

RETICULOSA, SU HISTORIA

*** DR. JULIO RODRIGUEZ GRULLON Y ** DR. ROBERT H. GOLDBERG**

*** Profesor de Pediatría y Hematología , Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, Santo Domingo R.D.**
**** Médico Forense, Investigador Científico**

Trabajo presentado en el 1er Congreso Dominicano-Puertorriqueño de Medicina.
Auditorio del Banco Central, Santo Domingo R.D. 7 de Noviembre 1992

En el año 1934 en Indianapolis Ind. el Dr. Vincent Lapenta concibió la idea de que un compuesto formado por peptonas, péptidos, lipoproteínas y ácido nucleico podría tener acción antiviral. El realizó experimentos con estas sustancias que fueron continuados con su hijo el Dr. B.E. Lapenta utilizando seroalbúmina bovina y produjeron una sustancia sin toxicidad, libre de propiedades antigénicas, soluble con fluidos tisulares y suero sanguíneo humano. Se reportó que esta sustancia era efectiva en el manejo de muchas enfermedades virales, entre ellas las herpéticas, encefalitis, influenza asiática, mononucleosis infecciosa, neumonía viral, orquitis por paperas, varicela y sarampión.

En los años 1940, se formó una compañía para producir y distribuir este producto. La compañía se llamó Chemico Laboratories y al producto se le puso el nombre comercial Reticulosa.

Desde 1945 hasta 1962 se utilizó Reticulosa ampliamente en los Estados Unidos sin reportes de efectos indeseables y reportes de impresiones clínicas favorables. En 1959, Chemico fue mudada de Indianapolis a Miami en Florida. En 1960 Chemico hizo un contrato de distribución con la rama farmacéutica de la compañía Philips Roxane.

En 1962 la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos, publicó nuevas reglas para el control de medicamentos, como consecuencia de las actividades del Comité Kefauver y Reticulosa, a pesar de haber estado en el mercado por más de 18 años, fue reclasificada como un medicamento nuevo, lo que

obligaba a la compañía a realizar una serie de nuevos estudios para poder seguir en el mercado. La compañía distribuidora Philips Roxane decidió que no iba a costear esos trabajos y devolvió el producto a Chemico, quien tampoco disponía de los fondos para los estudios y decidió fusionarse con Key Pharmaceuticals para producir el producto fuera de los Estados Unidos y distribuirlo en otros países, para luego cumplir con las exigencias de la FDA. Así que la producción fue trasladada a Freeport en las Bahamas y se iniciaron las diligencias para distribuir el producto en el Sudeste de Asia, Japón y Europa. En Japón se hicieron algunos estudios con el producto en esta época. También B.E. Lapenta enseñó al Dr. Bernard Friedland como fabricarlo.

En 1972 Key Pharmaceuticals se fusionó con Transmedix y vendió todos los derechos sobre Reticulosa al señor Chen Yan Sun de Grace Limited en Singapur y Copher Company de Hong Kong, pero el señor Copher cayó en dificultades económicas, fue declarado en bancarota y los derechos sobre Reticulosa pasaron a manos de una corte de Hong Kong. Las facilidades en Freeport fueron compradas por un inversionista norteamericano con fines de especulación. En 1975 B.E. Lapenta murió. 9 años más tarde, en 1984, el Dr. Friedland y su socio William Bregman compraron todos los derechos sobre Reticulosa y la fábrica en Freeport y comenzaron a producir el producto de nuevo en Septiembre de 1986. El nombre de esta compañía es Advanced Viral Research Corp.¹

¿ Que es Reticulosa?

Advanced Viral Research Corporation describe la Reticulosa como una solución de ácido nucleico y péptidos, que es producida por un proceso químico, en el cual el ácido ribonucleico es combinado con peptonas y péptidos de cadena corta.² Su secuencia estructural de aminoácidos no ha sido establecida, ni la de la unión del ácido nucleico con los nucleótidos. Es distribuida en ampollas de 2 ml, selladas en una atmósfera inerte.

Desde Enero de 1952 fue reportado en la revista *The Military Surgeon*, que la Reticulosa produce un aumento en el número de linfocitos. La compañía aduce que también produce aumento en la cantidad de interferón endógeno e impide la adherencia de virus a la pared de los linfocitos, bloqueando los receptores.

En Octubre de 1991 el Dr. Bernard Friedland copropietario de Advanced Viral Research Corp. publicó un trabajo en el *Journal of the Royal Society for Health* de Londres³ en el cual demuestra que utilizando el método de la formación de sincitios para estudio del VIH, Reticulosa redujo en 86 y 90% la formación de sincitios por este virus. El mismo artículo señala un trabajo del Dr. Resnick inhibiendo en un 50% los virus de la Influenza A, a una concentración de 6 uG/mL. El artículo concluye recomendando experimentos en humanos para determinar la confirmación in vivo de estos resultados.

En 1960 se realizó en Miami Florida, un simposium donde numerosos médicos norteamericanos y de otros países, testificaron los beneficios que habían obtenido en sus pacientes afectados por enfermedades virales, utilizando Reticulosa. Ninguno reportó efecto indeseable alguno.

