

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr Luis Díaz Soto"

ADMINISTRACIÓN DE CARTÍLAGO DE TIBURÓN A PACIENTES CON FUNCIÓN INMUNOLÓGICA COMPROMETIDA POR RADIACIONES IONIZANTES

1er.Tte. José Miguel Rodríguez Perón¹ y Tte. Cor. José Rogelio Menéndez López²

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado simple y abierto, no controlado por placebo, el cual reclutó 38 pacientes atendidos en la Consulta Externa de Oncología del Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", con diagnóstico inequívoco (clínico e histológico) de neoplasia sólida epitelial, que después de comenzar terapéutica radiante oncoespecífica y constatar en el paciente elegido para el ensayo, conteos absolutos iniciales de granulocitos y/o linfocitos por debajo del 30 % de los valores normales, se asignaron a 4 grupos de tratamiento con polvo desecado puro de cartílago de tiburón (PDCT) durante 12 semanas. El grupo 1 (n=15) recibió tratamiento durante 3 meses con una dosis de 6 g/d por vía oral de PDCT; el grupo 2 (n=8) y grupo 3 (n=8) recibieron durante el mismo período una dosis diaria de 12 y 18 g respectivamente. El grupo 4 (n=7) no fue tratado con PDCT (grupo control). Se realizaron en todos los grupos evaluación del performance inmunológico, al inicio y al final del tratamiento con inmunocomplejo circulante (ICC), prueba de roseta activa (RA) y espontánea (RE). En comparación con el grupo control, la administración de cualquiera de los esquemas de dosis de PDCT evocó respuestas significativas en el orden cuantitativo de los parámetros inmunológicos. Se observó que los pacientes tratados con 6 g/d de PDCT experimentaron un ascenso en 2,7 veces los títulos de ICC, el 9 % los valores de RA y el 15 % los valores de RE. El grupo de 12 g aumentó en 4 veces los valores de ICC, el 12 % los valores de RA y el 29 % los valores de RE. Dosis de 18 g/d de PDCT se asoció con intolerancia.

Descriptor DeCS: EXTRACTOS DE TEJIDOS/uso terapéutico; CARTILAGO; TIBURONES; LESIONES POR RADIACION/quimioterapia; HUESPED INMUNOCOMPROMETIDO; LESIONES POR RADIACION/inmunología.

En la práctica clínica cotidiana existe una tendencia hacia la minimización de la calidad de los tratamientos y de los resultados obteni-

dos por la administración de los productos naturales. El polvo desecado de cartílago de tiburón (PDCT) no ha sido la excepción.^{1,2}

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

Esta práctica corresponde a que al inicio de la década de los 90, la opinión médica se encontraba dividida con respecto al tema. Por un lado se alineaban aquéllos que a ultranza defendían a los productos naturales absolutizando sus beneficios y no reconociendo sus limitaciones, y al otro lado se alineaban aquéllos que no le conferían absolutamente ningún beneficio.

Al final de esta década, ya la contradicción no se comporta tan aguda y existen, afortunadamente, algunos puntos de contacto entre uno y otro grupo y se ha podido establecer algún espacio para el intercambio de experiencias terapéuticas.

Existen muy pocas referencias, para no decir que ninguna, acerca del empleo de productos naturales en función de restablecer perturbaciones de las funciones inmunológicas.

Abundan las referencias anecdóticas, de carácter eminentemente promocional que hacen su aparición en publicaciones no especializadas, las cuales se limitan a enunciar la propiedad inmunoestimulante o inmunorreguladora, sin aparecer la elemental contraparte de información clínica disponible.

El PDCT es un producto de origen natural, de fabricación cubana, elaborado para consumo humano siguiendo una secuencia tecnológica definida.

El producto final es la resultante del procesamiento de la cabeza, mandíbulas y columna vertebral de varias especies de tiburón, pescada en aguas de captura frecuentadas por embarcaciones cubanas.

