deis.minsal.cl/deis/Grafico_Morta_70_04%20versión%204%20(2).htm)>  
[consultada 06 Julio 2007].
8. MINISTERIO DE SALUD. Estadísticas de mortalidad. 2004 [en línea]  
<<http://deis.minsal.cl/Indicadores/ind2004.pdf>> [consultada 06 julio 2007].
9. MORTALIDAD De Hombres Por Tumores, Según Principales Localizaciones. Chile, Ministerio de Salud 2004.

10. MORTALIDAD De Mujeres Por Tumores, Según Principales Localizaciones. Chile, Ministerio de Salud 2004.
11. SKEEL R. Selección del tratamiento para el paciente oncológico. En su: Quimioterapia del cáncer. 5ª ed Madrid España, Marban 2000. Pp. 56-60.
12. LOPEZ AM, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar–plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44(4):303–6.
13. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. 49ª Edición, México 2003. Monografía de sustancias activas, Caelix.
14. LORUSSO. D., A. Di Stefano, V. Carone, A.Fagotti, S. Pisconti, G.Scambia Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia *Annals of Oncology* january 17, 2007.
15. BIBLIOTECA MEDICA DIGITAL FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO [en línea]  
<<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex/productos/1022.htm>> [consultada 15 jun 2008].
16. NAGORE, E, Insa A, Sanmartín O. Antienoplastic therapy induced palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome). Incidence, recognition and managment. *Am J Clinic Dermatology* 2000., 1(4):225-34,
17. KARA, I. M, Sahin B, M. Erkisi Palmar–plantar erythrodysesthesia due to docetaxel–capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction *The Breast* (2006) 15, 414-424.
18. HOFF PM Valero V, IbrahimNK et al Hand- Foot síndrome following prolonged infusión of high doses of vinorelbine. *Cancer* 1998;82 (5):965-9.

19. MONOGRAFIA creada el 15 de diciembre 2007 [en línea]  
<<http://www.iqb.es/monografia/fichas/ficha085.htm>> [consultada el 17 diciembre 2007]
20. LAMELO F., García MR., Charlín G., Fernández O., Efectos secundarios del tratamiento oncológico [en línea]  
<[http://www.fisterra.com/guias2/e\\_cancer.asp](http://www.fisterra.com/guias2/e_cancer.asp)> [consultado 18 junio 2008]
21. BAACK B, Burgdorf W. "Chemotherapy-induced acral erythema". *J Am Acad Dermatol* 1991 24 (3): 457–61.
22. VUKELJA S, Baker W, Burris H, Keeling J, Von Hoff D "Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with taxotere". *J Natl Cancer Inst* 1993. 85 (17): 1432–3.
23. LIN E., Morris JS, Ayers GD. Effects of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31-37.
24. MAURENE. McQuestion Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy Seminars in Oncology Nursing, vol 22, N°3 (August), 2006:pp163-173.
25. LOKKEVIK, E., Skovlund, E., Reitan, J.B., Hannisdal, E. & Tanum, G., Skin Treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy. *Acta Oncológica*, 1996 35, 1021-1026.
26. HALPENIN, EC., Gaspar, L., George, S., Darr, D. & Pinnell, S. A double-blind, randomized, prospective trial to evaluate topical vitamin C solution for the prevention of radiation dermatitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, physics*, 1993. 26, 413-416.
27. NCI. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0, 2003, 12 Dic.



28. TIPOS DE PIEL [en línea]

[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000029.nsf/voDocumentos/C397A37BB0986922C1256B6B0048FAE0/\\$File/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000029.nsf/voDocumentos/C397A37BB0986922C1256B6B0048FAE0/$File/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf) [ consultado 1 jun 2010}.

29. ZEMELMAN V., von Beck P., Alvarado O, Valenzuela C Y . Dimorfismo sexual en la pigmentación de la piel, color de ojos y pelo y presencia de pecas en adolescentes chilenos en dos estratos socioeconómicos Rev Méd Chile 2002; 130: 879-884.
30. SHARON R. Hymes, MD Eric A. Strom, MD and Carolina Fife MD Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment (2006).
31. HARPER, J L. Franklin, Lynette E. Jenrette, Joseph M. Aguero, Eric G. Skin Toxicity During Breast Irradiation: Pathophysiology and Management. Southern Medical Journal 2004, 97(10): 989-993.
32. DISCHE, S. The uniform reporting of treatment-related morbidity. Seminars in Radiation Oncology 1994; 4: 112-118.
33. HEIGGIE, S, Bryant GP, Tripcony L, Séller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. Cancer Nursing 2002; 25: 442-51.
34. OLSEN DL, Raub W, Bradley C, Johnson, M, Macias JL, Love V, Markoe A The effect of Aloe Vera Gel/Mild Soap versus Mild Soap Alone in Preventing Skin Reaction in patients Undergoing Radiation Therapy. [Oncol Nurs Forum](#). 2001 Apr;28(3):543-
35. RICHARSON, J.E. Smith, M. McIntyre, R. Thomas, K. Pilkington Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reaction: A Systematic Literature Review Clinical Oncology 2005 17: 478-484.

36. NAVAS LE Flora de la cuenca de Santiago de Chile, Tomo III Ediciones de la Universidad de Chile 1979.
37. MUÑOZ, M., Barrera E., Meza, I. El uso medicinal y alimenticio de plantas nativas y naturalizadas de Chile. Publicación Museo Nacional de Historia Natural, Santiago de Chile. 33:3-89.
38. HOUGHTON, P.J. Ethnofarmacology of some *Buddleja* species. J. Ethnopharmacol. 1984 11: 293-308.
39. MARÍN G; Gimenez B,; Cortés, M; Pardo F. y Naranjo J Estudio fotoquímico de *Buddleja globosa* Lam (Buddlejaceae) Revista Latinoam. Quim. 1979 10(1) 19-21.
40. PARDO, F., Perich, F., Villarroel, L., Torres, R. (1993) Isolation of verbascoside, an antimicrobial constituent of *Buddleja globosa* leaves. *J. of Ethnopharmacol*, 39:221-222. Latinoamericano, Septiembre, 2006, Perugia, Italia.
41. HOUGHTON, P.J.; Hikino, H. Anti-hepatotoxic activity of extracts and constituents of *Buddleja* species *Planta Med.*, 1989 55(2): 123-6.
42. ALCARAZ MJ Flavonoids as antiinflammatory agents *Fitoterapia* 1988 1: 25-37.
43. BENDT H The Biochemistry and Medical Significance of flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*. 2002 96: 67-202.
44. PELZER LE., Guardia T, Juarez, A Guerreiro O Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids. *Fármaco* 1998 53:421-424.
45. MENSAH, AY, Houghton, P.J, Huges M., Cherry G In-vitro investigation of the wound-healing properties of *Buddleja globosa* *J.Pharm Pharmacol* 1998 50:83.
46. LIN L.C., Wang YH., Hou YC., Chang S., Liou KT., Chou YC., Wang WY., Shen YC. The inhibitory effect of phenylpropanoid glycosides and iridoid glucosides on free radical production and beta2 integrin expression in human leucocytes. *J. Pharm. Pharmacol* 2006. 58: 129-35.

47. KIM SS., Son YO., Chun JC., Kim SE., Cheng GH., Hwang KJ., Lee JC. Antioxidant property of an active component purified from the leaves of paraquat-tolerant *Rehmannia glutinosa*. Redox Rep. 2005 10(6): 311-8.
48. CHIOU WF, Lin LC, Chen CF. Acteoside protects endothelial cells against free radical-induced oxidative stress. J. Pharm. Pharmacol 2004. 56: 743-748.
49. BACKHOUSE N, Delporte, C., Apablaza, C., Farías, M Göity, L., Arrau S., Negrete R., Castro C., Miranda h., Antinociceptive activity of *Buddleja globosa* (matico) in several models of pain Journal of Ethnopharmacology 119 (2008) 160-165).
50. ROSALES L Estudio Químico, evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de un extracto farmacológicamente activo de *Buddleja globosa* Hope. Diseño de diversas formulaciones de uso tópico Memoria para optar al Título de Químico Farmacéutico Santiago Chile 2003.
51. GÖITY L., Castro C., Villegas C., Erazo S., Delporte C., Backhouse N. Metodología espectrofotométrica para la cuantificación del componente mayoritario de un extracto analgésico y antiinflamatorio de *Buddleja globosa* XVI Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina SILAE, La Plata, Argentina, Septiembre 2007.
52. MIRANDA Daisy.. Evaluación de la Actividad cicatrizante de *Buddleja globosa* Hope". Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. 2004
53. GÖITY L., Villegas C., Farías M., Negrete R., Erazo S., García R., Delporte C., Backhouse N. Importancia en la valoración diferenciada de los fenoles totales presentes en un extracto activo de *Buddleja globosa*"Congreso SOQUIFICH, Santiago, Chile, abril 2007.

