

Ofrézcale a su paciente la oportunidad de sentirse mejor

PREVENCIÓN Y TERAPÉUTICA



SEMO SQUALENE

Squalene es un hidrocarburo altamente poliinsaturado encontrado en organismos vivos. Es un componente de nuestro cuerpo. Extraído del hígado de tiburón de aguas profundas.

- *Detiene la "oxidación de nuestras células vivas"*
- *Aumenta la inmunidad estimulando la producción de células blancas sanguíneas (Linfocitos T y B y Macrófagos)*
- *Regulariza el peristaltismo intestinal*
- *No es tóxico ni tiene efectos secundarios*
- *Mejora el aporte de oxígeno a las células*
- *Detiene la oxidación de glóbulos rojos*
- *Elimina de su organismo: toxinas, metales pesados (plomo), PCB, entre otros*
- *Normaliza los niveles de colesterol en sangre*

APROBADO
FDA

NO CONTIENE
ADITIVOS NI
COLORANTES

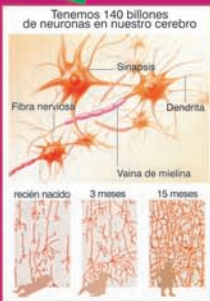


SEMO ALKOXYGLYCEROLS

Alkoxyglicerol es una importante sustancia encontrada en la médula ósea y su función es fortalecer las células sanguíneas. El primer aporte de esta sustancia la recibimos del pecho materno y la seguimos produciendo en la médula ósea.

- *Incrementa la producción de todas las células sanguíneas*
- *Su principal efecto sería sobre las células blancas aumentando la producción de Interleucina I. Esto produce mayor defensa contra gérmenes invasores, enfermedades de la médula ósea y cáncer.*
- *Fortalece los huesos aumentando la densidad ósea*

REGISTRADO
MSP



SEMO SMOOTH Omega 3

Semo smooth (aceite de atún) contiene EPA y DHA (25-30%), ácidos grasos constituyentes del Omega 3.

DHA constituye 10-20% del sistema nervioso humano (materia gris, terminación nerviosa de la sinapsis). También se encuentra en grandes cantidades en la retina.

- *DHA es un indispensable ácido graso que nos protege de las infecciones*
- *Normaliza en alto grado el colesterol sanguíneo*

Por más información pida Visitador Médico o Carpeta Científica a Lab. Vologne S.A.
Gral. Paz 1405 - Telefax: 601 7358 - lab.vologne@adinet.com.uy - www.squalene.com.uy

Usos potenciales del Escualeno

– De la prevención a la terapéutica –

Dr. Alvaro L. Ronco



Especialista en Epidemiología Nutricional del Cáncer Médico del Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer, CHPR Prof. Asoc., Facultad de Medicina, IUCLAEH, Maldonado, Uruguay.

- El escualeno o squalene es un compuesto isoprenoide estructuralmente similar al carotenoide betacaroteno
- Parece funcionar en la piel como un recolector de radicales de oxígeno, protegiendo de ese modo a la piel de la peroxidación lipídica debida a la exposición a rayos UV y otras fuentes de radiaciones ionizantes.
- La suplementación de escualeno en ratones ha resultado en marcado aumento de funciones celulares inespecíficas, en forma dosis-dependiente.
- En animales, la suplementación de la dieta con escualeno puede reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. En humanos, el escualeno puede ser un agregado útil para potenciar los efectos de algunos fármacos destinados a reducir el colesterol, como las estatinas.

- El uso terapéutico primario del escualeno se ha planteado en la complementación del tratamiento en varios cánceres.
- La evidencia epidemiológica, experimental y animal sugieren propiedades anticáncer. Por ello, consideramos apropiado que sea tenido en cuenta, dado su nulo efecto tóxico observado, tanto con un criterio preventivo como complemento de las terapéuticas oncoespecíficas.