El análisis espectral químico revela que no se trata de una sustancia nutricional única, sino una mezcla compleja de macroproteínas en un medio rico en calcio y fósforo, a un pH de 7,00. El resultado de la composición de aminoácidos muestra una presencia de 19 de ellos.

Los resultados del análisis espectral de emisión demuestran la presencia de fosfato de magnesio trihidratado, así como cantidades significativas de calcio, magnesio, fósforo y sodio en menor cantidad. Los resultados de análisis calorimétrico demuestran que esta mezcla presenta una transición a 346,5 °C producto de una oxidación y comienza a descomponerse inmediatamente.³

Han sido caracterizados en el estudio preclínico del cartílago de tiburón efectos hepatoprotectores, antiinflamatorios, antitumorales y antiangiogénicos.^{4,5}

Las radiaciones ionizantes afectan con especial preferencia aquellos tejidos del organismo que se encuentran en constante estado de renovación. Los efectos inducidos por estas pueden ser sutiles y poco o nada expresivos durante un período o pueden ser explosivos, extremadamente floridos en sintomatología y repercusiones.⁶

El paciente sometido a radiaciones ionizantes experimenta como consecuencia no deseada múltiples compromisos de órganos y sistemas, y es significativamente notorio la afectación del segmento celular por destrucción de los elementos formes que lo integran, según el importante principio radiobiológico expresado en la ley de Bergonie y Tribondeau referente a exquisita radiosensibilidad del linfocito pequeño.⁷

La naturaleza y el grado de respuesta inmunológica a antígenos dependen no sólo de las propiedades inmunógenas del antígeno y la capacidad intrínseca y específica del organismo al reaccionar contra él, en circunstancias ambientales dadas, sino también de sustancias que modulan inespecíficamente la capacidad inmunológica. Estas sustancias son de orígenes diversos y es probable que su participación inespecífica en la respuesta de anticuerpo y células sensibilizadas a los antígenos sea un fenómeno general.⁸

Estudios clínicos no controlados efectuados en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada y refractaria a esquemas oncoespecíficos, a quienes se les administró PDCT a dosis fija (20 g) por vía rectal fueron compatibles con un comportamiento que tiende a la restauración de los parámetros inmunológicos alterados (principalmente los de la función celular), como consecuencia de la extensión de la enfermedad y/o a la acción inmunotóxica de las terapéuticas citorreductoras empleadas.

El presente estudio trata la repetibilidad de la experiencia antes efectuada acerca de la posible acción inmunomoduladora del PDCT administrado por vía oral, a dosis variables y en pacientes sometidos a esquemas radiantes con intención paliativa.

MÉTODOS

Se eligieron para el estudio:

- Pacientes de cualquier sexo y raza.
- Edades entre 15 y 65 a.
- Diagnóstico inequívoco de cáncer sólido de cualquier localización.
- Voluntariedad de participar en el ensayo.
- Que el esquema de tratamiento indicado para su afección maligna incluyera radiaciones ionizantes con intención paliativa.

No se consideraron elegibles para el estudio:

- Cardiopatías coronarias inestables eléctricamente.
- Insuficientes renales progresivos.
- Diabéticos insulino dependientes con pobre control metabólico.

Se excluyeron de la investigación una

vez iniciada ésta:

- Aquéllos que así lo expresasen independiente del tiempo incluido en la investigación.
- Que presentasen manifiesta intolerancia al PDCT suministrado (reacciones gástricas y cutáneas).
- El empeoramiento producido por la extensión de la enfermedad de base que hiciera considerar no razonable la continuación de la terapéutica radiante.
- Aquéllos en que se presentase un deterioro progresivo de las funciones hepáticas y renales.