54. FARIAS M., Göity L., Negrete R., Erazo S., Miranda H., Apablaza C., Delporte C., \* Backhouse N.,. Congreso SILAE, La Plata, Argentina, septiembre 2007.
55. CASTRO C., Göity L., NegreteR., Aguirre MC., Torres V, González P., Backhouse N., Delporte C. Especies chilenas con actividad antioxidante: *Buddleja globosa* Hope, *Aristotelia chilensis* Stuntz, *Ugni molinae* Turcz. Congreso SILAE, La Plata, Argentina, septiembre 2007.
56. PUIG, L. Fisiología de la cicatrización cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 1997. 88:155-163.
57. REYES P., Miranda D., Backhouse N., Fernández M. Extractos de *Buddleja globosa* estimulan proliferación, migración y depósito de matriz extracelular en cultivos de fibroblastos de piel humana. I Congreso Latinoamericano de Fitoquímica, Buenos Aires, Argentina, mayo, 2002.
58. GOODMAN A., Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Vol I, Novena Ed. MacGraw-Hill Interamericana 1996, p.619-707.
59. SEIBERT, K., Zhang, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J., Perkins, W., Lee, L. And Isakson, P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994 91: 12013-12017.
60. VANE, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998 38: 97-120.
61. LEE J.L., Mukhtar H., Bickers DR., Kopelovich L., Athar M.. Ciclooxygenases in the skin: pharmacological and toxicological implications *Toxico. I Appl. Pharmacol.* 2003 192(3): 294-306.

62. PAREJA B DERMOFARMACIA Absorción y mecanismos de transporte Folia Dermatológica Peruana Vol. 9 • N°. 4 Diciembre de 1998.
63. WILGUS T.A., Vodovotz Y., Vittadini E., Clubbs E.A. Oberyszyn T.M. Reduction of scar formation in full-thickness wounds with topical celecoxib treatment. Wound Repair Regen. 2003. 11(1): 25-34.
64. SAAVEDRA, T. Médico Servicio de Dermatología del Hospital José Joaquín Aguirre. Comunicación Personal.
65. VOGEL H., Doll U., Razmilic I., San Martín J.. Domestication Studies of Matico (*Buddleja globosa* Hope). Acta Hort. 2002 576:203-206.
66. VOGEL H., Razmilic I., González B. Matico (*Buddleja globosa*). Evaluación de diferentes accesiones, número de cosechas y nutrientes. Agricultura Técnica, 2004. 64(4): 413-20.
67. RUBIO B, Jara G, Gallardo J, Costa E, Correa O, Delporte C, Negrete R, Erazo S, Backhouse N. Evaluación de la eficacia clínica de un preparado de matico en pacientes en tratamiento con fármacos antineoplásicos que presentan eritrodisestesia palmar-plantar. V Jornadas de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 6-7 de abril, 2004a Santiago, Chile.
68. RUBIO B, Jara G, Gallardo J, Costa E, Correa O, Bartsch V, Delporte C, Negrete R, Erazo S, Backhouse N. Evaluación de la eficacia clínica de un preparado de matico en pacientes en tratamiento con fármacos antineoplásicos que presentan eritrodisestesia palmar-plantar. Parte II. XV Congreso Chileno de Cancerología, 9-11 de septiembre, . 2004b Valdivia, Chile.

69. MORA E. Juan F “Evaluación Clínica de un Preparado Dermatológico a Base de *Buddleja Globosa* Hope Para Prevenir la Radioepitelitis en Pacientes Oncológicos” Universidad de Chile 2006 Tesis para obtener el Título de Químico farmacéutico.
70. DORATO S. “Water soluble Plant Extracts in Cosmetics” *Cosmetics and Toiletries*, 1987 102: 70-73.
71. VARGAS L. “Evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae. Diseño de un preparado dérmico. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile. 2000.
72. BACKHOUSE N., Delporte, C., Erazo S., Negrete R., Vargas L., San Feliciano. Avances en la búsqueda de compuestos antiinflamatorios y antiartríticos en especies chilenas. *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae, matico. Estudios para un futuro producto farmacéutico. XXIV Congreso latinoamericano de Química, Lima, Perú, octubre 2000.
73. BACKHOUSE N, Erazo S, Negrete R, Rosales L, Ramírez F, San Feliciano A, Lucena C, Muñoz E, Delporte C. Avances en la búsqueda de compuestos antiinflamatorios y antiartríticos en especies chilenas. *Buddleja globosa* y *Fabiana densa* I Congreso Iberoamericano de Química Fina Farmacéutica CYTED., 15-19 de abril, 2002a), Salamanca, España.
74. BACKHOUSE N, Erazo S, Negrete R, Correa O, Costa E, Fernández M, Johnston M, Fernández G, Delporte C. Evaluación dermatológica y química de *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae. Diseño y evaluación de un preparado dermatológico. Estandarización de su cultivo. Proyectos extraordinarios DID Salud 2000. II Encuentro de Investigación y Creación de la Universidad de Chile, 15-17 de abril, 2003, Santiago, Chile.

75. PARDO, F., Perich, F., Torres, R. Un nuevo glicósido de *Buddleja globosa* con actividad bactericida. *Bol. Soc. Chil. Quim* 1997. 42:101-104.
76. BAENA MI, Martínez-Olmos J. Faus MJ, Fajardo P, Martínez-Martínez F. “El seguimiento farmacoterapéutico, un componente de calidad e la atención del paciente. *Ars Pharm* 2005; 46 (3): 213-232.
77. ENSAYOS CLINICOS Medline plus [en línea]  
<<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/clinicaltrials.html>> [consultado el 20 de diciembre 2010].
78. SOFIE Rabe-Hesketh A Handbook of Statistical Analyses Using Stata 2th Edition Ed Chadman and Hall/CRC 2000 pag 96.
79. DIFICULTADES DE LOS MÉDICOS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLINICOS-EPIDEMIOLOGICOS metodología de la investigación [en línea]  
<<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/2dificultades/2dificultades.asp>>  
[consultado el 20 de diciembre 2010].
80. ESTUDIOS CLINICOS SE Genomma lab international [en línea]  
<[http://www.genommalab.com/es/investigacion\\_cientifica/estudios\\_clinicos.aspx](http://www.genommalab.com/es/investigacion_cientifica/estudios_clinicos.aspx)>  
[consultado el 20 de diciembre 2010.]
81. ESTUDIOS CLINICOS PRODUCTOS NATURALES [en línea]  
<<http://4lifemexico.es.tripod.com/sitebuildercontent/sitebuilderfiles>>[consultado el 20 de diciembre 2010].
82. FLORES I “Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes en quimioterapia. Diseño de un sistema computarizado” Universidad de Chile 2009 Tesis para optar al título de Químico farmacéutico.

