

METALOFÁRMACOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARA LA FARMACOLOGÍA Y LA MEDICINA

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Resumen

La Química Bioinorgánica ha tenido un importante y continuado desarrollo durante las últimas décadas y, consecuentemente, un fuerte impacto en diversas áreas de la ciencia y la tecnología. El creciente desarrollo de la llamada Química Inorgánica Medicinal y, en particular, el de nuevos fármacos basados en la utilización de complejos metálicos, es una de las consecuencias más notables y valiosas de esta situación, ofreciendo nuevas e inesperadas posibilidades a la industria farmacéutica, que tradicionalmente ha sido dominada sólo por la Química Orgánica, para el descubrimiento de nuevas drogas con nuevos mecanismos de actividad. El desarrollo de este nuevo campo fue inicialmente estimulado por el éxito alcanzado por el *cis*-platino, una de las drogas anticancerígenas más efectivas disponibles actualmente. A él se han sumado luego otros complejos de platino, así como de varios otros elementos (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). A estas drogas antitumorales se han agregado también variados complejos metálicos con actividad antiartrítica, antiulcerosa o antiviral, así como otros capaces de simular la actividad de insulina o la de superóxido-dismutasa. Incluso, varios complejos del grupo de los lantánidos han demostrado ser extremadamente útiles en medicina (como por ejemplo los agentes de contraste para estudios de imágenes por resonancia magnética nuclear, basados en gadolinio) y aún diversos polioxometalatos han mostrado ya una interesante y variada actividad farmacológica.

Palabras clave: Química Bioinorgánica; Química Inorgánica Medicinal; metalofármacos; complejos metálicos.

Abstract

Metallopharmaceuticals: A New Perspective for Pharmacology and Medicine.

Bioinorganic Chemistry had an important and continuous development during the last decades and, consequently, a strong impact on different areas of science and technology. The increasing development of the so-called Inorganic Medicinal Chemistry and, in particular that of new drugs based on the use of metallic complexes, opens new and unexpected possibilities to the pharmaceutical industries which have traditionally been dominated by organic chemistry alone for the discovery of novel drugs with new mechanisms of action. The development of this new field was initially stimulated by the success of *cis*-platin, one of the most efficient antitumoral drugs so far available. Other platinum complexes were added to this one as well as complexes of some other elements (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). To them, an important number of complexes with antiarthritic, antiulcer or antiviral activity and others with capacity to mimic insulin or superoxide-dismutase activity were added. Besides, various complexes derived from lanthanide

elements demonstrated their utility in medicine (for example, as contrast agents in magnetic resonance imaging studies, based in gadolinium) and even polioxometalates have shown an interesting and widespread pharmacological activity.

Key words: Bioinorganic Chemistry; Inorganic Medicinal Chemistry; metallopharmaceuticals; metallic complexes.

Introducción

Como consecuencia directa de los rápidos y continuos avances en el campo de la Química Bioinorgánica [1-6] han comenzado a generarse nuevas e interesantes aplicaciones en diversos y muy variados campos, algunas de las cuales han producido ya un fuerte impacto. Algunos ejemplos importantes y bien conocidos se encuentran en el campo de la biolixiviación [4, 7], la catálisis [8, 9] y la Ciencia de Materiales [10-12], a los que pueden agregarse el monitoreo biológico y diversos procesos de descontaminación y remediación del medio ambiente [13-15], así como la Medicina y la Farmacología [16-20]. Entre todas estas nuevas áreas de investigación directamente derivadas o vinculadas con la Química Bioinorgánica, la Química Inorgánica Medicinal comienza a ocupar, ciertamente, un lugar prominente [4, 21-25].

Actualmente ya está perfectamente reconocido que numerosos elementos metálicos resultan esenciales para el normal funcionamiento de los organismos y para la correcta actividad de sus procesos metabólicos y fisiológicos y, por lo tanto, los organismos han ido encontrado durante sus procesos evolutivos las formas más adecuadas para manejarlos. Dado que algunos metales esenciales, cuando sus niveles no están regulados adecuadamente, y se encuentran en exceso, llegan a ser tóxicos y que algunos otros elementos (no-esenciales) pueden ser tóxicos, hay que encontrar formas adecuadas de lograr su redistribución o eliminación. Por otra parte, cuando existe deficiencia de un elemento esencial, hay que hallar rutas para encarar su adecuada suplementación. Además, numerosos metales, tanto esenciales, como no esenciales, usualmente en forma de complejos, han demostrado poseer una interesante y efectiva actividad biológica y farmacológica. Estos son los tres aspectos esenciales en los que la Química Inorgánica Medicinal centra actualmente su actividad:

- a) La remoción de elementos tóxicos (procesos comúnmente denominados quelatoterapias [4, 26, 27]);
- b) La suplementación de elementos-traza esenciales [4, 28];
- c) La utilización de variado tipo de compuestos metálicos como fármacos.

El presente trabajo está centrado en este último aspecto, es decir en la utilización de fármacos basados en metales, para el tratamiento de diversas enfermedades y desórdenes.

En este contexto, se ha aseverado que la mayoría de los elementos del Sistema Periódico, incluyendo hasta el bismuto ($Z = 83$), son potencialmente adecuados para el diseño de nuevas drogas o de agentes de diagnóstico [21] y, por otra parte, la utilización de compuestos inorgánicos en Medicina se remonta a la Antigüedad [4].

Así, se dice que los antiguos egipcios utilizaban cobre para esterilizar el agua, mientras que la antigua Medicina china menciona ya 2500 años a.C. la utilización de diversos compuestos de oro. Por otro lado, durante el s. XVI el famoso médico y alquimista Paracelso (1493?-1541) utilizó y ensayó repetidamente una variedad de compuestos metálicos para el

tratamiento de diversas afecciones y fue también el primero en llamar la atención acerca de la importancia de encontrar una dosis correcta para cada elemento (“la dosis correcta diferencia un veneno de un remedio”) [29, 30].

Pero la utilización de compuestos metálicos con bases científicas ciertas parece arrancar recién en 1890 cuando Robert Koch (1843-1910) demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis, iniciando así la moderna utilización de compuestos de oro en Medicina, y pocos años después se demostró que diversos compuestos de este metal eran notablemente efectivos en el tratamiento de artritis reumatoideas.

Otra figura central en el inicio de la utilización científica de compuestos metálicos como fármacos es la de Paul Ehrlich (1854-1915), considerado como el padre de las modernas quimioterapias. Con el compuesto arsenical arsfenamina (*Salvarsán*) proveyó unos de los primeros tratamientos efectivos para la sífilis y asimismo introdujo las primeras ideas sobre la relación estructura/actividad y el concepto de índice quimioterapéutico, que fue base fundamental para el futuro desarrollo de nuevos fármacos.

Pero sin duda el descubrimiento reciente más importante y que puso en marcha definitivamente, y en forma explosiva, a la Química Inorgánica Medicinal fue el hallazgo de la actividad antitumoral del complejo *cis*-diclorodiamino-platino(II) por Barnett Rosenberg (1926) en 1969.

1. Metalofármacos con actividad antitumoral

1.1. Complejos de platino

Como en muchos otros casos que registra la Historia de la Ciencia, el descubrimiento de la actividad antitumoral de ciertos amino-complejos del platino fue, en cierto modo, fortuita.

En una serie de experiencias, diseñadas para analizar el efecto de campos eléctricos oscilatorios sobre el crecimiento bacteriano, Rosenberg y colaboradores [31] suspendieron un cultivo de *Escherichia coli* en una solución de NH_4Cl entre dos electrodos de platino y comprobaron que este proceso inhibía la división celular pero que el crecimiento celular continuaba, generando largos filamentos [31-33].