Después de comenzar el esquema de tratamiento radiante y constatarse en el paciente incluido en la investigación una disminución del 30 % o más de los conteos absolutos iniciales de granulocitos y/o linfocitos se estableció el criterio de inmunoperturbación, momento en el que por medio de un método de aleatorización simple se asignaban los pacientes a 4 grupos de tratamiento.¹⁻⁴

El grupo 1 (n = 15) recibió tratamiento durante 3 meses (12 semanas) con una dosis de 6 g/d por vía oral de PDCT. El grupo 2 (n = 8) se le administró durante el mismo período una dosis diaria de 12 g del mismo producto y el grupo 3 (n = 8) durante el mismo período 18 g. El grupo 4 (n = 7) no fue tratado con PDCT y se empleó como grupo control.

El PDCT fue suministrado por la Planta de Procesamiento Especial de Cartílago de Tiburón y utilizó lotes autorizados para consumo. Fue suministrado en forma de polvo y el paciente fue instruido para ingerirlo de la forma siguiente:

Para el grupo asignado a la dosis de 6 g se orientó al paciente a ingerir en un vaso o recipiente de 180 mL una cucharada de postre en un horario preferiblemente aleja-

do de la ingestión habitual de alimentos y diluidos en jugos de cítricos.

Para el grupo asignado a la dosis de 12 g se invitaban a proceder de la misma forma, pero añadiendo la segunda dosis en el horario de la tarde, teniendo el mismo cuidado con respecto a la ingestión del PDCT preferiblemente no cercano a la forma habitual de alimentos.

El performance inmunológico de cada paciente se evaluó mediante la indicación al inicio y al final del tiempo de tratamiento de:

- Inmunocomplejos circulantes (ICC).
- Prueba de roseta activa (RA).
- Prueba de roseta espontánea (RE).

Para la realización de dichas técnicas se utilizó la metodología convencional del Laboratorio de Inmunología del Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", y se tomaron como valores normales los siguientes:

- Para los títulos de ICC: 0,014 a 0,076.
- Para la RA: rango entre 35 y 47 %.
- Para la RE: rango entre 65 y 85 %.

El principal parámetro evaluador de la eficacia de la administración de PDCT se considera el comportamiento de la dinámica enmarcada en los valores de ICC y de RA y RE obtenidos antes y después de 12 semanas de estar recibiendo las 2 dosis de PDCT, según el grupo de aleatorización al que fuese asignado el paciente.

La información obtenida del análisis del comportamiento de las distintas variables escogidas para el cumplimiento de los objetivos específicos se resumió en frecuencias, porcentajes, medias aritméticas y desviaciones estándar. El tratamiento estadístico se realizó automatizadamente, y se utilizó para ello sistemas de gestión de base

de datos (FoxPro para Windows 2.6) y paquetes de procesamiento estadístico convencionales (Microsta). Se estableció como nivel de significación el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El esquema de dosis variables (6 y 12 g/d) fue evaluado en 31 pacientes (19 del sexo femenino y 12 del sexo masculino). Temprano, en el decursar del trabajo fue abandonada la dosis de 18 g/d por intolerancia manifiesta a la dosis expresada por epigastralgia intensa, ardor, pirosis, anorexia, sensaciones de plenitud gástrica. Estas reacciones adversas fueron interpretadas por la acción local del producto en la mucosa gástrica.

En la tabla se exponen a forma de sumario el performance inmunológico obtenido con los 2 esquemas de dosis.

En comparación con el grupo control,

TABLA. *Dinámica de los parámetros inmunológicos seleccionados en pacientes radiados, tratados o no con PDCT*

Grupo	ICC	RA (%)	RE (%)
6 g	2,7 veces	9	15
16 g	4,0 veces	12	29
Control	-1	1	0

la administración de cualquiera de los esquemas de dosis de PDCT evocó respuestas significativas en el orden cuantitativo de los parámetros inmunológicos seleccionados para estudio comparativo.

Tal como puede observarse de los resultados expuestos en la tabla correspondiente, los pacientes tratados con la dosis de 6 g/d experimentaron un ascenso en 2,7 veces de los títulos de ICC, el 9 % de los valores de la RA y el 15 % en los valores de RE. El grupo que recibió 12 g aumentó

en 4 veces los valores de los títulos de ICC, el 12 % los valores de RA y el 29 % los valores de RE.