83. ALEGRE V., DERMOGRAFISMO [en línea]  
<<http://www.uv.es/=vicalagr/PTindex/dermografismo.html>> [consultado el 20 de diciembre 2010.]
84. PRIMER CONSENSO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DERMATITIS ATOPICA Asociación Mexicana de Pediatría 2002 [en línea]  
<<http://www.zonapediatrica.com/Zonas/Piel/ZonaPiel/ConsensoAMxPediatria.pdf>>  
[consultada el 20 de Diciembre 2010]



Nombre del Paciente :

## CALENDARIO DE ADMINISTRACIÓN

Mes : \_\_\_\_\_

		Días del mes																																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
Mañana																																			
Noche																																			

Mes : \_\_\_\_\_

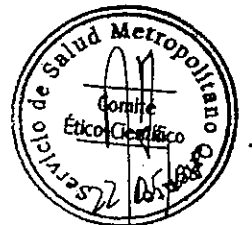
		Días del mes																																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
Mañana																																			
Noche																																			

**OBSERVACIONES (Anote cualquier duda u olvido que haya tenido en este tiempo):**

---

---

---

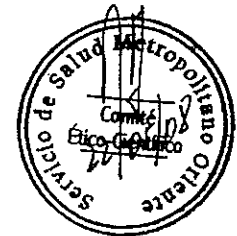


Nombre del Paciente :

## INDICACIONES DE APLICACIÓN DEL PREPARADO

**El producto se aplicara 2 veces al día solo los días que reciba radioterapia**

1. Lavarse las manos de la manera habitual.
2. Aplicar 5cc de gel de matico (aproximadamente una cucharadita), en la zona irradiada después de la radiación mediante movimientos suaves y circulares, hasta total penetración del preparado.
3. Repetir la aplicación aproximadamente 12 hrs después de la primera aplicación



## FORMATO DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA EL SUJETO DE ESTUDIO

**TITULO:** ESTUDIO, RANDOMIZADO SIMPLE CIEGO CONTROL PLACEBO FASE III PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE UN PREPARADO DERMATOLOGICO DE MATICO VERSUS PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR SECUNDARIO A QUIMIOTERAPIA

### INTRODUCCIÓN

Usted está invitado a participar en forma voluntaria en un estudio clínico para el tratamiento de la eritrodisestesia palmar-plantar, reacción adversa producida por la terapia antineoplásica que usted está recibiendo. Como su médico le ha informado, dependiendo de la intensidad de los síntomas, puede requerir una disminución de la dosis del quimioterápico.

Los tratamientos actuales para esta condición incluyen corticoides y vitamina B6 por vía oral que no siempre ha resultado efectivo.

El tratamiento alternativo propuesto consiste en la aplicación tópica de un preparado en base matico o un preparado sin matico.

Usted tiene la misma posibilidad de recibir preparado con matico como el preparado sin matico.

***El matico, Buddleja globosa, es una planta chilena conocida popularmente por su acción cicatrizante. Hay estudios que demuestran sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes.***

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

***El propósito de este estudio es evaluar la eficacia clínica de un preparado dermatológico a base de matico en comparación a un mismo preparado pero sin matico, en pacientes con quimioterapia, que como usted presenten eritrodisestesia palmar-plantar.***

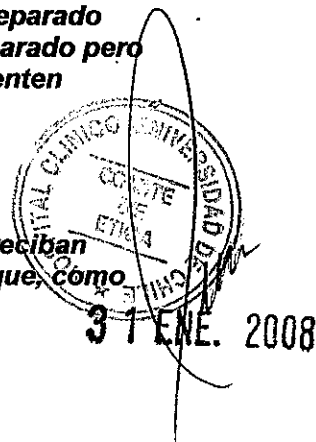
### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

***En este estudio se incluirán 40 pacientes 20 por tratamiento que reciban quimioterapia en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y que, como usted, presenten eritrodisestesia palmar-plantar***

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

#### Tratamiento

***Si usted decide participar en este estudio clínico, recibirá una crema a base de matico o una crema sin matico que deberá aplicarse 0,5 cc, 4 veces al día en sus manos y 0,5cc 2 veces al día en sus pies.***



### Evaluación

*semanalmente, el médico evaluará sus síntomas y signos durante su control periódico, además se tomarán fotos a sus manos y pies, sin mostrar su rostro asegurando la confidencialidad del estudio. El registro fotográfico permitirá evidenciar la evolución del tratamiento.*

### DURACIÓN DEL ESTUDIO

*El tratamiento con la crema de matico o sin matico continuará hasta la desaparición de los síntomas, a menos que usted presente efectos colaterales. Si estos se presentan su médico tratante le dará las indicaciones a seguir.*

Usted puede negarse a participar en este estudio o suspender su participación en cualquier momento y su médico continuará su tratamiento con los mejores medios disponibles. Si decide suspender su participación en el estudio, infórmele a su médico tratante.

### RIESGOS DE ESTE ESTUDIO

El preparado a utilizar ha resultado hipoalérgico y no produce irritación dérmica. Ante cualquier reacción alérgica o de irritación que se le manifieste deberá suspender inmediatamente la aplicación del preparado dermatológico y avisar a su médico tratante.

### BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Si usted decide tomar parte en este estudio, podría tener una disminución o eliminación de los síntomas de la eritrodisestesia palmar-plantar, permitiéndole continuar con su terapia oncológica sin modificaciones de dosis.

### OTRAS OPCIONES

Si Ud. decide no participar en este estudio, su médico tratará otras opciones de tratamiento. usted. Estas pueden incluir:

- Corticoides
- Vitamina B6

Por favor infórmese con su médico o químico-farmacéutico acerca de estas y otras opciones.

### CONFIDENCIALIDAD

Se realizará todo esfuerzo para conservar su información personal de manera confidencial.

Sólo el comité de ética que inspecciona este estudio u otras autoridades de salud gubernamentales podrán revisar su expediente médico y recibir información de éste.



Esta información puede incluir: reportes de exámenes corporales, fotografías y cuestionarios.

La confidencialidad de la información se mantendrá en la medida que las leyes lo permitan, de la siguiente forma:

- Su nombre no será usado en ningún reporte sobre el estudio.
- Usted será identificado sólo por la clave del estudio, iniciales y fecha de nacimiento.
- La información de identificación se mantendrá bajo llave.

### **COSTOS**

El preparado, crema de matico, se le proporcionará sin costo alguno a usted mientras reciba tratamiento propuesto en este estudio.

No recibirá compensación por participar en este estudio. El tomar parte en este estudio podría resultar en costos adicionales para usted.

En el caso de presentar efectos colaterales o lesiones relacionados con la investigación, su médico le proporcionará cuidados profesionales o usted será referido para un adecuado cuidado profesional. Aunque no se ha establecido ningún fondo para compensarlo en caso de daño o enfermedad relacionada con el tratamiento en estudio o procedimientos, usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por compensación al firmar esta forma.

### **DERECHOS COMO PARTICIPANTE**

La participación en este estudio es voluntaria. Puede elegir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión de no tomar parte o de dejar el estudio más tarde, no causará ninguna penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Su médico discutirá otros tratamientos con usted y continuará tratándolo con los mejores medios disponibles.

Le diremos acerca de nueva información que pudiera afectar su salud, bienestar, o disposición para permanecer en este estudio.

Usted recibirá una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.



31 ENE. 2008

**PREGUNTAS O PROBLEMAS**

Si tiene preguntas acerca de tomar parte en este estudio, o sufre algún daño relacionado a la investigación, puede llamarle a su médico. O, puede reunirse con el investigador que está a cargo del estudio en esta institución. Esta persona es:

Q.F. Betzabé Rubio L.  
Nombre

978 2840 - 343 44 90  
Teléfonos

O, Usted puede llamar a alguien que no esté involucrado en el estudio, pero que puede aconsejarle de sus derechos como paciente. Esta persona es:

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Teléfono

**CONSENTIMIENTO**

Mi firma en esta forma de consentimiento significa lo siguiente:

- Se me ha explicado totalmente el estudio y todas mis preguntas han sido contestadas.
- Yo entiendo los requerimientos y riesgos de este estudio.
- Yo autorizo el acceso a mis expedientes médicos como se explica en esta forma de consentimiento al comité de ética o autoridad gubernamental correspondiente.
- Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

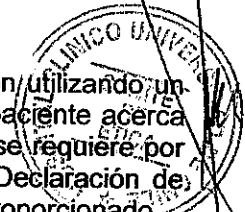
\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de la persona que tomo el consentimiento**

He conversado con el paciente acerca de este estudio de investigación utilizando un lenguaje entendible y apropiado para el paciente. Le he informado al paciente acerca de la naturaleza del estudio y sus posibles beneficios y riesgos como se requiere por las regulaciones que gobiernan los ensayos clínicos incluidas en la Declaración de Helsinki. Estimo que el paciente ha entendido la explicación que le he proporcionado



31 ENO. 2008

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador que condujo la  
Platica del Informe de Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## FORMATO DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA EL SUJETO DE ESTUDIO

**TITULO:** ESTUDIO, RANDOMIZADO SIMPLE CIEGO CONTROL PLACEBO FASE III PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE UN PREPARADO DERMATOLOGICO DE MATICO VERSUS PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR SECUNDARIO A QUIMIOTERAPIA

### INTRODUCCIÓN

Usted está invitado a participar en forma voluntaria en un estudio clínico para el tratamiento de la eritrodisestesia palmar-plantar, reacción adversa producida por la terapia antineoplásica que usted está recibiendo. Como su médico le ha informado, dependiendo de la intensidad de los síntomas, puede requerir una disminución de la dosis del quimioterápico.