Una larga serie de experiencias de control mostró que la corriente eléctrica no era la responsable de este crecimiento filamentososo y que el mismo estaba asociado a la presencia de bajísimas concentraciones de platino generadas por disolución del material de electrodo. La especie formada fue identificada como $(NH_4)_2[PtCl_6]$. Ensayos con soluciones de este compuesto, sintetizado en el laboratorio, mostraron poseer solamente acción bacteriostática. Sin embargo, se detectó que soluciones envejecidas durante algunos días producían nuevamente el crecimiento filamentososo de los cultivos bacterianos.

Se estableció que en las soluciones envejecidas tiene lugar una compleja serie de transformaciones de tipo fotoquímico que finalmente terminan generando la especie *cis*- $[PtCl_4(NH_3)_2]$, que se manifestó como un potente inhibidor de la división celular. Estudios realizados con ambos isómeros geométricos (*cis* y *trans*), sintetizados por rutas convencionales, demostraron que sólo el isómero *cis* poseía actividad biológica. El análisis de los complejos similares de Pt(II) (*cis* y *trans* $[PtCl_2(NH_3)_2]$) demostró que también en este caso, sólo el isómero *cis* presentaba actividad [32, 33]. La propiedad de estos isómeros *cis* de inhibir la división pero no el crecimiento celular, sugirió que estos complejos podrían tener propiedades antitumorales.

Las investigaciones siguientes mostraron rápidamente que el complejo de platino más potente y con el mayor espectro de actividad en experiencias con animales era el *cis*-diclorodiaminoplatino(II) (Fig. 1), lo que llevó a la publicación de una primera nota sobre la potente actividad antitumoral del mismo durante 1969 [34] la que, de alguna manera, marca el inicio de esta nueva etapa de la Química Inorgánica Medicinal.

El *cis*-diclorodiaminoplatino(II), corrientemente llamado *cis*-platino, demostró una particular eficacia en el tratamiento de cánceres de testículo y ovario y su utilización produjo un cambio sustancial en los porcentajes de supervivencia en los afectados por estos tipos de cáncer, llegándose actualmente a un 80-90% de enfermos que logran sobrevivir a estos tumores. Estos éxitos han transformado al *cis*-platino en una de las tres drogas antitumorales más utilizadas a nivel mundial [35]. Asimismo, ha demostrado su utilidad en el tratamiento de cánceres de cuello, vejiga, pulmón y cabeza [4, 33, 35].

No obstante estos éxitos, la droga presenta una serie de inconvenientes, generando una serie de efectos colaterales indeseables, incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y desórdenes gástricos. Estos efectos tóxicos colaterales limitan fuertemente las dosis que pueden emplearse. Para minimizar los efectos nefrotóxicos se suele recurrir a técnicas de prehidratación o infusión, acompañadas por el uso de diuréticos.

Luego de los primeros éxitos prácticos logrados con la utilización del *cis*-platino, la búsqueda de nuevas drogas antitumorales basadas en platino se orientó rápidamente hacia los siguientes aspectos: a) minimización de los efectos tóxicos colaterales, b) mayor solubilidad en agua, de forma de permitir la administración oral, que no resulta posible con el *cis*-platino debido a su muy baja solubilidad, c) mayor actividad y ampliación del espectro de acción. Esto ha dado origen a la que suele denominarse “segunda generación” de complejos antitumorales basados en platino, de los cuales unas dos docenas han entrado ya en ensayos clínicos [35]. Sin embargo de todos ellos, sólo el 1,1-ciclobutanodicarboxilatodiamino platino(II) (“Carboplatino”) (Fig. 2) ha alcanzado aprobación a nivel mundial y está siendo utilizado rutinariamente en la práctica clínica. Es menos tóxico que el *cis*-platino, pero lamentablemente sólo muestra actividad frente a los mismos tumores que éste y también debe ser administrado en forma intravenosa.

En años recientes los otros dos complejos de platino que se muestran en la Fig. 3, han recibido aprobación limitada en algunos países. Se trata del (L-diaminociclohexano)oxalatoplatino(II) cánceres colorectales en Francia y otros países europeos, y el *cis*-diaminoglicolato-O,O'-platino(II) (“Nedaplatino”), aprobado en Japón [16, 35].

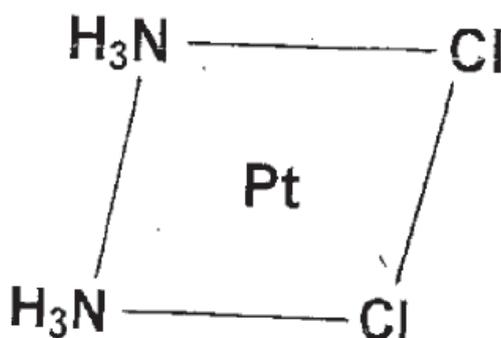


Fig. 1. Estructura del *cis*-diclorodiaminoplatino(II).

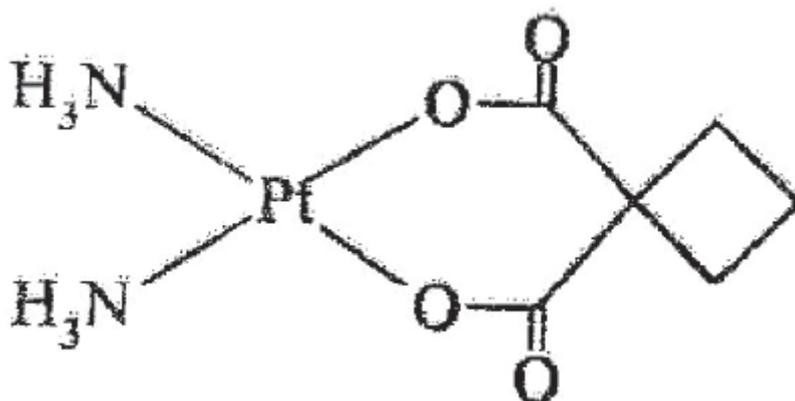


Fig. 2. Estructura del “Carboplatino”. (“Oxaliplatin”), aprobado para el tratamiento de

Más recientemente se ha generado un cierto interés en la posible utilización de complejos de Pt(IV), que al poseer un centro metálico más inerte podrían ayudar a minimizar aún mejor, los efectos tóxicos. Entre éstos, los dos más promisorios son los llamados “Tetraplatino” y JM-216, cuyas estructuras se muestran en la Fig. 4.

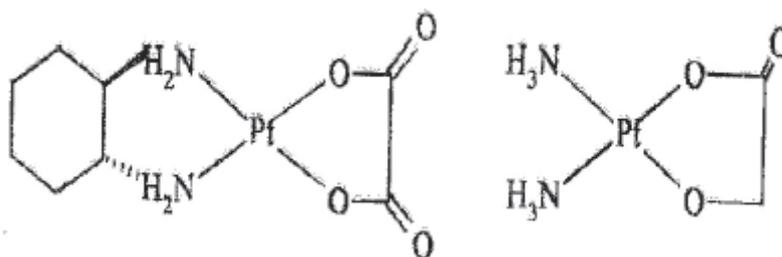
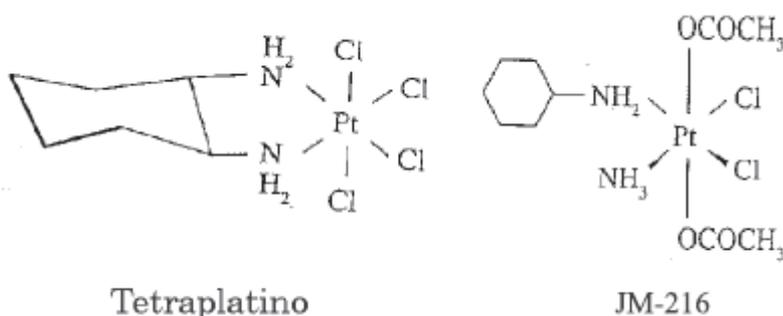


Fig. 3. Estructuras del “Oxaliplatin” (izq.) y “Nedaplatin” (der.)



Tetraplatino

JM-216

Fig. 4. Estructuras del “Tetraplatino” y del JM-216.