Introducción

El escualeno es un hidrocarburo natural conocido inicialmente por su papel clave como intermediario en la biosíntesis del colesterol. Recibió su nombre debido a su presencia en el aceite de hígado de tiburón (*Squalus spp.*), que contiene grandes cantidades (40% o más)⁽¹⁾ y se considera la fuente más rica en escualeno. También está distribuido ampliamente en la naturaleza, con cantidades razonables en el aceite de oliva, aceite de germen de trigo, aceite de salvado de arroz, entre otros (de 0.4% hasta un 1% en aceite de oliva extra virgen).⁽²⁾

Hace años, estudios epidemiológicos pusieron de relieve que la dieta que caracterizaba a ciertas poblaciones mediterráneas se asociaba a menor incidencia de patologías habituales de la sociedad occidental, tales como infarto de miocardio, diabetes, dislipemias, cáncer, entre otras.^(3,4) Cuando se ubicó al aceite de oliva, como un responsable significativo de las acciones beneficiosas de dicho estilo nutricional, se creyó que el poder radicaba en su alto contenido de una grasa monoinsaturada, el ácido oleico. La creencia de que el efecto protector del aceite de oliva se basaba en el alto contenido (72% en promedio) de ácido oleico, como citamos antes, no obstante, tiene su debilidad. Dicha grasa también se encuentra en la grasa del churrasco, del pollo (incluso en la piel) en cantidades no despreciables (22-53%), y también en otros aceites vegetales como el de maíz, maní, soya y girasol,

en el rango de 23-50%. El problema radica en que muchas otras grasas y aceites ricos en ácido oleico están muy asociados con riesgo aumentado de cáncer de mama y de colon en humanos. Se presume entonces que esta grasa monoinsaturada no puede dar cuenta totalmente del efecto protector o la falta del efecto promotor en el desarrollo del cáncer.⁽⁵⁾ Es entonces que asoman una serie de compuestos activos, hidrocarburos y fitoesteroles, entre los cuales se halla el escualeno, como los grandes responsables del mejor estado de salud de aquellas poblaciones. El consumo promedio de escualeno es 30 mg/día en los EEUU. Sin embargo, con un alto consumo de aceite de oliva extra virgen, la ingesta puede alcanzar 200-400 mg/día, tal como se ha observado en países mediterráneos.⁽⁶⁾ Los individuos podrían incluso llegar a consumir hasta 1 g de escualeno al día con sus dieta, como sugirieron Gylling and Miettinen.⁽⁷⁾

Aplicaciones clínicas

Escualeno y metabolismo del colesterol

No obstante la administración oral de escualeno parece reducir consistentemente los niveles plasmáticos y hepáticos de fitoesteroles,⁽¹⁴⁾ su impacto en el metabolismo del colesterol en humanos no está aún del todo claro. La evidencia disponible sugiere que una cantidad sustancial de escualeno dietario es absorbido y convertido a colesterol en humanos; sin embargo, esta síntesis aumentada no se asocia con aumentos consistentes de los

Escualeno en la biosíntesis de colesterol

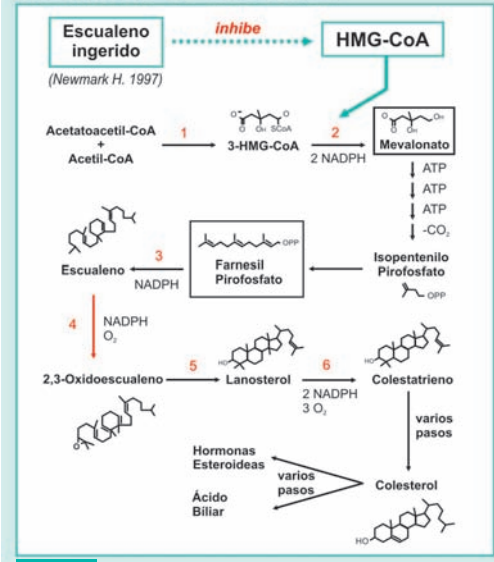


Figura 1

niveles plasmáticos de colesterol, posiblemente como resultado de un aumento concomitante en la eliminación fecal.⁽¹⁰⁾

La suplementación dietaria con 1 gramo diario de escualeno por 9 semanas se comunicó como causante de aumentos de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, VLDL, HDL y LDL en 12, 23, 28 y 12% respectivamente. No obstante, un período subsiguiente de 6 semanas con una dosis más baja (0.5 g/día) normalizaron los esteroides plasmáticos.⁽¹¹⁾

Strandberg y cols. suplementaron escualeno a humanos (900 mg/día entre 7-30 días). Mientras los niveles plasmáticos de escualeno aumentaron 17 veces, no se reportaron cambios significativos en los niveles de colesterol ni de triglicéridos. El aporte de escualeno produjo un aumento significativo de la excreción fecal de colesterol, de sus derivados no polares, y de ácidos biliares, sugiriendo que si bien la síntesis de colesterol probablemente se incrementó como mucho en un 50%, la eliminación fecal también fue estimulada, resultando en un efecto neto nulo sobre las concentraciones de colesterol.⁽¹⁰⁾