Los tratamientos actuales para esta condición incluyen corticoides y vitamina B6 por vía oral que no siempre ha resultado efectivo.

El tratamiento alternativo propuesto consiste en la aplicación tópica de un preparado en base matico o un preparado sin matico.

Usted tiene la misma posibilidad de recibir preparado con matico como el preparado sin matico.

*El matico, Buddleja globosa, es una planta chilena conocida popularmente por su acción cicatrizante. Hay estudios que demuestran sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes.*

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

*El propósito de este estudio es evaluar la eficacia clínica de un preparado dermatológico a base de matico en comparación a un mismo preparado pero sin matico, en pacientes con quimioterapia, que como usted presenten eritrodisestesia palmar-plantar.*

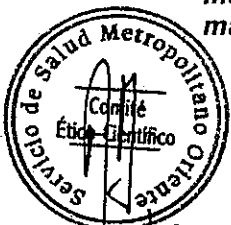
### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

*En este estudio se incluirán 40 pacientes 20 por tratamiento que reciban quimioterapia en el Instituto de Terapias Oncológicas Providencia (INTOP) y que, como usted, presenten eritrodisestesia palmar-plantar*

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

#### Tratamiento

*Si usted decide participar en este estudio clínico, recibirá una crema a base de matico o una crema sin matico que deberá aplicarse 0,5 cc, 4 veces al día en sus manos y 0,5cc 2 veces al día en sus pies.*



### Evaluación

*Semanalmente, el médico evaluará sus síntomas y signos durante su control periódico, además se tomarán fotos a sus manos y pies, sin mostrar su rostro asegurando la confidencialidad del estudio. El registro fotográfico permitirá evidenciar la evolución del tratamiento.*

### DURACIÓN DEL ESTUDIO

***El tratamiento con la crema de matico o sin matico continuará hasta la desaparición de los síntomas, a menos que usted presente efectos colaterales. Si estos se presentan su médico tratante le dará las indicaciones a seguir.***

Usted puede negarse a participar en este estudio o suspender su participación en cualquier momento y su médico continuará su tratamiento con los mejores medios disponibles. Si decide suspender su participación en el estudio, infórmele a su médico tratante.

### RIESGOS DE ESTE ESTUDIO

El preparado a utilizar ha resultado hipoalergénico y no produce irritación dérmica. Ante cualquier reacción alérgica o de irritación que se le manifieste deberá suspender inmediatamente la aplicación del preparado dermatológico y avisar a su médico tratante.

### BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Si usted decide tomar parte en este estudio, podría tener una disminución o eliminación de los síntomas de la eritrodisestesia palmar-plantar, permitiéndole continuar con su terapia oncológica sin modificaciones de dosis.

### OTRAS OPCIONES

Si Ud. decide no participar en este estudio, su médico tratará otras opciones de tratamiento. Estas pueden incluir:

- Corticoides
- Vitamina B6

Por favor infórmese con su médico o químico-farmacéutico acerca de estas y otras opciones.

### CONFIDENCIALIDAD

Se realizará todo esfuerzo para conservar su información personal de manera confidencial.

Sólo el Comité de Ética que inspecciona este estudio u otras autoridades de salud gubernamentales podrá revisar su expediente médico y recibir información de éste. Esta información puede incluir: reportes de exámenes corporales, fotografías y cuestionarios.

La confidencialidad de la información se mantendrá en la medida que las leyes lo permitan, de la siguiente forma:





- Su nombre no será usado en ningún reporte sobre el estudio.
- Usted será identificado sólo por la clave del estudio, iniciales y fecha de nacimiento.
- La información de identificación se mantendrá bajo llave.

### COSTOS

El preparado, crema de matico y crema placebo se le proporcionará sin costo alguno a usted mientras reciba tratamiento propuesto en este estudio.

No recibirá compensación por participar en este estudio. El tomar parte en este estudio podría resultar en costos adicionales para usted.

En el caso de presentar efectos colaterales o lesiones relacionados con la investigación, su médico le proporcionará cuidados profesionales o usted será referido para un adecuado cuidado profesional. Aunque no se ha establecido ningún fondo para compensarlo en caso de daño o enfermedad relacionada con el tratamiento en estudio o procedimientos, usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por compensación al firmar esta forma.

### DERECHOS COMO PARTICIPANTE

La participación en este estudio es voluntaria. Puede elegir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión de no tomar parte o de dejar el estudio más tarde, no causará ninguna penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Su médico discutirá otros tratamientos con usted y continuará tratándolo con los mejores medios disponibles.

Le diremos acerca de nueva información que pudiera afectar su salud, bienestar, o disposición para permanecer en este estudio.

Usted recibirá una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

### PREGUNTAS O PROBLEMAS

Si tiene preguntas acerca de tomar parte en este estudio, o sufre algún daño relacionado a la investigación, puede llamarle a su médico. O, puede reunirse con el investigador que está a cargo del estudio en esta institución. Esta persona es:

Q.F. Betzabé Rubio L.

Nombre

978 2840 - 343 44 90

Teléfonos

O, Usted puede llamar a alguien que no esté involucrado en el estudio, pero que puede aconsejarle de sus derechos como paciente. Esta persona es:

Nombre

Teléfono



CONSENTIMIENTO

Mi firma en esta forma de consentimiento significa lo siguiente:

- Se me ha explicado totalmente el estudio y todas mis preguntas han sido contestadas.
- Yo entiendo los requerimientos y riesgos de este estudio.
- Yo autorizo el acceso a mis expedientes médicos como se explica en esta forma de consentimiento al comité de ética o autoridad gubernamental correspondiente.
- Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

Firma de la persona que tomo el consentimiento

He conversado con el paciente acerca de este estudio de investigación utilizando un lenguaje entendible y apropiado para el paciente. Le he informado al paciente acerca de la naturaleza del estudio y sus posibles beneficios y riesgos como se requiere por las regulaciones que gobiernan los ensayos clínicos incluidas en la Declaración de Helsinki. Estimo que el paciente ha entendido la explicación que le he proporcionado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador que condujo la  
Platica del Informe de Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha



A 01/07

## FORMATO DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA EL SUJETO DE ESTUDIO

**TITULO:** ESTUDIO, RANDOMIZADO DOBLE CIEGO CONTROL PLACEBO FASE III PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO DE MATICO VERSUS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN DE LA EPITELITIS SECUNDARIA A RADIOTERAPIA

### INTRODUCCIÓN

Usted está invitado a participar en forma voluntaria en un estudio clínico para la prevención de la epitelitis, reacción adversa producida por la radioterapia que usted debe recibir.

Los tratamientos actuales para esta condición incluyen vaselina líquida o algunas lociones humectantes presentes en el mercado.

El tratamiento alternativo propuesto consiste en la aplicación tópica de un preparado en base matico o el mismo preparado base pero sin matico.

Usted tiene la misma posibilidad de recibir preparado con matico como el preparado sin matico.

***El matico, Buddleja globosa, es una planta chilena conocida popularmente por su acción cicatrizante. Hay estudios que demuestran sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes.***

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

***El propósito de este estudio es evaluar la eficacia clínica de un preparado dermatológico a base de matico en comparación a un mismo preparado pero sin matico, en prevenir la aparición de epitelitis en pacientes sometidos a radioterapia.***

### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

***En este estudio se incluirán 80 pacientes 40 por tratamiento que reciban radioterapia en cualquier centro y que sean atendidos en el Instituto de Terapias Oncológicas Providencia (INTOP) o que sean atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile o pacientes que reciban radioterapia en el Instituto Nacional del Cáncer y sean atendidos en el mismo Instituto***

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

#### Tratamiento

***Si usted decide participar en este estudio clínico, recibirá un gel a base de matico o un gel sin matico que deberá aplicarse 0,5 cc, 2 veces al día en la zona irradiada comenzando 30 minutos después de la radiación y repitiendo a las 8 horas posteriores***



### **Evaluación**

***Semanalmente, el médico evaluará sus signos durante su control periódico, además se tomarán fotos de la zona irradiada, sin mostrar su rostro asegurando la confidencialidad del estudio. El registro fotográfico permitirá evidenciar la evolución del tratamiento.***

### **DURACIÓN DEL ESTUDIO**

***El tratamiento con gel de matico o sin matico continuará hasta la desaparición de los síntomas, a menos que usted presente efectos colaterales. Si estos se presentan su médico tratante le dará las indicaciones a seguir.***

Usted puede negarse a participar en este estudio o suspender su participación en cualquier momento y su médico continuará su tratamiento con los mejores medios disponibles. Si decide suspender su participación en el estudio, infórmele a su médico tratante y devuelva el frasco de producto entregado.