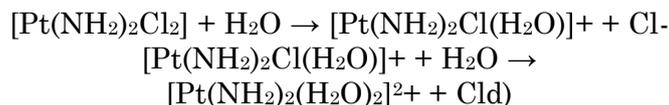
Mucho se ha discutido sobre los posibles mecanismos de acción de éstos fármacos (ver p. ej. [16, 33, 36]). En base a la información existente el mecanismo primario puede ser planteado de la siguiente manera:

a) El *cis*-[Pt(NH₂)₂Cl₂] puede ser transportado sin inconvenientes a través del plasma, ya que la elevada concentración de cloruro que existe en el mismo, reprimirá una eventual labilización de los dos cloro-ligandos del complejo.

b) En cambio, una vez dentro de la célula, donde la concentración de cloruro es mucho menor (del orden de 1/30 de la existente fuera de ella), estos dos ligandos pueden ser reemplazados

con facilidad por nucleófilos tales como el H₂O, el -NH₂ o el S₂⁻. Es decir la sustitución de los dos cloro-ligandos sólo ocurrirá a baja concentración de cloruro, en la zona donde la droga puede comenzar a actuar.

c) En esta sustitución puede darse un reemplazo directo de los cloruros por el o los ligandos que aportan las bases del ADN o bien, previamente, puede ocurrir una serie más compleja de reacciones del tipo:



d) Si se admite esta situación sería el acuo-complejo la especie activa que interactuaría con sitios del ADN, interacción que produce el desplazamiento del agua por otro ligando.

e) Para esta interacción existen varias posibilidades y varios sitios de coordinación posibles: los átomos de oxígeno de los grupos (poli) fosfato cargados negativamente, y/o los átomos de N y O de las bases nucleicas. En la Fig. 5 se muestran algunas posibilidades de interacción del cis-platino con la doble hélice del ADN.

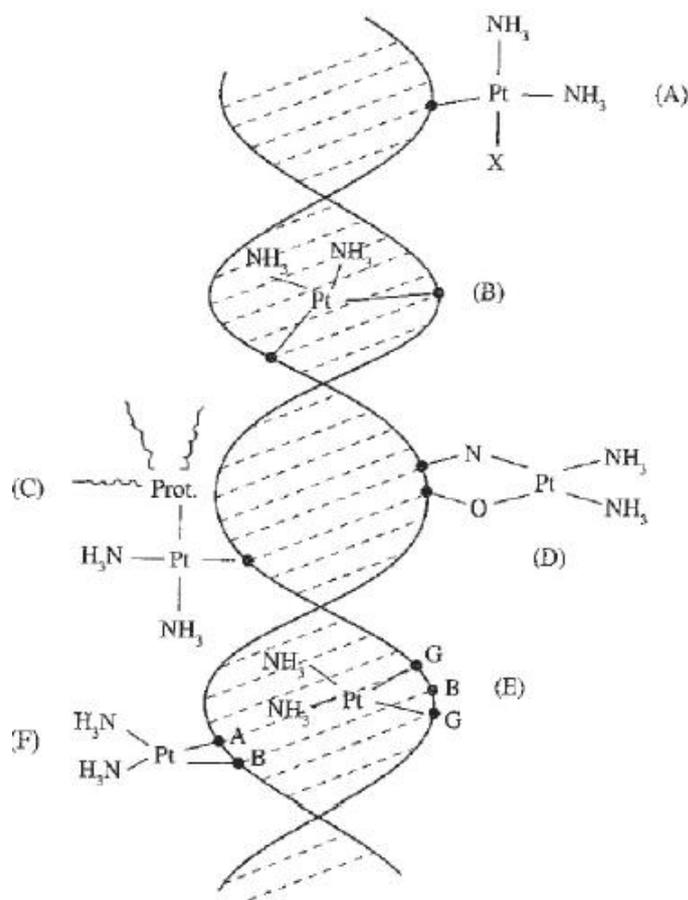


Fig. 5. Representación esquemática de la interacción del cis-platino con el ADN: unión monofuncional (A); unión entre cadenas (B); unión ADN/ proteína (C); unión a N7 y O6 de una guanina (D); unión a N7 de dos guaninas separadas por una tercera base (E); unión a dos bases diferentes (F) (adaptado de [4]).

1.2. Complejos de otros metales de transición

El descubrimiento de la fuerte actividad antitumoral del cis-platino y los éxitos obtenidos con la aplicación de este complejo generaron una explosiva actividad de investigación en la búsqueda de nuevos metalofármacos, y así en menos de diez años el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU de NA llegó a acumular datos sobre más de 11.000 compuestos derivados de 55 metales diferentes [37]. Treinta y cinco de estos elementos presentaron al menos un complejo con actividad antitumoral y en diez de ellos se encontró actividad en más del 10% de los compuestos ensayados [37]. Estos diez elementos se presentan en la Fig. 6.

				Al
				6/77
V				Ga
11/62				16/41
	Ru	Rh		Sn
	20/100	20/20		170/1484
Ta		Pt	Au	Pb
2/14		212/1100	15/95	54/278

Fig. 6. Los diez elementos que presentan mayor número de complejos con actividad antitumoral; X/Y = número de complejos activos/número de complejos ensayados (adaptado de [37]).

Entre los metales de transición más pesados, los más estudiados han sido los complejos de paladio, rutenio, rodio y oro. El paladio es el metal de la segunda serie de transición equivalente al platino y tiene, al igual que éste, la posibilidad de generar una amplia gama de complejos cuadrado planares de configuración electrónica d8. Así, muchos de los complejos bien caracterizados de Pt(II) tienen también sus análogos de Pd(II), aunque la mayoría de ellos presentan escasa o nula actividad biológica. Esto se debe, fundamentalmente, al hecho de que los complejos de Pd(II) son muchos más lábiles que los del Pt(II) [38].

Los estudios en torno a la actividad antitumoral de complejos de rodio tuvieron su origen en la observación de la fuerte actividad antibacteriana de un gran número de complejos de Rh(III) del tipo *trans*-[RhX₂L₄]Y (L = piridina o piridinas sustituidas o dos donores bidentados de N y X = Cl⁻). Con muchos de estos complejos fue posible observar crecimiento filamentosos a dosis subletales, lo que indica interferencia en el proceso de división celular. No obstante, estos complejos no mostraron actividad antitumoral. A partir de estos primeros ensayos se sintetizaron posteriormente diversos complejos octaédricos de Rh(III) con aminoligandos y grupos *cis*-lábiles, tales como *cis*-[Rh(en)₂Cl₂]NO₃, *trans*-[Rh(en)₂Cl₂]NO₃, *trans*-[Rh(NH₃)₃Cl₂(H₂O)]NO₃, *mer*-[Rh(NH₃)₃(NO₃)₃] y *mer*-[Rh(NH₃)₃Cl₃]. Este último (Fig. 7) ha mostrado interesante actividad frente a diversos tumores experimentales y ha sido uno de los complejos metálicos no-platinicos más investigados. Sin embargo, su actividad es inferior a la de la mayoría de los complejos conocidos de platino [38].

Los complejos de rutenio muestran varios aspectos peculiares y sumamente interesantes. En primer lugar, parecen ser más activos frente a las metástasis que frente a los propios tumores primarios [16]. Estos complejos han sido ensayados en forma continuada durante las últimas dos décadas y la gran cantidad de información obtenida ha permitido visualizar algunos aspectos esenciales ligados a los mismos. En primer lugar, esos complejos parecen actuar a través de un mecanismo que se ha denominado genéricamente “activación

por reducción”; es decir, los complejos de Ru(III) se mueven y son transportados libremente por el organismo y al llegar a las células cancerígenas son reducidos a Ru(II), generando una elevada concentración de la especie biológicamente activa en el sitio de acción. Por otra parte, hay crecientes evidencias de que el transporte hacia las células tumorales ocurre a través de la transferrina y, finalmente, el mecanismo de interacción de las especies de Ru(II) con el ADN es diferente al que ocurre con los complejos de Pt(II) [39].

