

## AUTOR

Lic. Biología: Misael Bordier Chibás

## COLABORADORES

- Bióloga: Milagros María Martínez Fernández
- Méd. Vet., Esp. en Virulogía: Hector Luis Salgado Suarez.
- Ing. Pecuario: Guillermo Ubaldo Bory Pérez
- Dr. Médico Patólogo: Franklin Perry Berwick
- Méd. Veterinario: Rafaél Granado Martínez
- Téc. Higiene: Ramona Capó Frómeta
- Esp. en Citopatología: Roberto Alcides Aguirre Crespo
- Téc. en Diagnóstico Veterinario: Joaquín Quitian Granado
- Téc. Veterin. y en Cría de Ani. de Lab: Vivian SilveiraVilla
- Dr. Prof. En Bioquímica: Armando Barthelemy Vidaillet
- Lic.Mate, Esp. en Comp. Elect. Alberto A. Frómeta Gómez
- Ing. en Electrónica: Alexis Quito Pérez Lorenzo
- Dra. Esp. en Coloproctología: Elvira Poch Mulgado
- Dra. Esp. en Higiene: Ligia Bridón Romero

## RESUMEN

Este trabajo comenzado oficialmente en 1985 en la provincia de Guantánamo, Cuba, tuvo como objetivo el empleo de la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* para obtener un preparado farmacéutico contra las neoplasias malignas. Este tiene entre sus componentes: a) concentración de proteínas; b) actividad proteolítica: ácida, neutral, y alcalina (negativa); c) actividad inhibidora de proteasas; d) actividad fosfolipásica tipo A2:1,015\*10<sup>-3</sup>; e) actividad hemolítica negativa. Como resultado, la aplicación del preparado farmacéutico provocó:

- la lisis de los tumores inoculados y naturales en ratones y perros
- fue comprobada la no toxicidad de dicha solución
- no tiene reacciones colaterales
- la evaluación farmacológica de esta mezcla confirma su efecto cancerígeno
- estabilizador del sistema inmunológico

## INTRODUCCION

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Altas son las cifras de morbilidad, tanto en el hombre como en los animales. En la actualidad se ha logrado detectar y curar el cáncer en un número superior al de cualquier época anterior, no obstante sigue siendo un gran problema de salud para la humanidad.

La naturaleza cubana tiene en sus entrañas preciadísimos tesoros, entre éstos se encuentran los escorpiones, una de las expresiones de vida terrestres más antigua, por cuya carga potencial de dolor y muerte han sido objeto de las más interesantes leyendas y mitos.

Los efectos de las picaduras de estos animales son conocidos desde épocas remotas entre éstos se pueden mencionar: hiperexcitación, contracción muscular, fiebre, trastornos respiratorios y cardiovasculares, etc. Sin embargo, las aplicaciones médico-terapéuticas de la toxina que ellos segregan puede tener efectos beneficiosos insospechados.

La provincia de Guantánamo cuenta con buena representación de la escorpiofauna cubana, aquí se conocen por lo menos 8 especies de las 25 formas presentes en el país, con 5 formas endémicas para un 20% de endemismo. Las poblaciones del escorpión azul son abundantes y constituyen un recurso natural utilizable y sumamente apreciable.

Para resolver en animales y humanos los problemas de cancer se procede a la aplicación de varias sustancias con acción antitumoral, los conocidos citostáticos, los cuales producen reacciones secundarias muy indeseables, logrando una sobrevida determinada y no la curación total. Los citostáticos, como la etimología de la palabra lo expresa, solo detienen la multiplicación de las células tumorales y no su lisis, otra desventaja conocida es su efectividad limitada, pues según el tipo y localización del tumor así será el antitumoral que se aplique.

Ejemplo:

– La ciclofosfamida: se utiliza para linfomas, partes y órganos blandos produciendo trastornos hematológicos, hepáticos, digestivos y en la piel.

– El 5-fluouracilo: se utiliza en cancer de las vías digestivas y produce trastornos digestivos muy severos.

– La epirubicina: es utilizada en mama, partes blandas y varios tipos de linfomas pero produce trastornos hematológicos, hepáticos y cardíacos.

– La vincristina: es de mucha utilización en neoplasias de la infancia y en linfomas, produciendo trastornos neurológicos.

– El bleomycín: para tumores de laringe, faringe y cuello del útero, pero puede producir fibrosis pulmonar e hiperpigmentación de la piel.

Tomando como base todo lo anterior expuesto y que la causa de las neoplasias es multifactorial nos motivó a utilizar a finales del año 1980 la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* como antitumoral.

## ANTECEDENTES

La utilización de la toxina de alacrán o de escorpiones como anticancerígeno no tiene antecedentes en ningún país, ni investigador alguno, tanto en el ámbito de nuestro país como a nivel internacional.