La sustitución de triglicéridos dietarios por escualeno resultó en un incremento de hasta 50% de reducción en la absorción de colesterol en ratas.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, 2 informes en humanos indican que no hubo cambio en la absorción del colesterol

Bioquímica y Farmacocinética

La síntesis endógena de escualeno comienza con la producción de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA). La reducción inicial de HMGCoA resulta en la formación de mevalonato.

La enzima involucrada en esta reducción, la HMGCoA reductasa, ha sido el blanco de una serie de fármacos hipocolesterolémiantes, las estatinas; sin embargo, como éstas drogas reducen la formación de compuestos prenilos, también interfieren con la síntesis de CoQ10.^(8,9)

El **escualeno**, una suerte de “*estatina natural*” carece de dicho efecto secundario. Esta propiedad torna al escualeno muy útil en aquellas circunstancias comunes, como la de la suspensión del tratamiento con estatinas a consecuencia de la esteatosis hepática que en ocasiones causan como efecto colateral de su administración.

Luego de una serie de reacciones bioquímicas, caracterizadas por el agregado sucesivo de grupos prenilo, las moléculas del grupo intermedio farnesil difosfato son unidas y reducidas, resultando en la formación de escualeno.

Tras su biosíntesis, el escualeno puede ser transportado a otras áreas del cuerpo para ser incorporado en los tejidos o puede ser metabolizado, resultando en la eventual formación de colesterol y sus metabolitos esteroideos.

mientras se suplementaba la dieta con escualeno, sugiriendo que la eliminación de los triglicéridos y no el añadido de escualeno, era responsable de la declinación en la absorción del colesterol.^(10,11)

Es de interés un estudio que indica que el escualeno, incluido en un protocolo con pravastatina a bajas dosis, aumentó la eficacia de esta droga como droga hipolipemiente, sugiriendo que el escualeno podría ser un añadido prudente a la dieta de aquellos individuos que reciben drogas hipocolesterolémiantes similares. Chan et al⁽¹⁶⁾ condujo este estudio doble ciego, comparando pravastatina y escualeno, solos o en combinación para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Ciento dos pacientes recibieron algún tratamiento o placebo por 20 semanas. La combinación de ambos, pravastatina y escualeno resultó más eficaz en reducir el colesterol total, la fracción LDL y en aumentar la fracción HDL que la pravastatina sola.

El escualeno no es muy susceptible a la peroxidación y aparece funcionando en la piel como un recolector de radical de oxígeno, protegiendo a la superficie cutánea humana de la peroxidación lipídica debida a la exposición de la luz ultravioleta y otras fuentes de daño oxidativo.⁽¹⁷⁾

Evidencias experimentales in vitro indican que el escualeno es un agente captador de oxígeno altamente efectivo.⁽¹⁸⁾ Kohn y cols. encontraron que la tasa constante de captación de radicales de oxígeno por el escualeno era mucho mayor que las de otros lípidos en la superficie cutánea humana. Este grupo también comunicó que el escualeno

era estable contra ataques por parte de radicales peróxidos, motivando a los investigadores a sugerir que “*la reacción en cadena de la peroxidación lipídica es improbable de que se propague habiendo adecuados niveles de escualeno presentes en la superficie cutánea humana*”.⁽¹⁷⁾

Escualeno y detoxificación de xenobióticos

La evidencia experimental sugiere que escualeno podría actuar como un factor afin a xenobióticos altamente lipofílicos, ayudando en su eliminación del cuerpo. Como es una sustancia no polar, parece tener la mayor afinidad por drogas no ionizadas.⁽¹⁹⁾ Richter y cols. investigaron el escualeno en la eliminación de hexaclorobenceno, un organoclorado, y confirmaron su utilidad en la detoxificación.⁽²⁰⁾ Kamimura y cols. sugirieron que el escualeno, al estimular la eliminación de drogas del organismo, podría ser un buen candidato para reducir la toxicidad de drogas ingeridas accidentalmente, como ellos observaron en investigación experimental sobre la excreción fecal de teofilina y estricnina en ratas alimentadas con escualeno.⁽¹⁹⁾