Entre los complejos más interesantes hasta ahora estudiados debemos mencionar los complejos de imidazol que se muestran en la Fig. 8 y que han mostrado un amplio espectro de actividad frente a diversos tumores experimentales. El primero de ellos es particularmente eficiente en el tratamiento de cánceres colorectales [39, 40] y el segundo, conteniendo una molécula de dimetilsulfóxido (DMSO) coordinada por el átomo de azufre, se ha mostrado como particularmente efectivo en la minimización del crecimiento de micro-metástasis, a veces difíciles de detectar, luego de cirugías o radioterapias [40].

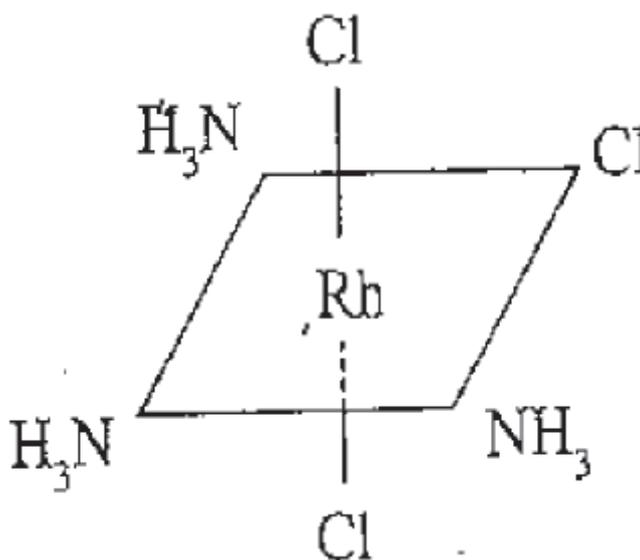


Fig. 7. Estructura del *mer*-[RhIII(NH₃)₃Cl₃].

La actividad antitumoral del dicloruro de titanoceno fue reconocida inicialmente en 1979 y posteriormente también se ha reportado la actividad de varios otros metalocenos [16, 41]. Entre ellos, las especies con Ti y V (Fig. 9) son neutras mientras que algunas otras, conteniendo Mo, Nb y Re son catiónicas [41].

Otro complejo muy interesante de Ti(IV) que ha llamado la atención en años recientes es el llamado budotitano (*cis*-dietoxibis(1-fenilbutano-1,3-dionato)titanio(IV)) [42, 43], cuya estructura se muestra en la Fig. 10, y que fue el primer complejo metálico no-platínico en ser ensayado clínicamente. Este complejo ha mostrado una interesante actividad antitumoral y en particular una notable actividad en el tratamiento de cánceres de colon [16, 42, 43].

Otros metales de transición de los que se han obtenido complejos con variable grado de actividad antitumoral son el cobre, el vanadio y el oro. A este último nos referiremos en la **Secc. 2.** de este artículo. En el caso del Cu(II), el complejo bis(3,5-diisopropilsalicilato)cobre(II) es uno de los que más interesante actividad biológica ha demostrado ya que aparte de

bloquear diverso tipo de cánceres también tiene una fuerte actividad anticonvulsiva y posee propiedades antiinflamatorias y antiulcerosas [44, 45]. También algunos complejos de Cu(II) con tiosemicarbazonas han mostrado actividad antitumoral [44, 46]. En el caso del vanadio, aparte del ya mencionado dicloruro de vanadoceno, se ha encontrado que diversos peroxocomplejos de este metal presentan una interesante actividad antitumoral [47, 48] y se ha sugerido que sería muy valioso profundizar los estudios en torno a estos sistemas, ante todo porque se supone que su mecanismo de acción es marcadamente diferente al de otros metalofármacos antitumorales, habiéndose sugerido que el mismo ocurre a través de la formación de radicales libres y la consecuente actividad de los mismos [48, 49].

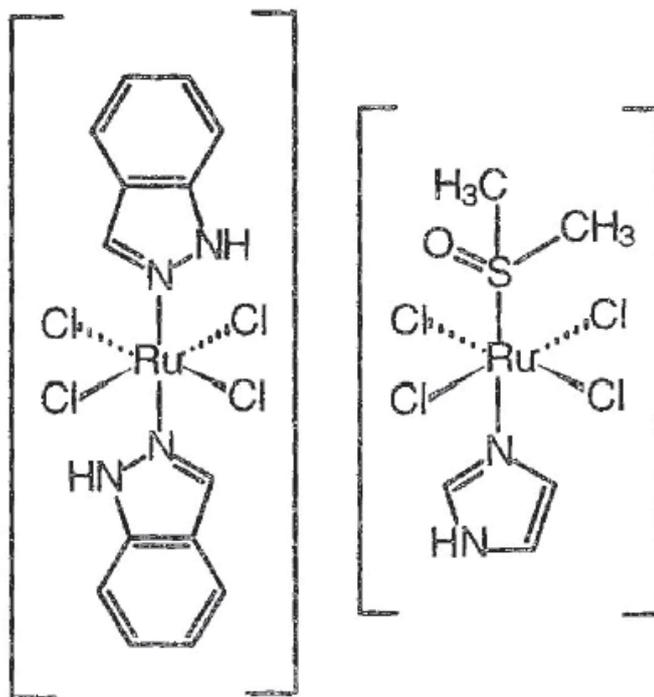


Fig. 8. Estructura del *trans*-[Ru(imidazol)2Cl4]- (izq.) y del *trans*-[Ru(DMSO)(imidazol)Cl4]- (der.).

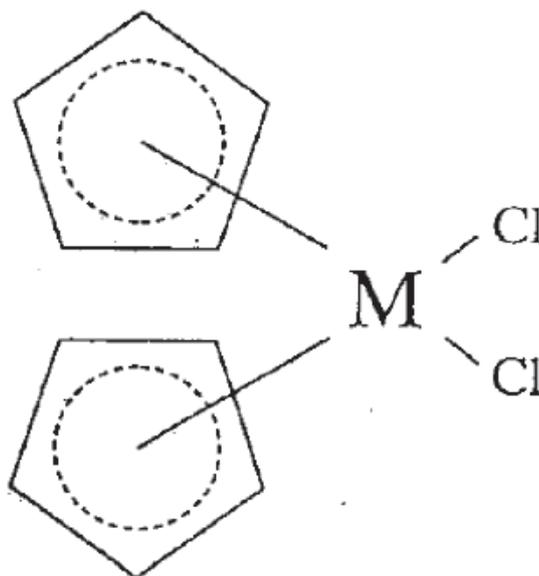


Fig. 9. Estructura de los dicloruros de metalloceno neutros (M = Ti, V).

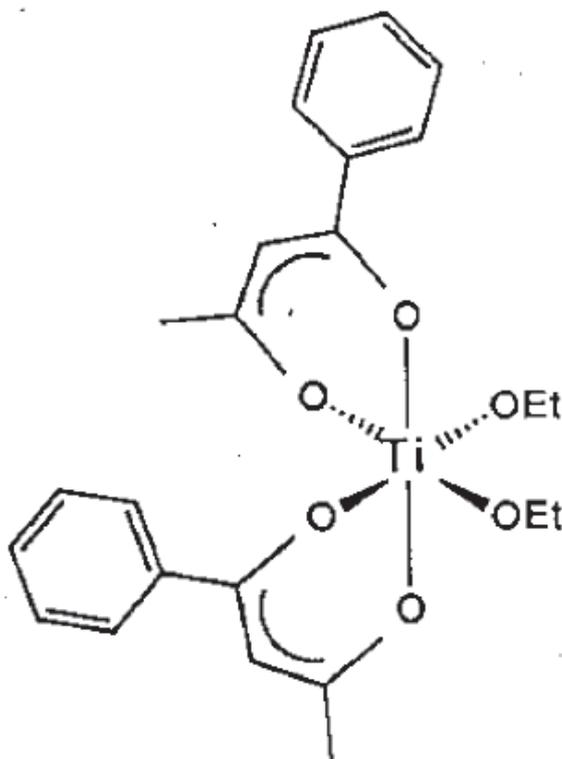


Fig. 10. Estructura del budotitano.