A finales de la década de los años ochenta, una vez obtenido resultados alentadores, al lograr sobrevida indefinida en 85% de ratones blancos inoculados con el tumor ascítico de Erlich y en perros afectados por tumores venéreos espontáneos utilizando dosis de la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* por vía parenteral y oral respectivamente, se procedió el 31 de julio de 1989 a realizar una solicitud de búsqueda bibliográfica a la Biblioteca Nacional de Ciencia y Técnica de Cuba de la entonces Academia de Ciencias de Cuba respecto a las actividades:

-antibacteriana

-antiviral

-anticancerígena

de dicha toxina con la respuesta contenida en el código B-278, donde se envían 14 referencias bibliográficas como respuesta a la solicitud, en la cual se plantea no haberse encontrado información alguna respecto a los temas solicitados.

En 1991 se procedió a realizar otra solicitud de búsqueda a la ONITM (solicitud 300/91) con el título de “Aplicación de la toxina del alacrán contra neoplasias malignas, virus y bacterias” con campo de búsqueda AGIK 35/00, investigando todos los países y cubriendo todos los años, no encontrándose nada referente al tema, sólo se halló patentes sobre vacunas y sueros que contrarrestan el efecto tóxico de la picada del alacrán.

Más tarde, con fecha 14 de enero de 1994 y con la finalidad de lograr un certificado de autor bajo el título de “Composición Antitumoral” se solicitó el mismo a la ONIITM, obteniéndose el número de solicitud 4/94. Este certificado de autor se hizo efectivo a partir del 15 de enero de 1995 y su otorgamiento impuso una extensa y actualizada revisión bibliográfica correspondiente a la clasificación de patentes de la quinta edición AGIK-35/561 en la confirma que es novedosa y única en el mundo la utilización de la toxina de alacrán y escorpiones como sustancia de acción antitumoral.

## DESARROLLO

Para la realización de los experimentos en animales se utilizaron:

- a) Ratones
- b) Perros
- c) Carneros

y la solución acuosa del veneno del alacrán *Rhopalurus junceus*.

## CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO:

El producto puro o crudo es de color blanco azul, de aspecto lechoso, espeso, con olor similar a las algas marinas o mariscos, es insípido. Cuando se diluye en agua de inyección y se filtra se torna de color transparente e inodoro y después de procesarse es similar al agua.

Desde el punto de vista químico se le adjudican las siguientes propiedades:

- Fuerte inhibidor de las proteasas
- No proteolítico
- Proteínas de alto peso molecular capaz de atravesar la barrera encefálica
- Grado de pureza de un 98-99%
- Presencia de proteínas, carbohidratos, ácidos y bases, así como fermentos
- Inmuno-modulador

De los ratones:

Se les aplicó el tratamiento a un número de 300 ratones procedentes del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana, el cual estaba en relación de ayuda a esta investigación, utilizándose la técnica de inoculación con tumor de Erlich y con adenocarcinomas y linfomas.

Incluimos las siguientes variables:

- Sexo
- Clase
- Edad
- Peso

Trabajamos con ratones de ambos sexos, de clase albina homocigóticos y heterocigóticos, en edades comprendidas de 6 meses a un año y de un peso de 15-20 gramos.

Se les inoculó por vía intraperitoneal la toxina diluida en agua para inyección. La dosis fue de 0,2 mg por kg de peso administradas en horas de la mañana, inyectables en días alternos durante un mes.

A los mismos se les realizó la anatomía patológica macroscópica y microscópica con la descripción histopatológica de disminución y atrofia de las células cancerígenas.

Los ratones utilizados se mantuvieron en locales con temperatura entre 26° C y 28° C y humedad relativa ambiente.

En los ratones tratados por vía intraperitoneal se observaron durante un período de 1 a 3 minutos:

- signos de excitación
- lagrimeo
- erizamiento de los pelos
- intento de fuga

Los animales que recibieron dosis inferiores evidenciaron el mismo cuadro clínico pero discreto, en forma más leve hasta 2 minutos.

Apreciándose ganancia del peso corporal en los tratamientos por vía intraperitoneal.

En el exámen anatomopatológico no se observó daño celular irreversible en las células sanas.

Se observó en ellos reducción, lisis y obliteración de estos procesos tumorales.

La supervivencia fue de un 85% para el tumor de Erlich y un 97% para linfomas y adenocarcinomas.

De los perros:

En número de 20 machos y hembras, de 1 a 12 años y un peso entre 8 y 28 kg y de diferentes razas.

Los 20 caninos eran portadores de patologías tumorales naturales de diferentes especies entre ellos adenocarcinomas y linfomas.

Estos fueron ingresados, tratados y controlados en la clínica veterinaria de Guantánamo.