Se asoció una respuesta cuantitativamente mayor con la administración de la dosis de 12 g/d. Se constata intolerancia (fundamentalmente gástrica: sensación desagradable de plenitud gástrica y anorexia) a dosis superiores a los 12 g (18 g/d).

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de este estudio preliminar de aproximación al problema de propiedades de influencia en la función inmunológica de los productos naturales, en un período de tratamiento de 3 meses, dosis de 6 y 12 g/d de PDCT, administrados por vía oral, mejoraron el performance inmunológico celular en pacientes con tumoraciones epiteliales malignas, sometidos a tratamientos radiante.

El resultado obtenido en el presente trabajo es compatible con la asociación estadísticamente significativa del movimiento que tiende a la recuperación de parámetros inmunológicos, elementales o primarios (ICC y pruebas de rosetas) en pacientes que han servido en el contexto clínico, de modelar una enfermedad crónica por radiaciones.

La relación causal entre la administración de PDCT y la dinámica de la fracción celular de la inmunidad es hasta el momento desconocida y varios mecanismos pudieran ser invocados para tratar de explicar dicho fenómeno de asociación. Merece la pena aclarar de antemano que se invitaría al lector a penetrar en el campo de la formulación de hipótesis.

La primera de ellas consistiría en que la administración del producto natural evaluado al estar constituido por elementos antigénicos moleculares, totalmente extra-

ños al organismo humano, sería capaz de evocar respuestas celulares inmunológicas de antígenos desconocidos mediadas por elementos celulares.

Una segunda hipótesis consistiría en que realmente existen componentes antigénicos aún por dilucidar y caracterizar inducidos por propiedades ontogénicas y filogenéticas del tiburón y su cartílago del cual se conocen –por referencias ictiológicas–, que son capaces de secretar inmunoglobulina G aún en ausencia de estímulo antigénico evidente.⁹

Lo valioso del resultado obtenido, el cual está respaldado por la asociación significativa de un movimiento positivo de parámetros inmunológicos elementales, puede expresarse en los perfiles siguientes:

- La conveniencia y seguridad de empleo de herramientas naturales con posibilidades inmunoestimulantes en desórdenes de inmunoperturbación mediados por radiaciones ionizantes.
- La atoxicidad del producto *per se* reportada con la administración de este, tanto en animales de experimentación (ausencia de LD 50) como en humanos con otros tipos de afecciones nosológicas (cáncer, desnutrición clínica).¹⁰⁻¹²
- El poder considerar como positivo el uso de PDCT en una fase evolutiva de la radiotoxemia crónica una vez superados los otros síndromes viscerales agudos (cerebral, digestivos y hematológico) donde emerge como indicador biológico una inmunoperturbación inducida por radiaciones.
- Su impacto como nutriente de alto valor biológico pudiera integrarse armónicamente al diapasón de una respuesta antirradiante y actúa como radio--recuperador no sólo en contingencias bélicas con empleo ofensivo del arma nuclear,

sino como proceder en la liquidación de consecuencias médicas de desastres nucleares en tiempo de paz (Chernobyl, por ejemplo).¹³⁻¹⁵

La evidencia aportada por los resultados de este trabajo, en modo alguno pretende ser conclusiva, ni paradigmática de los mecanismos de acción mediante el cual el PDCT, se asocia con un movimiento biológico que tiende a lograr una consolidación de la inmunocompetencia en pacientes con exposiciones reiteradas a radiaciones ionizantes; sin embargo, las potencialida-

des que este hecho pudiera acarrear en el plano terapéutico parecen ser lo suficientemente meritorias de explorar y sistematizar dentro del amplio campo de caracterización de la respuesta inmuno-lógica a los productos naturales, el comportamiento de las subpoblaciones linfocitarias y otros parámetros más sensibles en diseños de investigación, con mayor nivel de poderío que el presente estudio, cuya culminación puede considerarse como el primer intento de aproximación al problema.