1.3. Complejos de elementos representativos

Entre los complejos derivados de elementos representativos del sistema periódico, los derivados del Ga(III) han resultado particularmente atractivos. Algunas sales simples de este elemento, como el nitrato o el cloruro se venían ensayando desde hace bastante tiempo, mostrando una moderada actividad frente a tumores localizados en tejidos blandos [40, 50, 51]. Actualmente el nitrato de galio ha quedado aprobado solamente para el tratamiento de hipercalcemias derivadas de cuadros tumorales [51, 52].

Desde el punto de vista químico el mayor impedimento para lograr una buena absorción intestinal del Ga(III) es su tendencia a la hidrólisis y por este motivo se inició la búsqueda de complejantes adecuados para estabilizar al catión y, simultáneamente facilitar la permeación de membranas. Esto llevó a la preparación y caracterización de diversos complejos de coordinación del galio. Dos de ellos, el *tris*(8-hidroxiquinolinato)galio(III), corrientemente denominado KP 46, y el *tris*(maltolato)galio(III), cuyas estructuras se muestran en la Fig. 11, ya han entrado en la etapa de evaluación clínica [50-53]. Ambos complejos mostraron una elevada biodisponibilidad en modelos animales, cuando se los administra oralmente y presentan *in vitro* una actividad antitumoral muy superior a la de las sales simples de Ga(III). En la fase I de estudios clínicos estos complejos mostraron muy baja toxicidad y el KP 46 muestra una cierta actividad en el caso de carcinomas renales. Este tipo de carcinomas generalmente son fuertemente quimio-resistentes, lo que hacen sumamente atractivo a este complejo para el eventual tratamiento de este tipo de cánceres [51, 52].

Como puede verse de la Fig. 6 ha habido también una gran actividad en torno a compuestos de estaño y plomo. Los estudios incluyeron desde sales simples a compuestos organometálicos de diverso grado de complejidad o aductos moleculares del tipo $[R_2SnX_2L]$ con R = metilo, etilo, n-propilo, etc., X = ion haluro o SCN⁻ y L = donador de O ó N, como por

ejemplo $[\text{Et}_2\text{SnCl}_2(\text{oPhen})]$ [38]. Sin embargo, y a pesar de la enorme cantidad de compuestos de estos dos elementos que han sido preparados y ensayados, su impacto ha sido relativamente escaso y gradualmente han ido perdiendo interés [54, 55].

Un comentario especial merecen aquí diversos estudios realizados con compuestos de germanio. Uno de estos compuestos en especial, el llamado spirogermanio, sigue manteniendo un cierto interés. Desde el punto de vista químico este compuesto (8,8-dietil-2-[3-(N-dimetilamino)-propil]-2-aza-8-germaspiro[4,5]decano), es una clase de azaspirano conteniendo un átomo de N unido a un grupo sustituyente propil-dimetilamino, como se muestra en la Fig. 12. Estudios preliminares de laboratorio, *in vitro* e *in vivo*, así como una serie de estudios toxicológicos sugirieron rápidamente que este compuesto podría ser muy útil como agente antitumoral y de esta manera el spirogermanio se transformó en el primer compuesto organo-germánico en entrar en la etapa de experimentación clínica [55, 56]. Los ensayos clínicos en la fase I mostraron, en general, una buena tolerancia a la droga, con baja o moderada toxicidad. En la fase II de ensayos clínicos se investigó una amplia variedad de tumores (carcinoma de ovario, carcinomas renales y colorectales, cánceres de mama y diferentes tipos de linfomas y melanomas) [55-57]. En general estos estudios mostraron una baja o modesta actividad antitumoral acompañada, a veces, con signos de toxicidad. Independientemente de estos resultados, el hecho de que la droga es bien tolerada y no presenta síntomas de mielotoxicidad y toxicidad renal sugieren que el spirogermanio debería seguir siendo investigado, bien como droga única o tal vez en combinación con otros agentes quimio-terapéuticos [55]. Otros estudios complementarios con esta droga han demostrado que también posee una cierta actividad antimalárica y anti-artrítica [56].

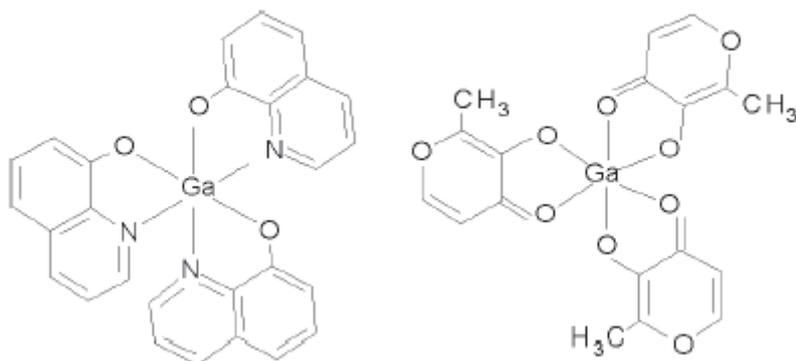


Fig. 11. Estructuras del *tris* (8-hidroxiquinolinato) galio(III) (izq.) y del *tris* (maltolato) galio(III) (der.). Fig. 12. Estructura del spirogermanio.

2. Metalofármacos con actividad antiartrítica

Como consecuencia de los trabajos de Koch con compuestos de oro para el tratamiento de la tuberculosis, estos complejos fueron ensayados también para el tratamiento de otras afecciones demostrándose muy rápidamente que algunas de ellos resultaban muy eficientes para el tratamiento de cuadros de artritis reumatoideas. Las farmacoterapias basadas en compuestos de oro reciben habitualmente el nombre de *crisoterapias* y alcanzaron una espectacular difusión a partir de la década 1925-35 [58].

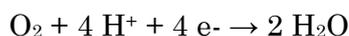
La mayoría de las drogas utilizadas inicialmente eran tio-complejos de Au(I), algunos de los cuales se muestran en la Fig. 13. Estos complejos tienen todos una relación Au(I) : ligando próxima a 1:1 y son poliméricos, generando estructuras en forma de cadenas o

anillos, puenteadas por uniones -S-Au-S- lineales [16]. A estos compuestos debemos agregar también el sulfuro de oro(I) coloidal, comercializado con el nombre de *Sulfuro de Aurol* y la sal sódica del complejo bis-tiosulfatoaurato(I), $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$, conocida como *Sanacrisina* o *Aurotion* [58]. Estas drogas son muy efectivas para el tratamiento de cuadros de artritis, sobre todo para casos muy agudos pero tienen la gran desventaja de que tienen que ser aplicadas por vía intramuscular en forma de suspensiones oleosas lo que las hace dolorosas y además dificulta el control de posibles efectos tóxicos colaterales. Estos fueron los motivos que indujeron a la búsqueda de nuevos fármacos de este tipo que pudieran ser administrados oralmente. Los complejos de Au(I) derivados de fosfinas parecieron una opción razonable, ya que son compuestos muy estables, fáciles de sintetizar y habitualmente solubles en agua. Entre todos los compuestos de este tipo que se han sintetizado y ensayado surgió un complejo nuevo particularmente activo e interesante. Se trata del 2,3,4,6-tetraacetato de 1-tio- β -D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I), conocido comúnmente como *Auranofina* o *Ridaura* (Fig. 14) que pertenece a una clase de compuestos que son alquifosfinas de Au(I) derivadas de glucopiranosidos.

