

INFORME DEL ESTADO ACTUAL DEL PROYECTO
“ACCIÓN ANTITUMORAL DEL VENENO DE ESCORPIÓN
***Rhopalurus junceus*”**

Nombre de la Institución: Grupo Empresarial Laboratorios Biológicos Farmacéuticos LABIOFAM,

Dirección: Ave. Independencia km 16 ½ Santiago de las Vegas Boyeros, CP 17200. C. Habana, Cuba

E mail: labiofam@ceniai.inf.cu

Teléfono: 683 0326.

Resumen

El uso de productos de origen natural en la medicina tradicional y alternativa es una práctica muy extendida en la mayoría de los países en la actualidad. En el caso de los venenos de escorpión hace pocos años se empezaron a evidenciar sus potencialidades farmacológicas. En Cuba existen 47 especies y subespecies de alacranes, 42 de ellas endémicas, estando entre las más comunes el escorpión *Rhopalurus junceus*. Esta especie ha sido empleada en la medicina tradicional cubana aplicándose bajo el vientre en caso de retención urinaria y en el mejoramiento de algunas enfermedades. En Cuba los venenos de escorpión han sido escasamente estudiados por estas razones el objetivo de esta investigación es realizar la caracterización del veneno del escorpión cubano *Rhopalurus junceus* y la evaluación de sus potencialidades como agente antitumoral.

INTRODUCCION

La aplicación de los venenos de escorpión en la terapia antitumoral tiene su origen en las investigaciones llevadas a cabo por Debin y col. en 1991, en la cual se demostró por primera vez que el veneno del escorpión *Leirus quinquestriatus*, poseía actividad antitumoral y que inhibía la migración de las gliomas. Posteriormente esta misma actividad fue demostrada para la especie *Bhutus martensii karsh*, aunque en modelos murinos. De igual forma el uso del veneno del escorpión *Euscorpilus italicus* Herbst, ha sido referenciada en la farmacopea homeopática de Willmar Schwabe.

En Cuba se encuentran representadas dos familias de escorpiones: *Buthidae* y *Diplocentridae*. A la familia *Buthidae* pertenece el género *Rhopalurus* del cual en Cuba existen dos especies: *Rhopalurus junceus* y *Rhopalurus garridoi*

En Cuba se conoce del uso del escorpión con fines terapéuticos desde principios del siglo XX, en que se expendía el llamado "aceite de alacrán" que se decía era útil para contrarrestar la retención de la orina. Otras informaciones atribuyen al extracto alcohólico del alacrán propiedades analgésicas en dolores reumáticos y musculares, pero no es hasta comienzos de la década del 80, en Guantánamo, que se inicia el trabajo con el veneno del escorpión *R. junceus*, como agente antitumoral. Esta propiedad fue demostrada empíricamente en estudios realizados por Bordier y col. En estos trabajos se administró una solución diluida del veneno en animales domésticos con tumoraciones espontáneas y se observó reducción del tumor, obliteración, lisis celular y elevada sobrevida.

En Cuba existen 47 especies y subespecies de alacranes, 42 de ellas endémicas, estando entre las más comunes el escorpión *Rhopalurus junceus*. Esta especie ha sido empleada en la medicina tradicional cubana aplicándose bajo el vientre en caso de retención urinaria y en el mejoramiento de algunas enfermedades. En Cuba los venenos de escorpión han sido escasamente estudiados por estas razones se realizó un proyecto que abarca desde aspectos ecológicos, la caracterización del veneno del escorpión cubano *Rhopalurus junceus*, la

evaluación de sus potencialidades como agente antitumoral hasta la evaluación clínica.

El resultado de estos estudios ha llevado hasta el momento al desarrollo de dos formulaciones: **VIDATOX natural** (Solución oral) y **VIDATOX 30 CH** (gotas sublinguales), este último en presentación homeopática, cuya producción industrial consta con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas y el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación otorgado tras inspección de autoridad regulatoria de nuestro país.