### **RIESGOS DE ESTE ESTUDIO**

El preparado a utilizar ha resultado hipoalergénico y no produce irritación dérmica. Ante cualquier reacción alérgica o de irritación que se le manifieste deberá suspender inmediatamente la aplicación del preparado dermatológico y avisar a su médico tratante.

### **BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Si usted decide tomar parte en este estudio, podría tener una disminución en la aparición de la epitelitis o esta podría aparecer en menor intensidad o no presentarse, permitiéndole recibir con su terapia oncológica en mejores condiciones.

### **OTRAS OPCIONES**

- Si Ud. decide no participar en este estudio, su médico tratará otras opciones de tratamiento.

Por favor infórmese con su médico o químico-farmacéutico acerca de estas y otras opciones.

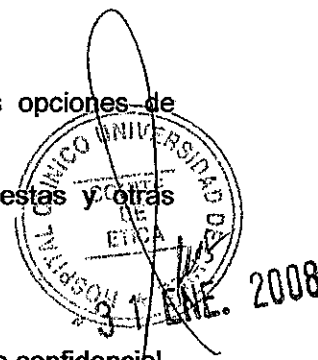
### **CONFIDENCIALIDAD**

Se realizará todo esfuerzo para conservar su información personal de manera confidencial.

Sólo el Comité de Ética que inspecciona este estudio u otras autoridades de salud gubernamentales podrá revisar su expediente médico y recibir información de éste. Esta información puede incluir: reportes de exámenes corporales, fotografías y cuestionarios.

La confidencialidad de la información se mantendrá en la medida que las leyes lo permitan, de la siguiente forma:

- Su nombre no será usado en ningún reporte sobre el estudio.
- Usted será identificado sólo por la clave del estudio, iniciales y fecha de nacimiento.
- La información de identificación se mantendrá bajo llave.



## **COSTOS**

El preparado, gel de matico y el gel de placebo se le proporcionará sin costo alguno a usted mientras reciba tratamiento propuesto en este estudio.

No recibirá compensación por participar en este estudio. El tomar parte en este estudio podría resultar en costos adicionales para usted.

En el caso de presentar efectos colaterales o lesiones relacionados con la investigación, su médico le proporcionará cuidados profesionales o usted será referido para un adecuado cuidado profesional. Aunque no se ha establecido ningún fondo para compensarlo en caso de daño o enfermedad relacionada con el tratamiento en estudio o procedimientos, usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por compensación al firmar esta forma.

## **DERECHOS COMO PARTICIPANTE**

La participación en este estudio es voluntaria. Puede elegir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión de no tomar parte o de dejar el estudio más tarde, no causará ninguna penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Su médico discutirá otros tratamientos con usted y continuará tratándolo con los mejores medios disponibles.

Le diremos acerca de nueva información que pudiera afectar su salud, bienestar, o disposición para permanecer en este estudio.

Usted recibirá una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

## **PREGUNTAS O PROBLEMAS**

Si tiene preguntas acerca de tomar parte en este estudio, o sufre algún daño relacionado a la investigación, puede llamarle a su médico. O, puede reunirse con el investigador que está a cargo del estudio en esta institución. Esta persona es:

Q.F. Betzabé Rubio L.  
Nombre

978 2840 - 343 44 90  
Teléfonos

O, Usted puede llamar a alguien que no esté involucrado en el estudio, pero que puede aconsejarle de sus derechos como paciente. Esta persona es:

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Teléfono



## **CONSENTIMIENTO**

Mi firma en esta forma de consentimiento significa lo siguiente:

- Se me ha explicado totalmente el estudio y todas mis preguntas han sido contestadas.
- Yo entiendo los requerimientos y riesgos de este estudio.
- Yo autorizo el acceso a mis expedientes médicos como se explica en esta forma de consentimiento al comité de ética o autoridad gubernamental correspondiente.
- Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

## **Firma de la persona que tomo el consentimiento**

He conversado con el paciente acerca de este estudio de investigación utilizando un lenguaje entendible y apropiado para el paciente. Le he informado al paciente acerca de la naturaleza del estudio y sus posibles beneficios y riesgos como se requiere por las regulaciones que gobiernan los ensayos clínicos incluidas en la Declaración de Helsinki. Estimo que el paciente ha entendido la explicación que le he proporcionado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador que condujo la  
Platica del Informe de Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha



31 ENE. 2008

## FORMATO DE CONSENTIMIENTO E INFORMACION PARA EL SUJETO DE ESTUDIO

**TITULO:** ESTUDIO, RANDOMIZADO DOBLE CIEGO CONTROL PLACEBO FASE III PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO DE MATICO VERSUS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN DE LA EPITELITIS SECUNDARIA A RADIOTERAPIA

### INTRODUCCIÓN

Usted está invitado a participar en forma voluntaria en un estudio clínico para la prevención de la epitelitis, reacción adversa producida por la radioterapia que usted debe recibir.

Los tratamientos actuales para esta condición incluyen vaselina líquida o algunas lociones humectantes presentes en el mercado.

El tratamiento alternativo propuesto consiste en la aplicación tópica de un preparado en base matico o el mismo preparado base pero sin matico.

Usted tiene la misma posibilidad de recibir preparado con matico como el preparado sin matico.

*El matico, Buddleja globosa, es una planta chilena conocida popularmente por su acción cicatrizante. Hay estudios que demuestran sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes.*

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

*El propósito de este estudio es evaluar la eficacia clínica de un preparado dermatológico a base de matico en comparación a un mismo preparado pero sin matico, en prevenir la aparición de epitelitis en pacientes sometidos a radioterapia.*

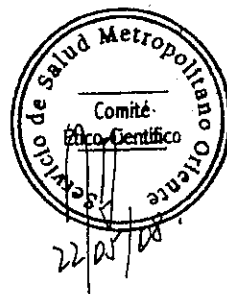
### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

*En este estudio se incluirán 80 pacientes 40 por tratamiento que reciban radioterapia en el Instituto Radionuclear.*

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

#### Tratamiento

*Si usted decide participar en este estudio clínico, recibirá un gel a base de matico o un gel sin matico que deberá aplicarse 0,5 cc, 2 veces al día en la zona irradiada comenzando 30 minutos después de la radiación y repitiendo a las 8 horas posteriores*



## Evaluación

**Semanalmente, el médico evaluará sus signos durante su control periódico, además se tomarán fotos de la zona irradiada, cada 15 días, sin mostrar su rostro asegurando la confidencialidad del estudio. El registro fotográfico permitirá evidenciar la evolución del tratamiento.**

## DURACIÓN DEL ESTUDIO

**El tratamiento con gel de matico o sin matico continuará hasta la desaparición de los síntomas, a menos que usted presente efectos colaterales. Si estos se presentan su médico tratante le dará las indicaciones a seguir.**

Usted puede negarse a participar en este estudio o suspender su participación en cualquier momento y su médico continuará su tratamiento con los mejores medios disponibles. Si decide suspender su participación en el estudio, infórmele a su médico tratante y devuelva el frasco de producto entregado.

## RIESGOS DE ESTE ESTUDIO

El preparado a utilizar ha resultado hipoalérgico y no produce irritación dérmica. Ante cualquier reacción alérgica o de irritación que se le manifieste deberá suspender inmediatamente la aplicación del preparado dermatológico y avisar a su médico tratante.

## BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Si usted decide tomar parte en este estudio, podría tener una disminución en la aparición de la epitelitis o esta podría aparecer en menor intensidad o no presentarse, permitiéndole recibir con su terapia oncológica en mejores condiciones.

## OTRAS OPCIONES

- Si Ud. decide no participar en este estudio, su médico tratará otras opciones de tratamiento.