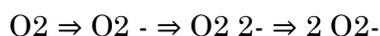
La *Auranofina* ha sido ya ensayada ampliamente y ha mostrado ser altamente efectiva por administración oral y la concentración de oro determinada en suero luego de su aplicación indica una muy buena y efectiva absorción de la droga [58-60]. Este complejo ha demostrado también poseer una elevada citotoxicidad frente a diversas células tumorales en cultivo [16, 61]. Por otra parte, muchas veces se ha tratado de aprovechar la analogía entre Pt(II) y Au(III), ambos de configuración electrónica d^8 , y con facilidad para generar especies cuadrado-planares, pero en el caso del oro hasta ahora no han sido reportados complejos con actividad antitumoral importante. Aparte de los complejos de oro, el otro metal cuyos complejos tienen una reconocida actividad antiinflamatoria y antiartítica es el cobre. Así, una gran cantidad de compuestos de este metal han sido preparados y evaluados en años recientes [44, 62]. Entre los más estudiados podemos mencionar el acetato, antranilato y salicilato de Cu(II), así como también los complejos de Cu(II) derivados de la aspirina, el ácido 3,5-diisopropilsalicílico y de diversos aminoácidos. Por otra parte, en la década 1940-50 se utilizaron con bastante éxito compuestos de cobre comercializados bajo los nombres de *Cupralene* (3-(N-alilcuprotiocarbamido)benzoato sódico), *Alcuprin* ((3-(N-alilcuprotiocarbamido) benzoato sódico) y *Dicuprene* (sal de dietilamonio de la bis(8-hidroxiquinolina-5,7 disulfonato) cuprato), así como el *Permalón*, una mezcla de cobre-salicilato de estructura desconocida. Pero el uso de estas drogas se ha ido dejando de lado en los últimos años [44].

3. Metalofármacos con actividad tipo SOD

Durante la utilización del O_2 por parte de los seres vivos, el oxígeno tiende a reducirse a agua, mediante un proceso redox que involucra la utilización de cuatro electrones:



Sin embargo, muchas veces esta reducción resulta incompleta, generándose entonces iones superóxido o agua oxigenada:



Dado que estas especies intermedias son sumamente reactivas y tóxicas, los organismos han diseñado sistemas enzimáticos capaces de eliminarlas [4]. La destrucción del agua oxigenada involucra habitualmente a las catalasas o peroxidasas, mientras que para la degradación del superóxido se utiliza habitualmente las superóxido-dismutasas (SOD).

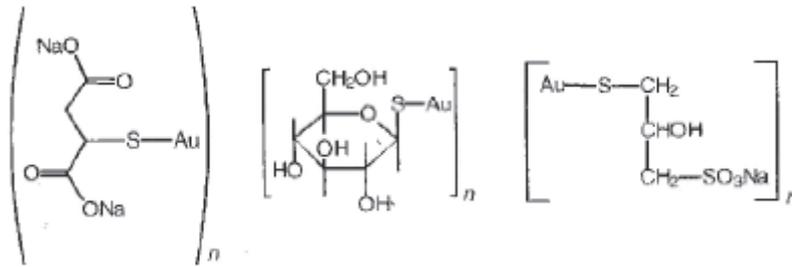


Fig. 13. Estructura de algunos de los complejos de Au(I) utilizados en las crisoterapias. De izquierda a derecha: aurotiomalato de sodio (*Miocrisina*), aurotioglucosa (*Solganol*), sal sódica del sulfonato de aurotiopropanol (*Alocrisina*).

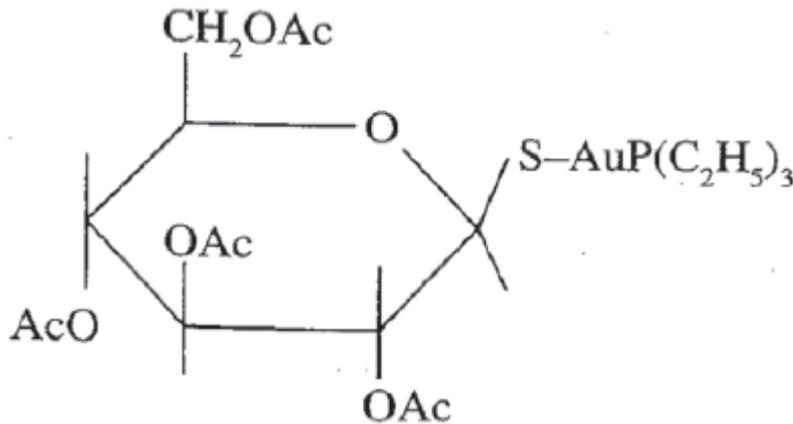


Fig. 14. Estructura de la *Auranofina*.

La SOD dependiente de Cu/Zn se encuentra en el citoplasma, mientras que una SOD dependiente de Mn se localiza habitualmente en las mitocondrias [4, 16, 63]. Sin embargo, la posibilidad utilizar directamente SOD con fines terapéuticos se ve muy limitada por su muy corta vida-media plasmática y su incapacidad para atravesar membranas [16]. Esta es la razón por la cual el diseño de complejos pequeños con actividad tipo SOD ha adquirido un importante interés farmacológico [16, 63, 64].

En años recientes se han sintetizado algunos complejos de manganeso y de hierro cuya actividad SOD aparece como muy promisorio. Entre ellos, varios complejos de Mn(II) o Mn(III) con ligandos porfirínicos o macrocíclicos [16, 63]. Entre todos ellos el complejo MnII-dicloro-(1,4,7,10,13-pentaazaciclopentadecano)([15] anaN5) (Fig. 15) aparece como particularmente atractivo habiendo demostrado un amplio potencial de posibilidades frente a la acumulación de superóxido, generado en diversas condiciones de estrés oxidativo, en sistemas experimentales basados en modelos animales relacionados a desórdenes que aparecen en seres humanos [16, 63].

4. Metalofármacos con actividad insulino-mimética

Es conocido el hecho de que la diabetes es una de las enfermedades más ampliamente difundidas en todo el mundo. La misma se caracteriza por una falta relativa o absoluta de insulina y/o algún tipo de resistencia a la misma. En estos casos se ve impedida la incorporación de glucosa a los tejidos periféricos, tales como músculo esquelético y tejido adiposo, ya que se trata de un proceso insulino-dependiente. También la tolerancia a la glucosa, definida en términos de la respuesta a una dosis de glucosa administrada oralmente [65], aparece usualmente deteriorada. Generalmente, la diabetes mellitus en humanos puede

ser categorizada como de tipo I o de tipo II. El tipo I es insulino-dependiente, mientras que el tipo II (que dispone de insulina pero los tejidos periféricos son resistentes a su acción) se clasifica como no dependiente de insulina [48]. De todas formas, ambos tipos requieren administración exógena de insulina.

Como ocurre con muchas otras proteínas, la insulina no queda intacta cuando se la absorbe oralmente, de manera que se debe administrar parenteralmente. De allí deriva, indudablemente, el interés que han despertado los compuestos insulino-miméticos de vanadio, que al poder ser administrados oralmente vendrían a generar un avance fundamental y significativo respecto a las terapias actualmente disponibles.

En este contexto, es interesante de mencionar que ya a fines del siglo XIX se descubrió que el vanadato de sodio mejoraba los cuadros diabéticos en humanos [66, 67], pero recién durante los últimos treinta años quedó claramente establecido que diferentes especies de vanadio(V) y vanadio(IV) o compuestos de coordinación de los mismos presentan actividad insulino-mimética o antidiabética, tanto *in vitro* como *in vivo* [67, 68].

En las primeras experiencias realizadas con ratas en las que se inducía diabetes por administración de estreptozotocina (STZ) así como con otras espontáneamente diabéticas, demostraron una buena respuesta a tratamientos orales con soluciones acuosas de sulfato de vanadilo (IV) o de vanadatos (V). Estos estudios mostraron también que si bien, en algunos casos, no se obtenía la remisión total del cuadro, se aumentaba marcadamente la tolerancia a la glucosa y se disminuían los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma [48, 66-68].