Los productos VIDATOX tienen como principio activo el veneno del escorpión *Rhopalurus junceus*. Son potencialmente no tóxicos por vía oral. Su uso no excluye ni limita otras medidas convencionales del tratamiento oncológico, por el contrario, su empleo simultáneo puede tener efecto sinérgico o potenciador de la actividad antitumoral en el tratamiento oncológico convencional por lo que se presentan como una opción complementaria para combatir esta patología.

Ecología.

En estos momentos, nuestro centro tiene en cada una de las sucursales en provincia un criadero en cautiverio de estos escorpiones, con las correspondientes licencias del CITMA tanto para la captura como para la cría y explotación en cautiverio. En todos ellos se aplica un Plan de Manejo armonizado. Se mantiene un plan de superación y capacitación permanente.

En la actualidad se cuenta con el Certificado de Autorización de Operación de obtención del material de partida del VIDATOX de las provincias Cienfuegos y Villa Clara otorgados por el Centro de Control de Medicamentos (CECMED) autoridad regulatoria en Cuba.

Caracterización bioquímica

El tamizaje químico reveló la presencia de aminos, carbohidratos y lípidos. Estudios de espectrometría identificaron la presencia de bajas cantidades de iones de Na, K, Mg, Cu y Zn en el extracto. La electroforesis en geles de poliacrilamida

mostró un perfil de proteínas entre los 90 kDa-14 kDa. Debajo de los 14 kDa se observó una banda mayoritaria. La cromatografía líquida de filtración en gel confirmó la presencia de un alto contenido de proteínas de bajo peso molecular. Además se caracterizaron 7 péptidos y se secuenciaron 3 de ellos, con actividad citotóxica sobre células tumorales. (Anexo)

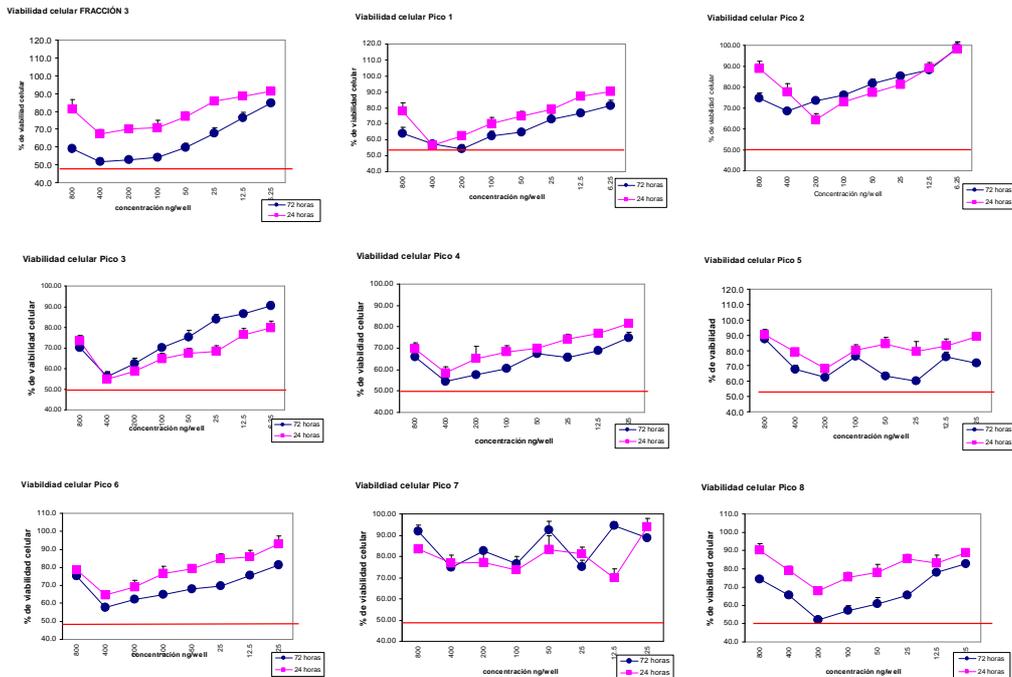
La evaluación de la actividad proteolítica empleando como sustrato la caseína y estudios de zimografía evidenciaron débil actividad enzimática alrededor de los 45 kDa. La técnica de agar-yema de huevo reveló igualmente débil actividad de fosfolipasas en el extracto. La caracterización de la actividad enzimática determinó la presencia de proteasas y fosfolipasas en muy bajas concentraciones en el extracto. Los resultados encontrados en la caracterización bioquímica, se corresponden con lo que se observa para la mayoría de las especies de escorpión.