Una aplicación interesante ha sido la del tratamiento de **niños con plombemia alta** en Uruguay, llevado a cabo en una policlínica especializada del M.S.P. en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Los trabajos de Queirolo y cols.⁽²¹⁾ han puesto de relieve que la recuperación ponderal y del crecimiento estatural, así como la mejora del punto de vista neuromotriz en los niños tratados con escualeno a altas dosis, son factibles en este tipo de intoxicación. Los resultados abren las puertas a otros tipos de investigación toxicológica, por otros metales pesados y otras sustancias. Basta pensar en la dioxina, el cromo, el cadmio, las drogas sociales, etc. como posibles blancos de investigación clínica.

Escualeno y cáncer

Hay estudios epidemiológicos que sugieren un efecto protector del aceite de oliva dietario frente al cáncer. En Grecia, mujeres con alta ingesta total de grasa, especialmente de aceite de oliva, tienen una tasa de cáncer mamario de sólo 1/3 de las norteamericanas.⁽⁵⁾ Un estudio español mostró un riesgo reducido de cáncer de mama en mujeres con el mayor consumo de aceite de oliva.⁽²²⁾ Las griegas mostraron un riesgo menor al consumir abundantemente aceite de oliva,⁽²³⁾ así como las españolas⁽²⁴⁾ y las italianas.⁽²⁵⁾

Newark propuso, debido al relativamente alto contenido de escualeno en el aceite de oliva, que **el escualeno podría ser un factor importante en las observaciones epidemiológicas acerca del riesgo reducido para varios cánceres** asociado con la ingesta de aceite de oliva.⁽²⁶⁾ Rao y cols. se unieron a la hipótesis de Newmark, también sugiriendo que el escualeno, como constituyente del aceite

Farmacocinética

El escualeno plasmático se origina parte en la síntesis endógena de colesterol y parte de fuentes dietarias, especialmente en poblaciones que consumen grandes cantidades de aceite de oliva o de hígado de tiburón.

Si bien su metabolismo post-absorptivo no ha sido estudiado en detalle en humanos, la evidencia disponible indica que entre 60-85% del escualeno dietario se absorbe a partir de una dosis oral.^(7,11) Hasta 90% de la dosis post-absorptiva se transporta en el plasma, generalmente asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), hasta que es distribuido universalmente en los tejidos.⁽¹⁰⁾

La mayor concentración de escualeno tiene lugar en la piel, donde es uno de los mayores componentes de los lípidos en la superficie cutánea.⁽⁷⁾ En base a evidencia animal, la administración oral prolongada podría resultar en una acumulación significativa de escualeno en el hígado (3-6% de una dosis oral).⁽¹²⁾

Los estudios metabólicos de escualeno en tejido adiposo humano indican que el tejido graso contiene muy altas concentraciones de la sustancia, alrededor de 80% de la cual se localiza en la zona lipídica central neutral, en tanto 20% se liga a membranas microsomaes.

La evidencia experimental también sugiere que sólo el escualeno unido a la membrana microsoma es metabólicamente activo, y que aproximadamente 90% del escualeno neoformado es guardado en el área lipídica citada y sólo 10% se usa en la síntesis de colesterol.⁽¹³⁾

El escualeno está presente en todas las células del cuerpo, como un componente fundamental de las membranas celulares. Destaca, sin embargo, de acuerdo a su presencia en la piel: el sebo concentra un 12%, lo que torna a este órgano el de mayor concentración de todo el cuerpo.

de oliva, podría ser parcialmente responsable del efecto quimiopreventivo de dicho aceite.⁽²⁷⁾

El uso terapéutico primario del escualeno actualmente puede ser el de un **complemento de la terapia oncoespecífica en varios tumores**. Si bien no hay ensayos humanos que se hayan conducido para verificar el rol que esta sustancia puede tener en colaboración con planes terapéuticos para el cáncer, hay evidencia epidemiológica, experimental y animal que sugiere propiedades anticáncer a tener en cuenta.