SUMMARY

A simple open non placebo-controlled randomized prospective study which included 38 patients seen in the Oncological Outpatient Service of "Dr Luis Díaz Soto" Higher Institute of Military Medicine and unequivocally diagnosed (clinically and histologically) with epithelial solid neoplasia. After beginning specific oncologic radiotherapy and verifying that initial absolute granulocytes and/or lymphocytes counts were below 30% of the normal values in patients chosen for the study, they were assigned to 4 groups of treatment with pure shark cartilage powder (SCP) for 12 weeks. Group 1(n=15) was treated for 3 months with an oral dose of 6g per day of SCP; group 2(n= 8) and 3(n=8) were given a daily dose of 12 g and 18 g respectively during the same period of time whereas group 4(n= 7) was not treated (control group). The evaluation of the immunologic performance at the beginning and at the end of the treatment using circulating immunocomplexes (CIC) and active rosette assay and spontaneous rosette assay were made in all the groups. In comparison with the control group, the administration of any of the dose prescriptions of PSCP brought about significant quantitative values in immune parameters. It was observed that CIC titers increased 2.7 times, AR values by 9% and ER by 15% in patients treated with 6 g of SCP a day. CIC titers increased 4 times, AR values by 12% and ER values by 29% in the group treated with 12g. Dose of 18g/d of PSCP was associated with intolerance.

Subject headings: TISSUE EXTRACTS/therapeutic use; CARTILAGE; SHARK; RADIATION INJURIES/drug therapy; IMMUNOCOMPROMISED HOST; RADIATION INJURIES/immunology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathews J. Media feeds frenzy over shark cartilage as cancer treatment. *Am J Health Sys Farm* 1993;85(15):1190-1.
2. Hunt TJ, Connell JF. Shark cartilage for cancer treatment. *Am J Health Sys Pharm* 1995;52(6):1756-60.
3. Markman M. Shark cartilage: the Lastrile of 1990. *Clev Clin J Med* 1996 63 (3):179-80.
4. Luer CA. Inhibition of angiogenesis from shark cartilage [Meeting Abstract] *Fed Proc* 1986;45:949.
5. Oikawa TF. A novel angiogenic inhibitor derived from japesse shark cartilage. *Cancer Lett* 1990;51(3):181-6.
6. Cronkite EP. Effects of ionizing radiations on hemopoiesis. En: Stacey BD, ed. *Trauma. Clinical and biological aspects.* New York: Mc Graw-Hill; 1992:71-85.
7. Narasimhan MJ. Biological perspectives of some trauma injuries. En: Stacey BD, ed. *Trauma. Clinical and biological aspects.* New York: Mc Graw-Hill; 1992:1-25.

8. Weiss DW. MER y otras fracciones micobacterianas en la inmunoterapia del cáncer. Clin Med Norteam 1991;8:473-85.
9. Blackadar CB. Skeptics of oral administration of shark cartilage [Letter]. J Natl Cancer Inst 1993;85 (23):1961-2.
10. Morgan G. What, if any, is the effect of malnutrition on immunological compliance. Lancet 1997;349:1693-5.
11. Chandra RK. Graying of the Immune system. Can nutrient supplements improve immunity in the elderly). JAMA 1997;277:1398-9.
12. Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. Arch Intern Med 1996;156:925-35.
13. Bernton E, Hoover D, Galloway R. Adaptation to chronic stress in military trainees: adrenal androgen, testosterone, glucocorticoids, IGF-1 and immune function. Ann NY Acad Sci 1995;714:217-31.
14. David A, Ferry G, Wessley S. Gulf war illness. BMJ 1997;314:239-40.
15. Blanck RR, Bell WH. Medical support for American Troops in the Persian Gulf. N Engl J Med 1991;324:857-9.

Recibido:12 de mayo del 2000. Aprobado: 16 de junio del 2000.

1er. Tte. *José Miguel Rodríguez Perón*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.