Por favor infórmese con su médico o químico-farmacéutico acerca de estas y otras opciones.

## CONFIDENCIALIDAD

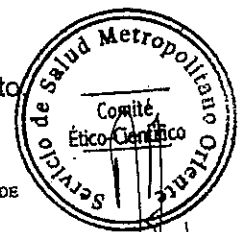
Se realizará todo esfuerzo para conservar su información personal de manera confidencial.

Sólo el Comité de Ética que inspecciona este estudio u otras autoridades de salud gubernamentales podrá revisar su expediente médico y recibir información de éste. Esta información puede incluir: reportes de exámenes corporales, fotografías y cuestionarios.

La confidencialidad de la información se mantendrá en la medida que las leyes lo permitan, de la siguiente forma:

- Su nombre no será usado en ningún reporte sobre el estudio.
- Usted será identificado sólo por la clave del estudio, iniciales y fecha de nacimiento.
- La información de identificación se mantendrá bajo llave.

ESTUDIO, RANDOMIZADO DOBLE CIEGO CONTROL PLACEBO FASE III PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO DE MATICO VERSUS PLACEBO EN LA PREVENCIÓN DE LA EPITELITIS SECUNDARIA A RADIOTERAPIA



22/05/08



## COSTOS

El preparado, gel de matico y el gel de placebo se le proporcionará sin costo alguno a usted mientras reciba tratamiento propuesto en este estudio.

No recibirá compensación por participar en este estudio. El tomar parte en este estudio podría resultar en costos adicionales para usted.

En el caso de presentar efectos colaterales o lesiones relacionados con la investigación, su médico le proporcionará cuidados profesionales o usted será referido para un adecuado cuidado profesional. Aunque no se ha establecido ningún fondo para compensarlo en caso de daño o enfermedad relacionada con el tratamiento en estudio o procedimientos, usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por compensación al firmar esta forma.

## DERECHOS COMO PARTICIPANTE

La participación en este estudio es voluntaria. Puede elegir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión de no tomar parte o de dejar el estudio más tarde, no causará ninguna penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Su médico discutirá otros tratamientos con usted y continuará tratándolo con los mejores medios disponibles.

Le diremos acerca de nueva información que pudiera afectar su salud, bienestar, o disposición para permanecer en este estudio.

Usted recibirá una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

## PREGUNTAS O PROBLEMAS

Si tiene preguntas acerca de tomar parte en este estudio, o sufre algún daño relacionado a la investigación, puede llamarle a su médico. O, puede reunirse con el investigador que está a cargo del estudio en esta institución. Esta persona es:

Q.F. Betzabé Rubio L.  
Nombre

978 2840 - 343 44 90  
Teléfonos

O, Usted puede llamar a alguien que no esté involucrado en el estudio, pero que puede aconsejarle de sus derechos como paciente. Esta persona es: el Dr Andrés Stuardo presidente del Comité Ético Científico Medicina Oriente al fono: 5753735



## CONSENTIMIENTO

Mi firma en esta forma de consentimiento significa lo siguiente:

- Se me ha explicado totalmente el estudio y todas mis preguntas han sido contestadas.
- Yo entiendo los requerimientos y riesgos de este estudio.
- Yo autorizo el acceso a mis expedientes médicos como se explica en esta forma de consentimiento al comité de ética o autoridad gubernamental correspondiente.
- Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

### Firma de la persona que tomo el consentimiento

He conversado con el paciente acerca de este estudio de investigación utilizando un lenguaje entendible y apropiado para el paciente. Le he informado al paciente acerca de la naturaleza del estudio y sus posibles beneficios y riesgos como se requiere por las regulaciones que gobiernan los ensayos clínicos incluidas en la Declaración de Helsinki. Estimo que el paciente ha entendido la explicación que le he proporcionado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador que condujo la  
Practica del Informe de Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador.

\_\_\_\_\_  
Fecha



EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Ciclo

--	--

Día

--	--

SEGUIMIENTO DE ERITRODISESTESIA PLANTAR, SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LOS PIES

Indique, marcando con una cruz, si presenta los siguientes síntomas en los pies, en qué lado y en qué grado, cuando corresponda:

Síntoma	Grado / Pie Derecho				Grado / Pie Izquierdo				N/A
Eritema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Profundidad de Surcos	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Adormecimiento	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Edema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Dolor	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Prurito	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
<b>Eritrodisestesia Plantar</b>	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

■ Otros síntomas (descripción y grado)  N/A

---



---



---

■ ¿Se han desarrollado reacciones alérgicas por el uso de la crema?  SI  NO

■ Descripción  N/A

---



---



---

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Ciclo

--	--

Día

--	--

## EVALUACIÓN DE CARACTERÍSTICAS DEL PREPARADO

1. Sensación al aplicar

---

2. Características positivas

a. 

---

b. 

---

c. 

---

d. 

---

e. 

---

3. Características negativas

a. 

---

b. 

---

c. 

---

d. 

---

e. 

---

4. Aroma

---

5. Apariencia visual

---

6. Facilidad de aplicación

---

7. Mancha la ropa

---

8. Facilidad de remoción desde la ropa

---

---

9. Tiempo en el cuerpo

---

10. Facilidad de remoción desde el cuerpo

---

---

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO,  
 EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISES - TESIA PALMAR - PLANTAR

Iniciales del Paciente

Número del Paciente   -

Medicamentos  
 Concomitantes

### Medicamentos Concomitantes

Medicamento	Indicación	Dosis Unitaria	Frecuencia de Uso	Periodo de Uso				Segue
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO,  
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISES - TESIA PALMAR - PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--

Número del Paciente

			-		
--	--	--	---	--	--

Medicamentos  
Concomitantes

Medicamentos Concomitantes

Medicamento	Indicación	Dosis Unitaria	Frecuencia de Uso	Periodo de Uso						Sigue							
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Inicio	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Término	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Inicio	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Término	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Inicio	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Término	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Inicio	(día)	(mes)	(año)				
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.								Término	(día)	(mes)	(año)				

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO,  
 EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISES - TESIA PALMAR - PLANTAR

Medicamentos  
 Concomitantes

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Iniciales del Paciente

--	--	--

Medicamentos Concomitantes

Medicamento	Indicación	Dosis Unitaria	Frecuencia de Uso	Periodo de Uso	Sigue																											
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.							<table border="1"> <tr> <td>Inicio</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> <tr> <td>Término</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> </table>	Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<input type="checkbox"/>
Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.							<table border="1"> <tr> <td>Inicio</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> <tr> <td>Término</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> </table>	Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<input type="checkbox"/>
Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.							<table border="1"> <tr> <td>Inicio</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> <tr> <td>Término</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> </table>	Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<input type="checkbox"/>
Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.							<table border="1"> <tr> <td>Inicio</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> <tr> <td>Término</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> </table>	Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<input type="checkbox"/>
Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mg.							<table border="1"> <tr> <td>Inicio</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> <tr> <td>Término</td> <td>(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table></td> <td>(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></td> </tr> </table>	Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<input type="checkbox"/>
Inicio	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									
Término	(día) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(mes) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			(año) <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																									

EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEIA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Efectos Adversos

## EFFECTOS ADVERSOS

<b>Efecto</b>		<b>Fecha inicio</b>		
		(día)	(mes)	(año)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>G° inicio</b>		<b>G° max</b>		
<b>Matico</b>		<b>Quimioterapia</b>		
		(día)	(mes)	(año)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Relación</b>		<input type="checkbox"/> continúa		
<input type="checkbox"/> Definitivo	<input type="checkbox"/> Definitivo			
<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable			
<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable			
<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible			
<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado			
<b>Acciones implementadas</b>		<b>Fecha inicio G° max</b>		
<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna	(día)	(mes)	(año)
<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Discontinuado	<input type="checkbox"/> Discontinuado			
<b>Resolución</b>		<b>Fecha inicio disminución G° max</b>		
<input type="checkbox"/> Resuelto sin secuelas		(día)	(mes)	(año)
<input type="checkbox"/> Resuelto con secuelas		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> No resuelto				
<input type="checkbox"/> Muerte				
		<b>¿Hubo tratamiento?</b>		
		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
		<b>¿Considera que es un Efecto Adverso Serio?</b>		
		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		