Aislamiento de principios activos

Hasta el momento se han aislado 17 péptidos identificados a partir del veneno completo de *Rhopalurus junceus*, con diferentes actividades biológicas y de ellos 5 con actividad tóxica sobre células tumorales. Estos péptidos se encuentra en proceso de patente.

Nombre	PM (Dalton)	Secuencia de aminoácidos obtenidas de espectrometría de masas
<i>RjLB-01</i>	544.42	RTGSLLTLAR (10)
<i>RjLB-08</i>	712.42	FDEAKDELLGFLGLFN (17)
<i>RjLB-07</i>	707.03	DMGALLS (7)
<i>RjLB-09</i>	1203.44	LPCALNDGGLCK (12)

Resultados sobre la viabilidad celular de los péptidos del veneno de *R. junceus* caracterizados.



Farmacología

-Actividad antiproliferativa *in vitro*

El veneno de escorpión se evaluó en un panel de 16 líneas celulares de variado origen histológico (11 tumorales, 3 normales, 2 sistema inmune) (NCI-H292, A549, Hep-2, Hela, N₂A, U937, S-180, L929, HT-29, K562, F3II), en células normales (MRC-5, Vero, MDCK) y linfocitos de bazo. El efecto del veneno ng evidenció una significativa actividad antiproliferativa en células tumorales de origen epitelial (pulmón > laringe > útero > colon > mama > fibrosarcoma > neuroblastoma) mientras que las células tumorales ascíticas, las células normales y del sistema inmune no presentaron sensibilidad. La actividad antiproliferativa se observó sobre

un variado grupo histológico, dependiente de las concentraciones empleadas en el estudio (0.1mg/mL-1mg/mL). El veneno demostró ser particularmente sensible para las líneas celulares tumorales provenientes de carcinomas y adenocarcinomas. Este resultado resalta la significativa y diferencial toxicidad del veneno de escorpión *R. junceus* hacia las células tumorales de origen epitelial. La evaluación de los mecanismos de acción reveló que el veneno es capaz de inducir la muerte celular por apoptosis. Sin embargo igualmente es capaz de causar necrosis en líneas celulares tumorales que presentan la cascada de activación de la apoptosis intacta, lo que demuestra una versatilidad en los mecanismos de inducción de muerte celular.

Adicionalmente se realizaron estudios de actividad citotóxica sobre células del sistema inmune (linfocitos T y macrófagos). Los experimentos *in vitro* realizados demostraron la ausencia de citotoxicidad sobre linfocitos extraídos del bazo de ratones Balb/c sanos a las concentraciones de veneno evaluadas (0.006 mg/mL-1 mg/mL). Igualmente en estudios preliminares *in vitro*, el veneno del escorpión *R. junceus* no indujo proliferación linfocitaria. La actividad biológica del veneno sobre macrófagos peritoneales provenientes de ratones Balb/c sanos demostró la ausencia de toxicidad sobre dichas células a las concentraciones de veneno evaluadas. Estudios *in vitro* en macrófagos peritoneales evidenciaron la capacidad del extracto de incrementar los niveles de H₂O₂ y NO los cuales están relacionados con el estado funcional y de activación de los macrófagos.