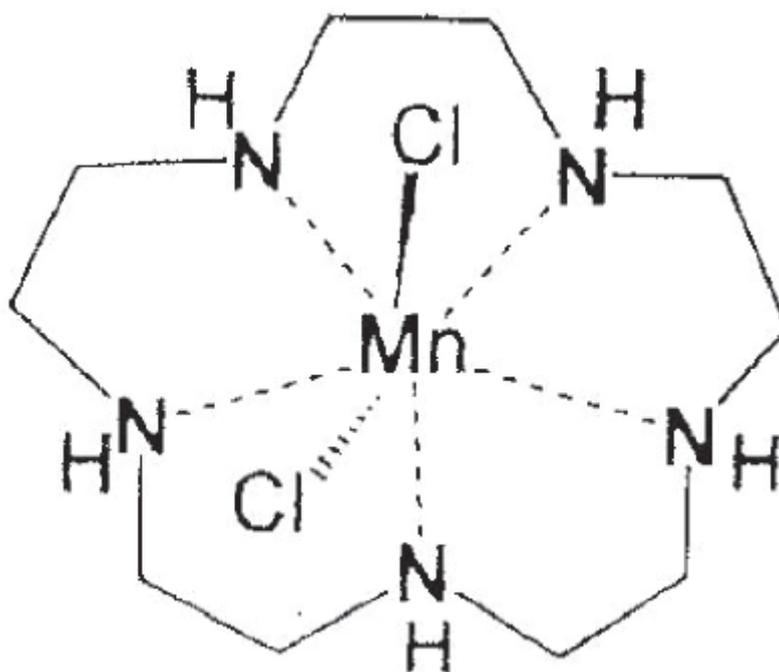


Fig. 15. Estructura del $Mn^{II}([15]anaN\ 5)Cl_2$.

Estos primeros éxitos llevaron a la búsqueda y al diseño de nuevos compuestos que tuvieran otro tipo de ventajas y que, eventualmente pudieran utilizarse en el tratamiento de cuadros diabéticos humanos. Se apuntó, ante todo, a sistemas que mostraran buena lipofilicidad y/o absorción lenta por difusión pasiva. Inicialmente se estudiaron diversos peroxovanadatos, los que fueron rápidamente reemplazados por diferentes quelantes orgánicos como derivados de la picolina, la cisteína, polialcoholes, semicarbazonas, etc. [48, 66-69]. Entre

todos ellos surgió bien pronto el *bis*(maltolato)oxovanadio(IV) (Fig. 16) como un sistema particularmente atractivo y efectivo. Este complejo resultó ser unas tres veces más efectivo que el que el sulfato de vanadilo (IV), normalizando rápidamente los niveles de glucosa en todos los modelos animales de diabetes ensayados y también el metabolismo lipídico y presenta bajos niveles de toxicidad pudiendo ser administrado oralmente con el agua. [67, 68].

Un análogo de este complejo, el *bis* (etilmaltolato) oxovanadio(IV), ya ha superado exitosamente los primeros ensayos clínicos en humanos (Fase I y Fase IIa), mostrando resultados sumamente promisorios [67, 68, 70] y abriendo interesantes perspectivas para la futura utilización de este tipo de complejos en la práctica médica.

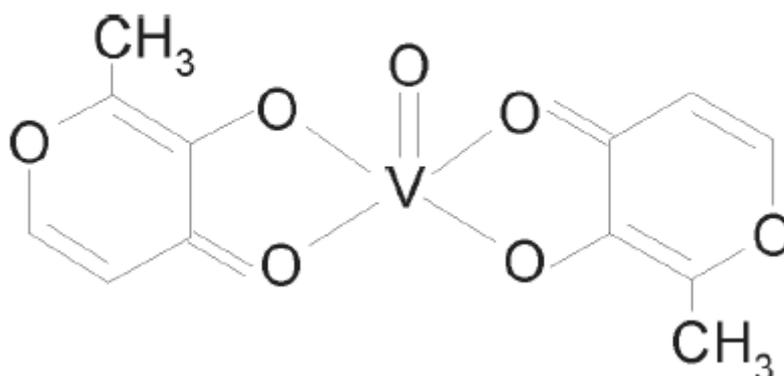


Fig. 16. Estructura del *bis* (maltolato) oxovanadio (IV).

En otro orden de cosas, resulta interesante de mencionar que en 1980 se reportó que el Zn(II) también presenta algún tipo de actividad insulino-mimética [71]. Esto llevó, posteriormente, a una intensa investigación de complejos de este metal, fundamentalmente en Japón, y varios de ellos mostraron poseer una buena biodisponibilidad, baja toxicidad y una buena actividad en la normalización de niveles de glucosa en animales experimentales [66, 72], lo que también abre algunas perspectivas de interés para los complejos de este elemento.

En el contexto que estamos discutiendo en esta sección también debemos mencionar que reiteradamente se ha planteado la hipótesis de que también el cromo podría participar en la potenciación de la acción de la insulina y en la normalización de los niveles de glucosa, en forma de uno o más complejos de Cr(III) denominados genéricamente “factor de tolerancia a la glucosa” [4, 73, 74]. Diversos han sido los complejos de Cr(III) ensayados para simular la actividad y acción de este factor, entre otros complejos con ácido nicotínico y los amino ácidos glicina, cisteína y ácido glutámico (los constituyentes del importante tripéptido glutatión) [28, 74]. Sin embargo, el complejo *tris*(2-carboxipiridina)cromo(III), usualmente llamado picolinato de cromo (Fig. 17) se ha constituido en la actualidad en el agente terapéutico conteniendo cromo más ampliamente comercializado y utilizado a nivel mundial. Se lo está utilizando como suplemento dietario en tratamientos de obesidad, para el mejoramiento de la calidad muscular y en los tratamientos de diabetes mellitus de tipo II [75]. Aunque en años recientes se ha comenzado a llamar la atención en torno a algunos efectos adversos, aparentemente relacionados a la utilización de dosis elevadas del mismo [28], este compuesto sigue siendo uno de los metalofármacos más difundidos y comercializados.

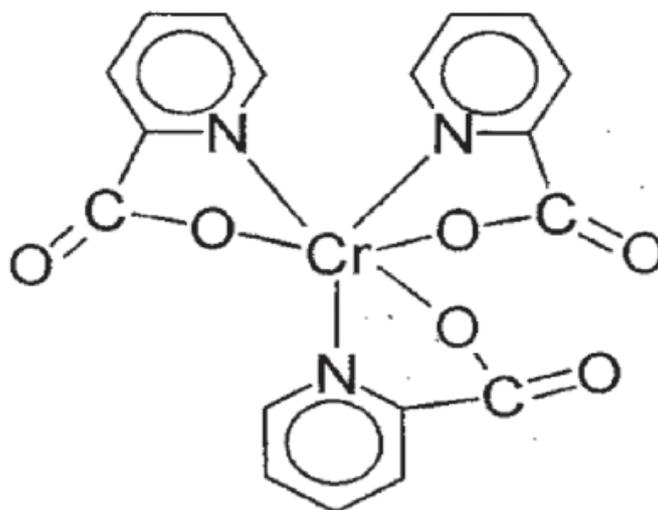


Fig. 17. Estructura del *tris* (picolinato) cromo (III).

5. Metalofármacos antibacterianos, antivirales y antiparasitarios

Sin lugar a dudas, uno de los logros más valiosos e importantes de la quimioterapia es la de haber logrado la eliminación prácticamente total, de enfermedades bacterianas fatales, tales como las neumonías, la tuberculosis y las infecciones originadas en procesos post-operatorios.