El escualeno, así como algunas de las vitaminas relacionadas, vitamina A, vitamina E, vitamina K, beta-caroteno, ubiquinona (CoQ10) y fitol, fueron examinados en un modelo animal experimental para determinar la existencia de efectos quimiopreventivos. Las observaciones indicaron que el escualeno y también los compuestos relacionados, eran capaces de suprimir el crecimiento de células tumorales.⁽²⁸⁾ Desai y cols. comunicaron que tanto escualeno como roidex (un compuesto conteniendo escualeno) eran capaces de prevenir parcialmente el desarrollo químicamente inducido de cáncer y de ocasionar regresión de algunos tumores previamente existentes en piel, en un modelo de ratones.⁽²⁹⁾

Rao y cols. evaluaron la eficacia quimiopreventiva del escualeno en focos de criptas aberrantes colónicas inducidas por azoximetano. Ellos comu-

nicaron que dietas conteniendo 1% de escualeno inhibieron la formación de criptas aberrantes y el número de criptas alrededor de 46%, sugiriendo una actividad quimiopreventiva contra la carcinogénesis a nivel colónico.⁽²⁷⁾ Kadtare y cols. han comunicado que el escualeno es capaz de inhibir la hiperproliferación aberrante, un marcador celular asociado con la transformación preneoplásica.⁽³⁰⁾ Murakoshi y cols. encontraron que el escualeno era capaz de inhibir el efector del agente promotor tumoral 12-o-tetradecanoil-forbol-13-acetato en la carcinogénesis cutánea del ratón. Los autores notaron una capacidad para inhibir la inducción de ornitindecarboxilasa, enzima considerada como paso-limitante en la biosíntesis endógena de poliaminas.⁽³¹⁾

Ohkuma y cols. investigaron el efecto del escualeno en la actividad antitumoral y de respuesta inmune del huésped en ratones hembras portadores de sarcoma 180. Tras la administración intraperitoneal de escualeno, se estimuló la función del sistema reticuloendotelial, particularmente anticuerpos IgM, y se observó una sobrevida mayor de los ratones.⁽³²⁾ Storm y cols. comunicaron que la administración de escualeno al 2% de la dieta en ratones, 14 días antes y 30 días después de la exposición a irradiación corporal total letal con rayos gamma, resultó en radioprotección celular y sistémica. La leucocitosis fue consistentemente más alta en los animales tratados con escualeno. El tratamiento con escualeno fue asociado a una prolongación significativa del tiempo de sobrevida, comparado con el grupo control, subsecuente a una exposición a dosis letales de radiación.⁽³³⁾

Si bien todavía falta actualmente una evidencia que apoye el uso de escualeno en combinación con agentes quimioterápicos contra el cáncer en humanos, la evidencia sugiere que el escualeno puede potenciar la actividad citotóxica de algunos de estos agentes. Yamaguchi y cols. investigaron el efecto de escualeno conjunto con ACNU (una nitrosourea) en un modelo tumoral murino, en el que a dosis de 4.2 g/kg el escualeno demostró capacidad de potenciar el efecto de la ACNU contra leucemia linfóide. Los autores reportaron una mayor sobrevida de algunos animales, sin toxicidad significativa para el huésped.⁽³⁴⁾ Nakagawa y cols. han estudiado el escualeno y su interacción con agentes antineoplásicos. La sobrevida en líneas celulares cultivadas indicaron que el escualeno incrementó la citotoxicidad y la actividad antitumoral de adriamicina, 5-fluorouracilo, bleomicina y cisplatino. Entre los agentes testados, el efecto de potenciación más fuerte se vio en la actividad antitumoral de la bleomicina.⁽³⁵⁾

En buena medida, los efectos antioxidantes, detoxificantes, citotóxicos e inmunoestimulantes pueden ser una expresión del manejo selectivo e "inteligente" del oxígeno captado por el escualeno. Probablemente en esto radiquen algunas de las

características de los tiburones de aguas profundas, quienes no cuentan con oxígeno abundante a varios cientos de metros de profundidad, cuyo aceite tiene un 40% de concentración y cuyo hígado está constituido por cerca de 80% de escualeno, y a quienes se atribuye una particular resistencia al cáncer desde hace años.⁽³⁶⁾