La administración de la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* se administró por vía intraperitoneal, endovenosa y oral.

Los esquemas utilizados fueron los siguientes:

- 5 perros de control
- 5 tratados por vía intraperitoneal
- 5 por vía endovenosa
- 5 por vía oral

La dosis fue de 0,2 mg por kg de peso, administrados en horas de la mañana inyectables en días alternos y por vía oral diaria durante 3 meses. A estos animales se les realizaron mediciones de los volúmenes tumorales y citológicos con biopsias evolutivas, manteniéndose los mismos en temperatura de 26°C a 28°C y humedad relativa ambiente.

Los que recibieron la solución medicamentosa por vía oral no presentaron evidencias clínico morfológicas de toxicidad, ni modificaciones de su conducta habitual dentro de los diferentes niveles de dosis ensayadas. De esta manera se observaron resultados altamente satisfactorios consistentes en:

- Reducción y obliteración completa de la masa tumoral en neoplasias malignas naturales, mejorando evidentemente la sintomatología clínica y humoral, comprobado por las pruebas hematológicas y bioquímicas donde no existió alteración de los parámetros establecidos.
- No existieron alteraciones de los aparatos respiratorios y cardiovascular, obteniéndose negativización de las pruebas citológicas realizadas en la esfera genital y pared abdominal.

Se obtuvo una alta supervivencia (100%) en los animales tratados portadores de linfomas y adenocarcinomas.

De los carneros:

Esta especie animal la utilizamos para comprobar las reacciones colaterales del producto donde incluimos un número de 20 carneros de sexo machos y hembras, jóvenes de un peso entre 28 y 51,5 kg.

El esquema fue el siguiente:

- 10 carneros como control
- 10 fueron tratados con toxina por vía oral.

Para valorar si existía daño a nivel de sistema digestivo.

A ellos se les realizó análisis de hemograma, bioquímica sanguínea y gastroscopia.

La dosis en carneros fue de 0,2 mg por kg de peso administrados en horas de la mañana por vía oral diaria durante 3 meses.

Esto se realizó en la clínica veterinaria en condiciones de medio ambiente natural.

En la prueba hematológica y bioquímica se comprobó que no hubo alteración ninguna en estos cuadrúpedos y en la gastroscopia se pudo comprobar que no existía alteración del jugo gástrico ni de la mucosa gástrica. El aparato respiratorio y el cardiovascular se mantuvieron estables.

Se constató aumento del peso corporal en el grupo donde se administró la toxina en relación con el grupo control, demostrándose así que dentro de las acciones colaterales de la solución de la toxina el aparato digestivo continúa incólume.

Con estos resultados en ratones, perros y carneros podemos evidenciar lo siguiente:

- Reducción y obliteración de masas tumorales.

- Negativización de exámenes citológicos y de biopsias.
- Evidente mejora clínica y morfológica.
- No acciones colaterales digestivas, respiratorias, ni cardiovasculares.
- Esta evolución satisfactoria lograda en animales, es de beneficio incalculable, pudiéndose emplear esta solución acuosa para reducir la morbimortalidad producida en estas especies.

## RESULTADOS

Los animales que recibieron el producto por vía oral, no presentaron evidencias clínico-morfológicas de toxicidad, ni modificaciones de su conducta habitual, dentro de los diferentes niveles de dosis ensayadas. Se observaron resultados altamente satisfactorios consistentes en reducción y obliteración completa de la masa tumoral en neoplasias malignas, naturales e inoculadas, mejora evidente de la sintomatología clínica y humoral. En las pruebas hematológicas y bioquímicas se comprobó la estabilización de los parámetros normales. En la gastroscopía se pudo comprobar que no existía alteración del jugo gástrico. Tampoco existían alteraciones en los aparatos respiratorios y cardiovascular. Se obtuvo negativización de las pruebas citológicas realizadas en la esfera genital y pared abdominal, con una alta supervivencia de los mismos; siendo en ratones con el tumor ascítico de Erlich de un 85%; en linfomas y adenocarcinomas de un 97% y en perros de un 100 % . En los ratones tratados por vía intraperitoneal se observaron durante un período de 1 a 3 minutos: signos de excitación, lagrimeos, salivación, erizamiento de los pelos e intento de fuga. Los animales que recibieron dosis inferiores evidenciaron el cuadro clínico discreto, de forma más leve hasta 2 minutos.