IMP. RAUFI - FONO: 555 6849 - SANTIAGO

EA



EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Efectos Adversos

## EFECTOS ADVERSOS

<b>Efecto</b>		<b>Fecha inicio</b>		
		(día)	(mes)	(año)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>G° inicio</b>		<b>G° max</b>		
<b>Matico</b>		<b>Quimioterapia</b>		
		(día)	(mes)	(año)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Relación</b>		<input type="checkbox"/> continúa		
<input type="checkbox"/> Definitivo	<input type="checkbox"/> Definitivo			
<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable			
<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable			
<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible			
<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado			
<b>Acciones implementadas</b>		<b>Fecha inicio G° max</b>		
<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna	(día)	(mes)	(año)
<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Discontinuado	<input type="checkbox"/> Discontinuado			
<b>Resolución</b>		<b>Fecha inicio disminución G° max</b>		
<input type="checkbox"/> Resuelto sin secuelas		(día)	(mes)	(año)
<input type="checkbox"/> Resuelto con secuelas		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> No resuelto				
<input type="checkbox"/> Muerte				
		<b>¿Hubo tratamiento?</b>		
		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
		<b>¿Considera que es un Efecto Adverso Serio?</b>		
		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	

IMP. RAUFI - FONO: 555 6849 - SANTIAGO

EA

--	--

EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Efectos Adversos

## EFFECTOS ADVERSOS

<b>Efecto</b>		<b>Fecha inicio</b>	
		(día)	(mes) (año)
<b>G° inicio</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<b>Fecha término</b>	
<b>Matico</b>	<b>Quimioterapia</b>	(día)	(mes) (año)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Relación</b>		<input type="checkbox"/> continúa	
<input type="checkbox"/> Definitivo	<input type="checkbox"/> Definitivo	<b>Fecha inicio G° max</b>	
<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable	(día)	(mes) (año)
<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible	<b>Fecha inicio disminución G° max</b>	
<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado	(día)	(mes) (año)
<b>Acciones implementadas</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna	<b>¿Hubo tratamiento?</b>	
<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Discontinuado	<input type="checkbox"/> Discontinuado		
<b>Resolución</b>		<b>¿Considera que es un Efecto Adverso Serio?</b>	
<input type="checkbox"/> Resuelto sin secuelas		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Resuelto con secuelas			
<input type="checkbox"/> No resuelto			
<input type="checkbox"/> Muerte			

IMP. RAUFI - FONO: 555 6849 - SANTIAGO

EA

--	--

EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

Número del Paciente

 - 

Baseline

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

I. ¿El paciente firmó el consentimiento informado?  SÍ  NO

■ Fecha de firma (día) (mes) (año)

II. Información General

■ Edad  años

■ Género  Femenino  Masculino

■ Peso  kg.

■ Talla  cm.

III. Características de la piel

■ Fototipo  I  II  III  IV  V  VI

■ Turgor  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Elasticidad  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Hidratación  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Antecedentes de alergias (si es sí, identifique el o los agentes)  SÍ  NO  N/E

■ Agente(s): \_\_\_\_\_  N/A

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

## ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS PREVIOS

I.  N/A

Si el paciente ha presentado tratamientos previos de quimioterapia, pase al ítem II.

II. Nº de tratamientos quimioterápicos previos

La siguiente información, complétela en relación al último tratamiento previo, en caso de que sean más de uno.

- Esquema: \_\_\_\_\_
- Nº de ciclos totales
- Fecha último ciclo   (día)   (mes)     (año)

III. ¿Presentó el paciente EPP en el tratamiento previo?  sí  NO  
(si es sí, complete el resto del ítem)

- Palmas:  Derecha  Izquierda  N/A
- Plantas:  Derecha  Izquierda  N/A
- Ciclo inicio:  N/C  N/A
- G° inicio  N/C  N/A
- G° max  N/C  N/A
- Duración    días  N/C  N/A

EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

Número del Paciente

 - 

Baseline

## ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS PREVIOS (CONTINUACIÓN)

■ Tratamiento(s): \_\_\_\_\_  N/A

IV.  N/A

Si el paciente ha sido sometido a más de un tratamiento previo de quimioterapia, complete la siguiente información **sin considerar el último previo.**

■ ¿El paciente desarrolló EPP en alguno de los tratamientos previos?  sí  NO

■ ¿En cuántos tratamientos previos ha desarrollado EPP?   N/A

■ G° max alcanzado  N/C  N/A

■ Duración máxima  N/C  N/A

■ Tratamiento(s) utilizado(s) N/C  N/A

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Baseline

## ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO ACTUAL

- Fecha de inicio      (día)      (mes)      (año)  

--	--

--	--	--

--	--	--	--
- Ciclo actual      

--	--
- Día      

--	--
- SC      

--	--	--

 m<sup>2</sup>

Fármaco:																		
Dosis/m <sup>2</sup> (mg)	% Dosis usada	Período de aplicación																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> mg.					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> %				Inicio      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									
Término      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>																		

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>															
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> mg.					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> %				Inicio      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									
Término      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>																		

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>															
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> mg.					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> %				Inicio      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									
Término      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>																		

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>															
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación																
<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> mg.					<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> %				Inicio      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>									
Término      (día)      (mes)      (año) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>																		

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Baseline

## ANTECEDENTES DE ERITRODISESTESIA PALMAR, SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LAS MANOS

Indique, marcando con una cruz, si presenta los siguientes signos/síntomas en las manos, en qué lado y en qué grado, cuando corresponda.

Signo / Síntoma	Grado / Mano Derecha				Grado / Mano Izquierda				N/A
Eritema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Profundidad de Surcos	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Adormecimiento	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Edema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Dolor	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Prurito	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
<b>Eritrodisestesia Plantar</b>	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

■ Otros signos/síntomas (descripción y grado)  N/A

■ De acuerdo a lo anterior, ¿el paciente ha utilizado preparados tópicos contra aquello?

N/A     SI     NO

N/A <input type="checkbox"/>	~ Nombre: _____ Tiempo de uso: _____ ~ ¿Observó mejoría? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parcialmente
N/A <input type="checkbox"/>	~ Nombre: _____ Tiempo de uso: _____ ~ ¿Observó mejoría? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parcialmente

EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Baseline

## ANTECEDENTES DE ERITRODISESTESIA PLANTAR, SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LOS PIES

Indique, marcando con una cruz, si presenta los siguientes signos/síntomas en los pies, en qué lado y en qué grado, cuando corresponda.

Signo / Síntoma	Grado / Pie Derecho				Grado / Pie Izquierdo				N/A
Eritema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Profundidad de Surcos	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Adormecimiento	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Edema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Dolor	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Prurito	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
<b>Eritrodisestesia Plantar</b>	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

■ Otros síntomas (descripción y grado)  N/A

■ De acuerdo a lo anterior, ¿el paciente ha utilizado preparados tópicos contra aquello?

N/A     SI     NO

N/A <input type="checkbox"/>	~ Nombre: _____ Tiempo de uso: _____ ~ ¿Observó mejoría? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parcialmente
N/A <input type="checkbox"/>	~ Nombre: _____ Tiempo de uso: _____ ~ ¿Observó mejoría? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parcialmente



EVALUACION CLINICA DE UN PREPARADO DERMATOLÓGICO A BASE DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE PRESENTAN ERITRODISESTESIA PALMAR-PLANTAR

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Baseline

## INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO A USAR:

--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de dispensación:

(día)	(mes)	(año)

Fecha de inicio radiación:

(día)	(mes)	(año)

¿Recibió el/la paciente las indicaciones de uso?  
(obtener la información de ficha médica)

SI                  NO

Fecha de Término de la radiación:

(día)	(mes)	(año)

Fecha de inicio aplicación del gel

(día)	(mes)	(año)

Fecha de término aplicación del gel

(día)	(mes)	(año)

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_  
FIRMA INVESTIGADOR RESPONSABLE

(día)	(mes)	(año)

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Efectos Adversos

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

### I. Información General

■ Edad

--	--

 años

■ Peso

				.			
--	--	--	--	---	--	--	--

 kg.

■ Talla

--	--	--

 cm.