-Actividad antitumoral

Se realizaron estudios de evaluación de la actividad antitumoral del veneno del escorpión *R. junceus* en la línea tumoral murina mamaria F3II. Las células F3II se implantaron por vía subcutánea. La administración del veneno del escorpión *R. junceus* se realizó por vía intraperitoneal durante 10 días consecutivos, a partir del día 12 después de implantadas las células F3II. Se emplearon 4 grupos experimentales de 12-15 ratones Balb c incluido el control del tumor, un grupo control con la dosis máxima empleada en el estudio y 3 niveles de dosis (0,2

mg/Kg, 0,8 mg/Kg y 3,2 mg/Kg.) para los grupos tratados. Estudios histopatológicos del tumor fueron realizados con 4-5 animales por grupo 24 h después de finalizada la administración del veneno y a los restantes animales se les realizó el estudio histopatológico del tumor, 50 días después de implantado el tumor. Los experimentos realizados han permitido corroborar que la aplicación del veneno provocó una Inhibición significativa del crecimiento tumoral en los grupos experimentales, dependiente de las dosis empleadas, cuando se compararon con el control. Los estudios histopatológicos evidenciaron la persistencia del efecto antitumoral a los 50 días después de la implantación. Igualmente se observó una disminución gradual de las metástasis espontáneas en pulmón en los grupos experimentales tratados. La dosis letal media calculada para ratones Balb c por vía intraperitoneal fue de 18 mg/kg.

La capacidad antitumoral del veneno, se evaluó en un modelo de adenocarcinoma mamario murino por vía oral. Se emplearon 5 grupos experimentales de 12-15 ratones Balb c incluido el control del tumor y 4 niveles de dosis (6 mg/Kg, 12,5 mg/Kg, 25 mg/Kg y 50 mg/Kg.) para los grupos tratados. El veneno provoca una disminución significativa de la progresión tumoral dosis dependiente. De igual forma la administración del veneno por vía oral a similares dosis, en animales con metástasis pulmonares, disminuyó significativamente la aparición y frecuencia de estas en los pulmones.

La evaluación de la influencia del veneno de *R. junceus* en el aumento de la sobrevida se realizó en el modelo experimental Sarcoma-180 (S-180) in vivo.

En el estudio se emplearon 4 grupos experimentales de 10 ratones incluido el control del tumor (CT) y 3 niveles de dosis (6 mg/Kg, 12,5 mg/Kg y 25 mg/Kg.) Las células S-180 se implantaron por vía intraperitoneal. La administración del veneno del escorpión *R. junceus* se realizó por vía oral, 24 h después de implantado el tumor, diariamente hasta obtener el 100% de mortalidad en todos los grupos experimentales. Las variables a medir fueron el peso corporal de los animales y la sobrevida. Los experimentos realizados han permitido evidenciar que la administración del veneno no provocó diferencias en el peso corporal de los animales tratados con respecto al control. En el estudio se observó que la

sobrevida de los animales en el grupo CT (20 días) fue menor que en los grupos experimentales tratados con el veneno 6 mg/Kg (21 días), 12,5 mg/Kg (25 días) y 25 mg/Kg (22 días).

-Biodistribución

La biodistribución durante 24h en animales sanos, por vía endovenosa, mostró que el veneno se distribuye rápidamente del compartimiento central (sangre) hacia el periférico (tejidos) demostrando una elevada afinidad por estos. Adicionalmente se observó una marcada y sostenida presencia del veneno en los pulmones desde la administración hasta las 8h. Los niveles de veneno en pulmón fueron significativamente superiores con respecto al resto de los órganos incluida la sangre, solo los riñones a los primeros minutos superaron este comportamiento lo que evidencia una rápida clarificación o eliminación de una porción del extracto, en los primeros minutos después de la administración.

Por la vía oral el veneno tuvo un comportamiento en forma de meseta en los órganos analizados, mientras en los pulmones su presencia fue mucho menos marcada que por la vía endovenosa, sin embargo el comportamiento fue ascendente hasta las 8h y superior al resto de los órganos. Este resultado demuestra que por ambas vías los pulmones representan el órgano diana y sugiere una elevada y mantenida biodisponibilidad del veneno con respecto a los órganos restantes. Estos resultados se corresponden con la sensibilidad diferencial del extracto hacia las líneas celulares tumorales de pulmón observado en los modelos experimentales *in vitro* y con la marcada actividad antimetastásica en pulmones en los modelos experimentales *in vivo*.