En una reciente publicación sobre nutrición y cáncer de mama,⁽³⁷⁾ hemos hecho hincapié en la utilidad potencial enorme del escualeno como suplementación con doble finalidad: por un lado, la de colaborar con un estilo para la prevención de la enfermedad, y por otro lado, la de colaborar con los diferentes tratamientos oncoespecíficos que la paciente habitualmente debe recibir. Desde la cirugía, pasando por la radioterapia e incluso la quimioterapia, hay espacio para coadyuvar en el tratamiento por medio del escualeno. Las células tumorales viven mejor en medios donde llega poco oxígeno (anaeróbicos), y les hace daño la oxigenación: esto lo saben de sobre los especialistas. Si se oxigena mejor todo el organismo, se potenciará la citotoxicidad de la quimioterapia y la radioterapia sobre las células malignas, y contribuirá a proteger las células sanas, que son la enorme mayoría. El escualeno parece tener la doble capacidad de barrer con el oxígeno dañino y distribuir el oxígeno útil, de modo que hay oportunidad para aprovechar ese potencial, sin los riesgos de un fármaco. Inclusive, si la esteatosis hepática aparece como consecuencia de algún tratamiento de última generación, el escualeno aparece como una herramienta de potencial ayuda para intentar normalizar la situación, al contribuir con la detoxificación hepática.

Efectos secundarios y dosificación

El escualeno no ha sido completamente estudiado en humanos, de tal modo que la información sobre la toxicidad y efectos secundarios es limitada. En experimentación animal conducida en un período de 3 meses, no hubo signos apreciables de toxicidad o de efectos secundarios observados en análisis bioquímicos plasmáticos y en pruebas funcionales hepáticas hechas en los animales tratados con escualeno.⁽¹²⁾ A partir de que el escualeno es un componente lipídico natural presente en dietas saludables, es probable que la suplementación a niveles razonables, sea segura también en la administración prolongada a seres humanos. Debe destacarse, no obstante, un caso de neumonía lipóidea secundaria a la ingestión de aceite de tiburón.⁽³⁸⁾ Es de interés destacar que el escualeno es un vehículo utilizado ampliamente en el mundo de la cosmética dermatológica sin haberse constatado efectos indeseables,⁽³⁹⁾ con valor por sí mismo y además ayudando a la penetración en piel de sustancias con acciones diversas.⁽¹⁷⁾

Las recomendaciones sobre dosis varían considerablemente dependiendo de la aplicación. Como

referencia para coadyuvar en el descenso de colesterol, la dosis estudiada junto a la pravastatina fue 860 mg/día. Una dosis de 500 mg/día puede también tener algunos efectos beneficiosos en cuanto a normalización de los valores lipídicos, pero la evidencia sugiere que altas dosis (mayores a 1 g/día) podrían ser inadecuadas para este objetivo. Extrapolando de la evidencia animal, la dosis sugerida necesaria para detoxificar xenobióticos sería relativamente alta. Los animales recibieron usualmente escualeno como un 8% de la dieta, y si bien los efectos son dosis-dependiente, una dosis igual a 5% de la dieta podría producir resultados similares. Esto representaría una dosis mínima en humanos de aproximadamente 11 g/día de escualeno. Como la seguridad a largo plazo a estas dosis de escualeno no ha sido determinada en humanos, y como esta dosis excede la cantidad de la sustancia hallada en dietas normales, sería prudente limitar las altas dosis de escualeno a intervalos breves. Como tratamiento adyuvante para el cáncer en humanos, la información sobre dosificación tampoco está disponible. Extrapolando a partir de los datos animales disponibles, una dosis entre 2-5 g/día parece ser la ventana terapéutica. En el caso del tratamiento de la plombeia alta en Uruguay, los niños han recibido dosis de más de 2,250 g/día, sin haber presentado efectos secundarios.

Conclusiones

El papel futuro de la suplementación de escualeno en regímenes hipocolesterolémiantes está aún en situación de ser aclarado; sin embargo, la evidencia disponible sugiere un papel beneficioso en conjunto con estatinas. El escualeno podría tener efectos beneficiosos similares, si fuese administrado en combinación con otros inhibidores de la HMGCoA. Es incierto el rol que le puede haber a una intervención sobre la hipercolesterolemia, basada exclusivamente en escualeno. La evidencia sugiere que una cantidad sustancial de escualeno se absorbe y convierte a colesterol en humanos; sin embargo, este aumento en la síntesis no se asocia con aumentos consistentes de los niveles plasmá-

ticos de colesterol, probablemente como resultado de un aumento concomitante de su eliminación fecal. La preocupación sobre un eventual aumento de colesterol en base a bajas dosis de escualeno, no parece tener mucha base actualmente. A niveles dietarios razonables (0.5 g/día), el escualeno parece no tener efecto en aumentar el colesterol y puede realmente tener un efecto normalizador en los niveles lipídicos plasmáticos.