Se apreció ganancia significativa del peso corporal tanto con los tratamientos por vía intraperitoneal como por la oral. En el examen anatomopatológico no se observó daño celular irreversible en las células sanas. En los perros portadores de tumores malignos naturales a los cuales se les administró la toxina diluida se utilizaron dosis de 0,2 ml por kg de peso diariamente, obteniéndose como resultado: reducción y obliteración de la masa tumoral, negativización de exámenes citológicos y biopsias, así como mejora evidente clínica y morfológica, por lo cual esta evolución satisfactoria lograda en animales es de beneficio incalculable, pudiéndose emplear la toxina para reducir la morbimortalidad producida en seres vivos, ya que los efectos de la toxina diluida no producen alteraciones una vez administrada por vía oral, según demuestran los exámenes toxicológicos agudos de control realizados según normas internacionales para posterior procedimiento y elaboración de medicamentos.

## CONCLUSIONES

1. Es objetiva y real la acción antitumoral de la solución acuosa a partir de la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* en estos animales objeto de esta investigación.
2. En perros con tumores malignos naturales la supervivencia fue de un 100% con obliteración completa de la masa tumoral y mejora ostensible clínica y morfológica.
3. Con el tumor ascítico de Erlich en los ratones la supervivencia fue de más de un 85% con obliteración y reducción de las células tumorales.
4. En ratones con adenocarcinomas y linfomas el resultado fue de un 97% de curación.
5. Es más segura la administración por vía intraperitoneal en ratones albinos homocigóticos, sin embargo es menos segura en ratones albinos heterocigóticos machos y hembras con una DL 50 de 4.07 mg por kg de peso.
6. La administración por vía oral de la toxina diluida en ratones albinos, heterocigóticos machos y hembras es inocua, no presenta efectos tóxicos y carece de una DL 50.
7. En los carneros las manifestaciones digestivas por la administración por vía oral fueron totalmente negativas, esto demuestra aun más su inocuidad.

## RECOMENDACIONES

1. Recomendamos la solución acuosa de toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* en procesos tumorales de diferentes naturaleza en seres vivos, como:

-Adenocarcinomas

-Linfomas

-Tumor ascítico de Erlich

sin temer a reacciones adversas.

2. Adoptar medidas y vías que permitan hacer uso de esta solución teniendo como base su actividad antitumoral en los seres vivos.

3. Utilizar la solución acuosa de la toxina del alacrán *Rhopalurus junceus* en ensayos clínicos para su posterior uso en seres humanos.

4. Tomar medidas de aseguramiento del habitat natural, pudiendo ser vedadas estas zonas donde se localizan estos alacranes.

5. Fomentar la creación de criaderos del alacrán *Rhopalurus junceus*, teniendo en cuenta que es la base esencial para este tratamiento antitumoral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marinello Vidaurreta Zoilo. Nociones y reflexiones sobre el cáncer. Editorial Científico Técnica.1983.
2. Bornes, Robert D.1986. Zoología de los invertebrados Tomo II – IV . Edición Revolucionaria p 640 – 644.
3. Bugg E.E.Garc\_a M.L. Department of exploratory chemistry, Merck Sharpand Dohne Research, Laboratorios Rahway, New Jersey 07065.
4. Castte n.a. Hayletr Dg Jen Kinson D.H. Treads Neorose curose, 1989 Feb 12 p 59-65.
5. Contran, Kumar, Robbins. Patolog\_a estructural y Funcional. 4ta. Edición Vol II 1990.
6. Comtep, Sampieni Cnrsur 1179 – Juserm U 172. Laboratorios de Biochmis. Facultad de medicine Secteur Nord, Marsella, France.
7. De Armas, Luis F.1980. Pueyena 211. Inst. Zoología. Academia de Ciencias de Cuba.
8. De Armas, Luis F y Hernández Contreras Natividad.1981. Poeyana 217. Inst de Zoolog\_a. Academia de Ciencias de Cuba.
9. De Armas, Luis F.1982 Poeyana 238. Inst. De Zoología Academia de Ciencias de Cuba
10. De Armas Luis F.1986. El alacrán. Editorial Gente Nueva. Palacio del 2do Cabo. Oª Reill y No.4. La Habana Vieja.
11. González Romeros. Unidad Coronaria, Hospital General de Durango. SS A Arch. Inst-Cardiolo-Mex. 1991-Jan-Feb. 15-20.
12. Mack Kinnon R, Nature 1991. Mac 21.350 (6315-P132-5) Schref Fer P. Laz Dursk, M. Brainres. 1991 Jan 18, 539 (1) R-155-8.
13. Miscelánea Zoología. 1982. No.17. Instituto de Zoología Academia de Ciencias de Cuba. Science F588 Jun 17, 24p 1988.
14. Presta L. 6, Rosegd 6D. 1632-41.
15. Rad Manesh M, Department of Internal Medicine Shiraz. University of Medical Science Fem.
16. Ramos Castro, Elena 1992.Tesis de Grado Universidad de Santiago de Cuba.
17. White Re, Schoc Brunn A, Armstrong. D. L. Nature 1991. Jun 13, 351 P-570-3.