-Interacción de fármacos

La interacción del veneno con drogas antineoplásicas convencionales (ciclofosfamida, 5-fluoruracilo, cisplatino) se evaluó en una línea tumoral de pulmón humano. Las concentraciones de los quimioterapéuticos en el tratamiento combinado con el veneno, para cada uno de los tiempos evaluados, fueron significativamente inferiores a los obtenidos cuando se emplean como simples

agentes para reducir al 50% el crecimiento celular. La presencia del veneno de escorpión en combinación, posibilita que a concentraciones más bajas y tiempos de exposición más cortos de las drogas antineoplásicas se alcancen porcentajes de inhibición del crecimiento significativamente superiores con respecto al tratamiento simple.

Actividad antiinflamatoria

Modelo de inflamación aguda por inducción de edema auricular en ratón por aceite de croton.

Se administraron 5, 10 y 20 mg/kg por vía oral y tópica que las tres dosis del veneno al ser administrada por vía oral fueron capaces de reducir la inflamación ocasionada por el agente irritante en un 35.72% (5 mg/kg), 37.39% (10 mg/kg) y 38.02% (20 mg/kg). Por vía tópica la reducción de la inflamación fue de 16.03% (5 mg/kg), 18.00% (10 mg/kg) y 26.41% (20 mg/kg).

Modelo de implantación de tacos de algodón en ratas.

Las dosis ensayadas fueron 10 y 20 mg/kg de veneno dos veces al día durante 7 días que disminuyeron el peso seco de los granulomas obteniéndose un porcentaje de inhibición de la inflamación de 26.46% (10 mg/kg) y 24.18% (20 mg/kg).

Actividad analgésica

Modelo de inducción de contorsiones por ácido acético en ratones,

Se administraron 1, 5, 10, 15, 20 y 50 mg/kg de veneno que fueron capaces de inhibir el número de contorsiones abdominales en los animales experimentales en 16.59%, 30.74%, 32.78%, 38.19%, 41.6% y 53.53% respectivamente.

Modelo de analgesia térmica en ratones.

Se administraron las dosis de 2,5, 5,0 y 7,5 mg/kg por vía intraperitoneal que produjeron un efecto analgésico por encima del 100% pasadas 2 horas de la inoculación del veneno de *R. junceus*.

Modelo de angiogénesis inflamatoria.

Se procedió según la técnica descrita por Kobayashi y col. (1998) y se ensayaron las dosis de 3 y 5 mg/kg vía intraperitoneal para obtener una disminución estadísticamente significativa para el peso de los granulomas formados para ambas dosis con respecto al grupo control ensayado. También el contenido de carmín (como indicador de vascularización) en las muestras de los granulomas de los animales tratados con las dosis de veneno fue menor que en las muestras del grupo control, evidenciándose un efecto antiangiogénico para este producto.

Toxicología

Se evaluó la seguridad toxicológica del veneno del escorpión *Rhopalurus junceus* a través de uno de los ensayos detallados en numerosas guías internacionales:

Toxicidad Aguda Oral (OECD 423). No se reportó letalidad ni variaciones en el comportamiento de peso corporal así como signos de toxicidad retardada en los animales de experimentación ensayados, incluso a la dosis mayor ensayada (2000 mg/kg) permitiendo ubicar al producto dentro de la categoría toxicológica “Sin clasificar” ($DL_{50} > 2000$ mg/kg) .

Toxicidad Aguda Intraperitoneal. Se estimó un valor de Dosis Letal Media (DL_{50}) de 16,41 mg/kg por esta vía de administración, clasificándose como de “baja toxicidad” de acuerdo al sistema de clasificación para animales ponzoñosos.

Estudio toxicológico por 28 días. En el estudio a dosis repetidas por 28 días por vía oral en ratones del veneno de escorpión *Rhopalurus junceus* a la dosis de 100 mg/kg, no se observaron signos tóxicos ni mortalidad provocadas por la administración de la sustancia de prueba ni alteraciones en los parámetros hematológicos y bioquímicos

Estudio toxicológico subcrónico por 90 días. En el estudio subcrónico por 90 días por vía oral en ratones a dosis hasta 100 mg/kg, no se observaron signos tóxicos ni mortalidad, ni variaciones bioquímicas ni hematológicas. El peso relativo de órganos no se vió afectado y el análisis histopatológico no mostró alteraciones en

órganos y tejidos como consecuencia de la administración de la sustancia de prueba.