El escualeno parece ser crítico en reducir el daño oxidativo por radicales libres en la piel, además de otros órganos. Una dieta con una ingesta adecuada de aceites conteniendo escualeno (tales como aceite de oliva o de salvado de arroz) podrían ser suficiente para estos efectos protectores, pero suplementar la dieta ocasionalmente con una pequeña cantidad de escualeno adicional (500 mg/día) puede ser prudente en los casos de individuos expuestos a una radiación ultravioleta significativa.

El papel eventual del escualeno en la detoxificación de algunos xenobióticos permanece todavía sin haber sido explorado debidamente. La evidencia disponible sugiere un rol promisorio para la eliminación de organoclorados y otros tóxicos. El escualeno también parece influir sobre varios pasos bioquímicos y fisiológicos que pueden tener importancia en el tratamiento del cáncer. Ha habido observaciones que indican que el escualeno puede suprimir el crecimiento de células tumorales, prevenir parcialmente el desarrollo de cánceres químicamente inducidos, y causar regresión de algunos tumores preexistentes.

La suplementación estimula el sistema reticuloendotelial, resultando en un aumento marcado de la función inmune celular e inespecífica, en forma dosis-dependiente. La evidencia sugiere que el escualeno puede ayudar a mantener la leucocitosis durante una radioterapia, y en modelos animales, la suplementación se asoció con tiempos de sobrevida prolongados subsecuentes a dosis letales de radiación. En tanto falta evidencia que apoye el uso de escualeno en combinación con agentes quimioterápicos contra el cáncer en humanos, la evidencia experimental sugiere que el escualeno

potencia la actividad citotóxica de algunos de estos agentes.

La capacidad del escualeno de inhibir la ornitindecarboxilasa también es de interés potencial para la prevención y el tratamiento del cáncer. Las células cancerosas son conocidas por utilizar poliaminas como sustratos para su crecimiento, y en tanto la ODC es una enzima paso-limitante en la generación de varias poliaminas, la investigación oncológica

está estudiando agentes que tengan la capacidad de interferir con la actividad de dicha enzima.

Es importante, a nuestro juicio, recordar que si bien a la fecha no se conocen ensayos en humanos dirigidos a verificar el papel que el escualeno puede tener en tratamientos oncoespecíficos, la evidencia epidemiológica, experimental y animal respecto a las propiedades anticáncer del escualeno es muy promisoria.