### II. Características de la piel

■ Turgor

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

■ Elasticidad

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

■ Hidratación

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Ciclo

--	--

Día

--	--

## ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO ACTUAL

SC

	.				m <sup>2</sup>
--	---	--	--	--	----------------

Fármaco:		
Dosis/m <sup>2</sup> (mg)	% Dosis usada	Período de aplicación
		Inicio (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )
		Término (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación	
		Inicio (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	
		Término (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación	
		Inicio (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	
		Término (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	

Fármaco:			N/A <input type="checkbox"/>
Dosis/m <sup>2</sup>	% Dosis usada	Período de aplicación	
		Inicio (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	
		Término (día) (mes) (año) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )	

■ Causa(s) de reducción de dosis  N/A

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Ciclo

--	--

Día

--	--

## SEGUIMIENTO DE ERITRODISESTESIA PALMAR, SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LAS MANOS

Indique, marcando con una cruz, si presenta los siguientes síntomas en las manos, en qué lado y en qué grado, cuando corresponda:

Síntoma	Grado / Mano Derecha				Grado / Mano Izquierda				N/A
Eritema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Profundidad de Surcos	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Adormecimiento	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Edema	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Dolor	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
Prurito	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
<b>Eritrodisestesia Palmar</b>	0	1	2	3	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

■ Otros síntomas (descripción y grado)  N/A

---



---

■ ¿Se han desarrollado reacciones alérgicas por el uso de la crema?  SI  NO

■ Descripción  N/A

---



---



---

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

■ ¿El paciente firmó el consentimiento informado?  Sí  NO

■ Fecha de firma 

(día)	(mes)	(año)

■ Edad 

--	--

 años

■ Género  Femenino  Masculino

■ Peso 

--	--	--	--

 kg.

■ Talla 

--	--	--

 cm.

■ Superficie Corporal 

--	--	--

 m<sup>2</sup>

### Características de la piel

■ Fototipo  I  II  III  IV  V  VI

■ Turgor  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Elasticidad  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Hidratación  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Antecedentes de alergias con manifestación cutánea (si es sí, identifique el o los agentes)  Sí  NO  N/E

Agente(s):

---

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

■ ¿El paciente firmó el consentimiento informado?  Sí  NO

■ Fecha de firma 

(día)	(mes)	(año)

■ Edad 

--	--

 años

■ Género  Femenino  Masculino

■ Peso 

			.			
--	--	--	---	--	--	--

 kg.

■ Talla 

--	--	--

 cm.

■ Superficie Corporal 

	.		
--	---	--	--

 m<sup>2</sup>

### Características de la piel

■ Fototipo  I  II  III  IV  V  VI

■ Turgor  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Elasticidad  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Hidratación  normal  anormal \_\_\_\_\_

■ Antecedentes de alergias con manifestación cutánea (si es sí, identifique el o los agentes)  Sí  NO  N/E

Agente(s):

---

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, VERSUS CONTROL PLACEBO, COMO AGENTE PROFILÁCTICO DE LA RADIOEPITELITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE DEBEN RECIBIR RADIOTERAPIA

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

EVALUACION DE SIGNOS PRESENTADOS POR EL PACIENTE PREVIO A LA RADIOTERAPIA

■	Descamación	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Ulceraciones	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Eritema	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Exudado	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Prurito	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Edema	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Ampollas	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Dolor	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Necrosis	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■	Observaciones	<input type="checkbox"/> N/A		

---



---



---



---

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

## ESQUEMA RADIOTERÁPICO

■ Diagnóstico Oncológico

---

---

■ Institución donde recibe irradiación

---

---

■ Zona a irradiar:

---

■ Área a irradiar

--	--

 m<sup>2</sup>

■ Tipo de Radiación:

---

■ Dosis Diaria Programada

--	--	--	--	--

 Gy

■ N° Sesiones Totales

--	--



Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Baseline

## INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO A USAR: 

--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de dispensación:

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

Fecha de inicio radiación

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

¿Recibió el/la paciente las indicaciones de uso?  
(obtener la información de ficha médica)

SI

NO

Fecha de Término de la radiación

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

Fecha de inicio aplicación del gel

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

Fecha de Término aplicación del gel

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_  
FIRMA INVESTIGADOR RESPONSABLE

(día)	(mes)	(año)									
<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr></table>			<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Sesión

--	--

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

■ Edad

--	--

 años

■ Peso

				.				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

 kg.

■ Talla

--	--	--	--

 cm.

■ Superficie Corporal

	.			
--	---	--	--	--

 m<sup>2</sup>

### Características de la piel

■ Turgor

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

■ Elasticidad

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

■ Hidratación

	normal		anormal	_____
--	--------	--	---------	-------

## EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS

Indique si el paciente ha presentado reacciones alérgicas en la zona de aplicación del preparado. Si éste es el caso, describa.

■ Reacciones Alérgicas

	SÍ		NO
--	----	--	----

■ Descripción

	N/A
--	-----

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, VERSUS CONTROL PLACEBO, COMO AGENTE PROFILÁCTICO DE LA RADIOEPITELITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE DEBEN RECIBIR RADIOTERAPIA

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-			
--	--	--	--	---	--	--	--

Sesión

--	--

SEGUIMIENTO DE RADIOEPITELITIS, SIGNOS Y SÍNTOMAS

■ Radioepitelitis	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Descamación	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
■ Ulceraciones	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
■ Eritema	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Exudado	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Prurito	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Edema	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Ampollas	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Dolor	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Necrosis	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	Grado	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
■ Observaciones	<input type="checkbox"/> N/A		

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

				-				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Sesión

--	--

## EVALUACIÓN DE CARACTERÍSTICAS DEL GEL

1. Sensación al aplicar

---

2. Características positivas

a. 

---

b. 

---

c. 

---

d. 

---

e. 

---

3. Características negativas

a. 

---

b. 

---

c. 

---

d. 

---

e. 

---

4. Aroma

---

5. Apariencia visual

---

6. Facilidad de aplicación

---

7. Mancha la ropa

---

8. Facilidad de remoción desde la ropa

---

---

9. Tiempo en el cuerpo

---

10. Facilidad de remoción desde el cuerpo

---

---

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, VERSUS CONTROL PLACEBO, COMO AGENTE PROFILÁCTICO DE LA RADIOEPITELITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE DEBEN RECIBIR RADIOTERAPIA

Iniciales del Paciente

Número del Paciente   -

Medicamentos  
Concomitantes

Medicamentos Concomitantes

Medicamento	Indicación	Dosis Unitaria	Frecuencia de Uso	Periodo de Uso				Sigue
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Inicio	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg.		Término	(día) <input type="text"/> <input type="text"/>	(mes) <input type="text"/> <input type="text"/>	(año) <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

IMP. RAUFI - FONC. 555 8849 - SANTIAGO

GENTE  
YA

MC

EVALUACION CLINICA DE UN GEL DE BUDDLEJA GLOBOSA, MATICO, VERSUS CONTROL PLACEBO, COMO AGENTE PROFILÁCTICO DE LA RADIOEPITELITIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE DEBEN RECIBIR RADIOTERAPIA

Iniciales del Paciente

--	--	--	--

Número del Paciente

--	--	--	--	--	--	--	--

Efectos Adversos

## EFFECTOS ADVERSOS

<b>Efecto</b>		<b>Fecha inicio</b>	
		(día)	(mes) (año)
<b>G° inicio</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>G° max</b>		<b>Fecha término</b>	
		(día)	(mes) (año)
<b>Matico</b>	<b>Quimioterapia</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Relación</b>		<input type="checkbox"/> continúa	
<input type="checkbox"/> Definitivo	<input type="checkbox"/> Definitivo	<b>Fecha inicio G° max</b>	
<input type="checkbox"/> Probable	<input type="checkbox"/> Probable	(día)	(mes) (año)
<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="checkbox"/> Improbable	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> Posible	<b>Fecha inicio disminución G° max</b>	
<input type="checkbox"/> No relacionado	<input type="checkbox"/> No relacionado	(día)	(mes) (año)
<b>Acciones implementadas</b>		<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Ninguna	<input type="checkbox"/> Ninguna	<b>¿Hubo tratamiento?</b>	
<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> Interrumpido o modificado	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Discontinuado	<input type="checkbox"/> Discontinuado		
<b>Resolución</b>		<b>¿Considera que es un Efecto Adverso Serio?</b>	
<input type="checkbox"/> Resuelto sin secuelas		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<input type="checkbox"/> Resuelto con secuelas			
<input type="checkbox"/> No resuelto			
<input type="checkbox"/> Muerte			

IMP. RAUFI - FONDO: 555 6849 - SANTIAGO

EA

GENTE  
YA