Irritabilidad aguda y crónica en mucosa oral. El veneno no es irritante sobre la mucosa oral al ser administrado de forma aguda y crónica.

Irritabilidad dérmica. El veneno no resulta irritante dérmico

Irritabilidad oftálmica. El veneno no resulta irritante oftálmico.

Genotoxicidad. Se utilizó el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón observándose que el veneno al ser administrado por vía oral no es citotóxico ni genotóxico.

- Mecanismo de acción: consideraciones generales

El veneno de escorpión presenta un conjunto de proteínas de bajo peso molecular que representan péptidos con una variedad de efectos farmacológicos. Se reconoce que en los venenos de escorpión estos péptidos interactúan con varias estructuras proteicas (canales iónicos, receptores de membranas externas e internas) a través de las cuales ejercen su acción. Los canales iónicos controlan el impulso nervioso, el metabolismo y la proliferación celular y el bloqueo de su actividad por toxinas de escorpión provoca una cascada de bloqueos de varias rutas de señalización que dependiendo del tipo celular conduce a la inhibición de la proliferación celular, la migración, metástasis y el dolor. Considerando estas propiedades de los venenos de escorpión y a partir de las potencialidades farmacológicas y contenidas en el presente expediente consideramos que el veneno de escorpión posee varios principios activos que conducen a la consecución de los eventos farmacológicos descritos.

-Resultados clínicos

Tumor de páncreas.

Se demostró clínicamente el marcado potencial analgésico del producto natural, demostrable cuando se comparan los valores porcentuales de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas que al inicio del tratamiento presentaban dolores severos que requerían medicación constante para su alivio (grado 2), representado por un 76.47 %, y al cabo de 12 meses del consumo habitual del producto, solo el 17.64 % permanecían en este estado. En el resto de los pacientes el dolor había evolucionado hacia un grado mínimo o moderado que no requería tratamiento o en su defecto solo necesitaba analgésicos de forma intermitente (grado 1).

Sobre este particular merece especial atención los 3 pacientes que acudieron con dolores incapacitantes que no lograban aliviarse con medicamentos (grado 3) y al cabo de igual periodo solo uno permanecía en este grado y los 2 restantes evolucionaron hacia un grado mínimo o moderado que no requería tratamiento o en su defecto solo necesitaba analgésicos de forma intermitente (grado 1).

Tabla 1. Evaluación del dolor en Pacientes con diagnostico confirmativo de cáncer de páncreas.

Escala de dolor	Inicio	%	Periodo evaluado (meses)					
			3	%	6	%	> 12	%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	11.76	9	52.94	12	70.58	13	76.47
2	13	76.47	6	35.29	4	23.52	3	17.64
3	2	11.76	2	11.76	1	5.88	1	5.88
Total	17	100	100	100	100	100	100	100

Escala del dolor

Grado 0: Ausencia del dolor.

Grado1: Dolor mínimo o moderado que no requiere tratamiento o necesita analgésicos para su alivio, de forma intermitente.

Grado 2: Dolor severo que requiere medicación constante para su alivio.

Grado 3: Dolor incapacitante que no logra aliviarse con medicamentos.

En un período de 3 años aproximadamente, 17 pacientes consumidores habituales del producto natural han tenido una supervivencia de más de un año, sin tratamiento oncoespecífico, con una calidad de vida aceptable.

En el caso de los pacientes con Mieloma Multiple y enfermedades osteomioarticulares, se observó igual comportamiento que en el caso anterior. por lo que se confirma la utilidad del producto para aquellas enfermedades que cursan con dolor.

Tabla 2. Evaluación del dolor en Pacientes con diagnostico confirmativo de Mieloma Múltiple

Grado de dolor	Pacientes Inicio	%	Periodo evaluado (meses)			%
			3	6	+12	
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1.48	1	6	10	14.70
2	41	60.29	46	47	49	72.05
3	26	38.23	21	15	9	13.23
Total General	68	100	68	68	68	100

Tabla 3. Evaluación del dolor en Pacientes portadores de enfermedades Osteomioarticulares.