Bibliografía

- LIU CK, AHRENS EH, SCHREIBMAN H, et al. Measurement of squalene in human tissues and plasma: validation and application. *J Lipid Res* 1976; 17:38-45.
- OWEN RW, MIER W, GIACOSA A et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59.
- FERRO-LUZZI A, STRAZZULLO P, SCACCINI C, et al. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1984; 40(5):1027-37.
- BERRINO F, MUTI P. Mediterranean diet and cancer. *Eur J Clin Nutr* 1989;43 Suppl 2:49-55.
- NEWMARK HL: Squalene, olive oil, and cancer risk. En: Bradlow HL, Fishman J and Osborne MP (eds) Cancer prevention: novel nutrients and pharmaceutical developments. Ann NY Acad Sci 1999; Vol 889: 193-203.
- SMITH TJ. Squalene: potential chemopreventive agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:1841-8.
- GYLLING H, MIETTINEN TA. Postabsorptive metabolism of dietary squalene. *Atheroscler* 1994;106:169-78.
- BARGOSI AM, BATTINO M, GADDI A, et al. Exogenous CoQ10 preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:171-6.
- LAAKSONEN R, OJALA JP, TIKKANEN MJ, et al. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:313-7.
- STRANDBERG TE, TILVIS RS, MIETTINEN TA. Metabolic variables of cholesterol during squalene feeding in humans: comparison with cholestyramine treatment. *J Lipid Res* 1990;31:1637-43.
- MIETTINEN TA, VANHANEN H. Serum concentration and metabolism of cholesterol during rapeseed oil and squalene feeding. *Am J Clin Nutr* 1994;59:356-63.
- KAMIMURA H, KOGA N, OGURI K, et al. Studies on distribution, excretion and subacute toxicity of squalene in dogs. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1989;80:269-80. [Article in Japanese]
- TILVIS R, KOVANEN PT, MIETTINEN TA. Metabolism of squalene in human fat cells. Demonstration of a two-pool system. *J Biol Chem* 1982;257:10300-5.
- STRANDBERG TE, TILVIS RS, MIETTINEN TA. Effects of cholestyramine and squalene feeding on hepatic and serum plant sterols in the rat. *Lipids* 1989;24:705-8.
- RICHTER E, SCHAFFER SG. The effect of squalene on the absorption of dietary cholesterol by the rat. *Res Exp Med* 1982;180:189-191.
- CHAN P, TOMLINSON B, LEE CB, et al. Effectiveness and safety of low-dose pravastatin and squalene, alone and in combination, in elderly patients with hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 1996;36:422-427.
- KOHO Y, EGAWA Y, ITOH S, et al. Kinetic study of queching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. *Biochim Biophys Acta* 1995;1256:52-6.
- SAINT-LEGER D, BAGUE A, COHEN E, et al. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986;114:535-42.
- KAMIMURA H, KOGA N, OGURI K, et al. Enhanced elimination of theophylline, phenobarbital and strychnine from the bodies of rats and mice by squalene treatment. *J Pharmacobiodyn* 1992;15:215-21.
- RICHTER E, FICHTL B, SCHAFFER SG. Effects of dietary paraffin, squalene and sucrose polyester on residue disposition and elimination of hexachlorobenzene in rats. *Chem Biol Interact* 1982;40:335-44.
- QUEIROLO E, MORALES MG, IACOPINO A. Intoxicación crónica por plomo en niños Tratamiento con Squalene. Estudio preliminar. *Tendencias*, octubre 2007, p.131
- MARTIN-MORENO JM, WILLETT WC, GORGJO L, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994;58:774-80.
- TRICHOPOULOU A, KATSOUYANNI K, STUVER S, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:110-6.
- LANDA MC, FRAGO N, TRES A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:313-20.
- FRANCESCHI S, FAVERO A, DECARLI A, et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996;347:1351-6.
- NEWMARK HL. Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1101-3.
- RAO CV, NEWMARK HL, REDDY BS. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 1998;19:287-90.
- TOMITA Y. Immunological role of vitamin A and its related substances in prevention of cancer. *Nutr Cancer* 1983;5:187-94.
- DESAI KN, WEI H, LAMARTINIERE CA. The preventive and therapeutic potential of the squalene-containing compound, Roixex, on tumor promotion and regression. *Cancer Lett* 1996;101:93-6.
- KATDARE M, SINGHAL H, NEWMARK H, et al. Prevention of mammary preneoplastic transformation by naturally-occurring tumor inhibitors. *Cancer Lett* 1997;111:141-7.
- MURAKOSHI M, NISHINO H, TOKUDA H, et al. Inhibition by squalene of the tumor-promoting activity of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in mouse-skin carcinogenesis. *Int J Cancer* 1992;52:950-2.
- OHKUMA T, OTAGIRI K, TANAKA S, et al. Intensification of host's immunity by squalene in sarcoma 180 bearing ICR mice. *J Pharmacobiodyn* 1983;6:148-51.
- STORM HM, OH SY, KIMLER BF, et al. Radioprotection of mice by dietary squalene. *Lipids* 1993;28:555-9.
- YAMAGUCHI T, NAKAGAWA M, HIDAKA K, et al. Potentiation by squalene of anti-tumor effect of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-nitrosourea in a murine tumor system. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76:1021-6.
- NAKAGAWA M, YAMAGUCHI T, FUKAWA H, et al. Potentiation by squalene of the cytotoxicity of anticancer agents against cultured mammalian cells and murine tumor. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:315-20.
- MATHEWS J. Sharks still intrigue cancer researchers. *News report*. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1000-2.
- RONCO AL, DE STEFANI E, DENEQ-PELLEGRINI H, et al. Epidemiología nutricional del cáncer de mama. Ed. De la Plaza, Montevideo, 2008. Trabajo galardonado con el Premio El País 2006 de la Academia Nacional de Medicina del Uruguay.
- ASNIS DS, SALTZMAN HP, MELCHERT A. Shark oil pneumonia. An overlooked entity. *Chest* 1993;103:976-7.
- Final Report on the Safety Assessment of Squalene and Squalene. In: Second Report of the Cosmetic Ingredient. Review Expert Panel, *J Am Coll Toxicol*. Editor Mildred Christian, Vol.1, Nº 2, 1982.