Por otra parte, Abbas M. Behbehani y col reportaron en la edición de Febrero de 1962 del *Southern Medical Journal*⁵ que en experimentos efectuados en ratas, Reticulosa no exhibió ninguna actividad antiviral hacia los virus que se señalaba incluyendo el de la Influenza A. Asimismo Henry Kempe publicó en 1962, que Reticulosa no mostró ninguna actividad in vitro contra los virus de la Papeas, Herpes Simple o Vaccinia.⁶

En los años 90 se ha determinado in vitro, que los oligonucleótidos poseen la capacidad de interferir con la función de genes virales atacando el RNA mensajero.

Estudios se han efectuado con el VIH, dos trabajos se han publicado en 1991, demostrando inhibición de este virus in vitro, por RNA expresado en sentido direccional y también por RNA expresado en sentido antidireccional.⁷⁻⁸

Editoriales sobre estos trabajos han manifestado lo costoso y difícil que sería reproducir estos trabajos in vivo, a ver si producen los mismos resultados.⁹⁻¹⁰

Recordemos que el Dr. Vincent Lapenta en 1934, razonó que péptidos y ácidos nucleicos en

combinación, tendrían propiedades antivirales, lo cual en si es de un mérito extraordinario.

Reticulosa en la Republica Dominicana.-

Este producto ha sido introducido en el mercado en nuestro país y recientemente ha recibido gran publicidad por el trabajo de dos investigadores nacionales.

Tuvimos la oportunidad de ver estos trabajos en la Asociación Médica Dominicana y conversar con ellos, cuando allí acudieron.

Este trabajo consistió en la administración de Reticulosa a unos 10 pacientes con SIDA y enviar muestras de sangre de estos pacientes a Puerto Rico para su estudio, donde se comprobó que el conteo de linfocitos de los pacientes había aumentado. Les hice la observación de que hacía falta una prueba estadística que determinara si el aumento era significativo.

Asimismo señalaban ellos que en pruebas post-tratamiento, los pacientes habían dado negativo a las pruebas para la presencia del antígeno p-24 del VIH. Les dije que como ellos no habían realizado esta prueba antes de iniciar el tratamiento, ese dato no podía utilizarse con confianza.

Los investigadores nacionales nos dijeron que comunicaron a los periodistas sus hallazgos porque en Estados Unidos se había declarado que los estudios se estaban haciendo en Puerto Rico y ellos querían que se supiera que los pacientes eran dominicanos y que el estudio se había realizado en el país.

También nos dijeron que se sorprendieron cuando sus declaraciones aparecieron en primera plana en la prensa vespertina y que solo dijeron que tuvieron la impresión de que clínicamente la Reticulosa había beneficiado a los pacientes y que recomendaban estudios más amplios para confirmar esto. Que ellos no estaban recomendando la Reticulosa para curar el SIDA.

Conclusión.-

Después de este recorrido con la Reticulosa, nuestra opinión personal sobre ella es, que lo único seguro que podemos afirmar es que no hace daño, pues después de muchos años de uso, ninguno ha sido reportado, ni in vivo, ni in vitro.

Es extraño que la secuencia de aminoácidos y la estructura química de ella no ha sido divulgada por sus fabricantes, ni la hayan sometido a las pruebas que la FDA estadounidense requiere para la salida al mercado de un medicamento nuevo.

Si no se llenen estos requisitos y basándose solamente en impresiones clínicas, las bases para su uso no son sólidas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A short history of an antiviral agent, a lipoprotein- nucleic acid complex. Trade name Reticulose BF:f. 1286.

- 2.- Avanced Research Corp. Pamphlet. 1962;103:655-57
- 3.- Friedland B. In vitro antiviral activity of a peptide-nucleic acid solution against the Human Immunodeficiency Virus and Influenza A Virus. J Roy Soc Health, October 1991;111(5):170-71
- 4.- Clinical symposium on viral diseases demostrating the antiviral biotic properties of the drug Reticulose (lipoprotein-nucleic acid complex). Monograph.Sept 1960, Miami Beach, Florida
- 5.- Behbehani A, Haberman S, Race G J. The effect of Reticulose on viral infecions of experimental animals. Southern Medical Journal Feb 1962:185-188
- 6.- Kempe C H, Fulginiti V A ,St Vincent L. Failure to demonstrate antiviral activity of Reticulose. Am J Dis of Children, May 1962;103:655-57
- 7.- Joshi S, Van Brunschot A, Asad S, et al. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type I multiplication, by antisense and sense R N A expression. J Virol 1991;65(10):5524-30.
- 8.- Gyotoku J I, El-Farrash M A, Fujimoto S, et al. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus replication in a human T cell line by antisense R N A expressed in the cell. Virus Genes 1991; 5(3): 189-202.
- 9.- Lattriada D, Mazzei M, Meazza R, Nicolini A. Therapeutic implication of antisense oligonucleotides,editorial. Int J Clin Lab Res 1992;21:296-99
- 10.- Boyd M T, Schulz T F. Antisense R N A to treat HIV infections. Editorial comment.AIDS 1991;5:225-26.