Grado de dolor	Pacientes Inicio	%	Periodo evaluado (meses)			%
			2	4	+6	
0	0	0	0	0	0	0
1	3	2.25	24	54	97	72.93
2	122	91.72	102	75	34	25.53
3	8	6.03	7	4	2	1.50
Total General	133	100	133	133	133	100

Tabla 4. Mejoría de variables inflamatorias en Pacientes portadores de enfermedades OSTEOMIOARTICULARES

Variables	Total	%	Mejoría de Síntomas (meses)			%
			2	4	+6	
Inflamación	50	37.59	32	40	46	92.0
Rigidez Matutina	82	61.65	63	69	74	94.24
Uso de analgésicos y/o Inflamatorios	133	100	90	113	126	94.73

De igual forma se confirmó las propiedades antiinflamatorias, pues al cabo de seis meses de consumo el 92 % de los pacientes disminuyeron los procesos inflamatorios; el 94.24% disminuyeron la frecuencia rigidez matutina y el 94.73% disminuyó el consumo de analgésicos y/o Inflamatorios.

Homeopatía

La homeopatía es un método terapéutico que se integra perfectamente dentro de la corriente de ciencias médicas y humanas que se denomina medicina holística. Su empleo favorece la reacción del organismo enfermo, estimulando para ello los mecanismos de curación. Se plantea en teoría, que la recuperación del equilibrio perdido durante la enfermedad, se logra estimulando el sistema inmunológico, mediante la Ley de la semejanza.

En este sentido se observa un creciente cúmulo de evidencias científicas de la efectividad y factibilidad de los productos homeopáticos y se ha creado un marco legal y de regulaciones para el desarrollo, producción y comercialización de estos.

En la actualidad existe un marcado interés en el restablecimiento de la práctica de la medicina homeopática. La Organización Mundial de la Salud refiere que la homeopatía es el segundo sistema de medicina utilizado internacionalmente con un crecimiento anual estimado entre el 20-25%. Entre el 30 y 40% de los miembros de la Comunidad Europea se tratan con homeopatía, en Estados Unidos más del 30% de los médicos generales la han utilizado alguna vez en su vida. Actualmente constituye una de las opciones médicas recomendadas por la OMS y se sugiere su desarrollo sobre todo en países subdesarrollados.

Particularmente en Cuba, se encuentran vigentes regulaciones específicas para los productos homeopáticos y se observa una tendencia creciente de demanda y aceptación de estos productos.

Las razones que justifican este renacer son: la existencia de un amplio mercado potencial en varios países y su efecto como posible medicina alternativa en el mercado farmacéutico, reflejado mediante su uso creciente por facultativos y consumidores en varias regiones del mundo.

Las aplicaciones clínicas de la homeopatía tienen un amplio espectro. Entre ellas se pueden incluir aplicaciones terapéuticas y preventivas:

- En las enfermedades crónicas.
- En las enfermedades agudas.
- La prevención de recaídas.
- Complementaria en la cirugía y en traumatología.
- Primeros auxilios.
- Profilaxis.

Los medicamentos homeopáticos se consumen en casi todos los países del planeta, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, puesto que en todos los casos son perfectamente complementarios con los tratamientos clásicos y presentan una utilidad desde el punto de vista médico y económico.

Un campo de aplicación de los productos homeopáticos es en el tratamiento adyuvante de las neoplasias, pues en la actualidad no existen tratamientos que sean totalmente efectivos. Dentro de los productos homeopáticos específicos en la terapia contra el cáncer se pueden citar dos bioterápicos de amplio uso: Carsimosín (pool de macerado de células de tumor de estómago, intestino, pulmón, colon, vejiga) y el *Schirrhinum* (pool de macerado de células de tumor de hígado e intestino), ambos muy empleados y citados en la literatura por el Dr A.V. Ramakrishnan.