Esto se ha logrado, fundamentalmente, luego del descubrimiento y aplicación de las sulfonamidas, las penicilinas y las tetraciclinas. Pero no debe olvidarse, también en este contexto, los fármacos puramente inorgánicos. Históricamente, el uso de estas drogas se inicia con los intentos de emplear sales de mercurio como antibacterianos (Koch, 1881) y la ya mencionada aplicación de complejos de Au(I), para el tratamiento de la tuberculosis (Koch, 1890), así como con la introducción del Salvarsan (Ehrlich, 1912) para el tratamiento de la sífilis. De todas formas, debe recordarse que en realidad la utilización de compuestos sencillos de mercurio se inicia mucho antes y los mismos aparecen mencionadas, por ejemplo, ya en escritos árabes del siglo X y también fueron utilizados en forma continuada durante toda la Edad Media, sin olvidar su utilización para el tratamiento de la sífilis, cuando esta enfermedad alcanzó proporciones epidémicas en la Europa del siglo XVI [4, 19].

Los mercuriales utilizados en la antigüedad incluyeron el cloruro, ioduro, sulfuro, cianuro óxido y sulfuro; a partir de 1919 se introdujo también el mercurocromo. Esta droga, junto con otro derivado similar, el mertiolate, constituyen dos buenos ejemplos de compuestos de mercurio con propiedades antisépticas suaves y que han alcanzado amplia y continuada difusión en el tratamiento de heridas e infecciones de la piel [4,19].

También algunos compuestos de plata han encontrado interesantes aplicaciones farmacológicas, comenzando por la introducción del nitrato de plata en 1884, para el tratamiento de las cegueras infantiles (*ophtalmia neonatorum*) que significó en su momento un gran avance médico a un problema extremadamente serio.

Dentro de la moderna farmacología inorgánica, el complejo de plata con la sulfadiazina (Fig. 18) ocupa un lugar prominente y muy particular. Se trata de un complejo polimérico, en el cual cada ion Ag(I) tiene un entorno aproximadamente tetraédrico, AgN_3O , originado en la interacción con tres moléculas de ligando y generando también enlaces Ag---Ag muy cortos y fuertes. Estas peculiaridades estructurales hacen que el complejo sea muy

insoluble, ocasionando una liberación extremadamente lenta de la Ag(I), lo que favorece su acción. El complejo se utiliza en forma de cremas para el tratamiento de heridas en el caso de quemaduras graves, en las cuales la infección por *Pseudomonas putida* puede ser fatal [4, 19].

En lo que hace a sistemas antivirales, existen aún muy pocos estudios sistemáticos en torno a la acción específica de complejos metálicos, aunque hay una buena cantidad de estudios con complejos metálicos derivados de la 1,10- fenantrolina, o de amino complejos de paladio y platino. Por otra parte, una cierta cantidad de agentes quelantes ha demostrado claramente poseer este tipo de actividad. Uno de los más interesantes parece ser la sal sódica del ácido fosfonoacético, y que aparece como un agente capaz de interferir exitosamente en la replicación del DNA viral [19].

Sin embargo, uno de los aspectos más novedosos e interesantes dentro de este campo ha sido el reconocimiento de la actividad antiviral de diversos polioxometalatos, tema al que nos referiremos más detenidamente en la próxima sección.

En años recientes ha surgido también un cierto interés en la posible aplicación de metalofármacos al tratamiento de algunas enfermedades tropicales graves como las tripanosomiasis, la malaria o la leishmaniasis que afectan a millones de personas, sobre todo en países subdesarrollados o en vías de desarrollo [19, 76, 77, 78]. Básicamente, la posible utilización de metalofármacos en este campo está basada en las siguientes estrategias [78, 79]:

- Inclusión de un centro metálico en una droga antiparasitaria de actividad reconocida para aumentar su actividad o mejorar sus mecanismos de acción.
- Utilización de compuestos antiparasitarios como agentes complejantes de metales, para superar mecanismos de resistencia.
- Formación de complejos metálicos con ligandos que poseen propiedades intercalantes en el ADN.
- Estudio de complejos metálicos con ligandos no-bioactivos para ensayarlos como posibles inhibidores o bloqueantes de enzimas específicas del parásito.

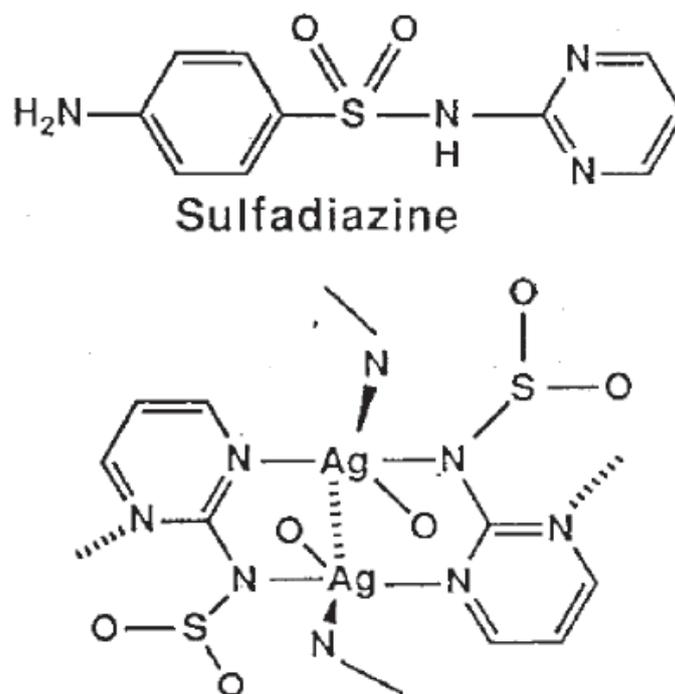


Fig. 18. Estructura de la sulfadiazina y de su complejo de Ag(I).

Debido al reconocimiento de algunas similitudes bioquímicas entre los tripanosomas y las células tumorales, en términos metabólicos y de ausencia de enzimas protectoras tales como catalasas y peroxidasas, los primeros estudios estuvieron centrados en la utilización de agentes antitumorales como tripanicidas, pasándose posteriormente a la utilización de complejos metálicos de algunos inhibidores de la biosíntesis de esteroides como el ketokonazol o el clotrimetazol. En particular, los complejos de rutenio de estos sistemas han dado algunos resultados sumamente interesantes y promisorios [76, 77].

En el caso de la malaria, la utilización quinina, cloroquina y otras drogas similares ha resultado ser exitosa en el control de esa enfermedad. No obstante, estas drogas han ido perdiendo efectividad debido a la resistencia desarrollada por los parásitos, la que es particularmente severa en Sudamérica y en algunas regiones del Sudeste asiático [76]. De esta manera la potenciación de algunas de estas drogas a través de la formación de complejos metálicos es otra área de gran interés actual. Y, en este contexto algunos complejos de rutenio, rodio y oro de la cloroquina ya han demostrado una muy buena actividad en diversos estudios *in vitro* [76, 77].

En el tratamiento de las leishmaniasis, habitualmente se vienen utilizando algunos compuestos antimoniales (que de por sí constituyen ejemplos clásicos de metalofármacos) pero que, de todas maneras, no son totalmente eficaces y seguros [76, 77, 80]. Dado que frente a algunas de estas drogas varias especies de *Leishmania* han comenzado a desarrollar resistencia, urge también en este campo encontrar nuevas drogas para generar terapias alternativas, habiéndose obtenido primeros resultados de interés con diversos complejos de platino, iridio, rodio y cobre [76-78] y asimismo se han hecho algunas propuestas muy atractivas con diversos complejos de vanadio [78].

6. Polioxometalatos

Los polioxometalatos son cúmulos metal-oxígeno aniónicos que habitualmente involucran a los primeros metales de las tres serie de transición. Más específicamente, son agregados oligoméricos de cationes metálicos (usualmente especies de configuración electrónica d^0 , como V(V), Nb(V), Ta(V), Mo(VI) y W(VI)) puenteados por aniones óxido que se generan por procesos de auto-ensamblado [81, 82].

Básicamente existen dos familias de polioxometalatos, los isopolianiones o isopolioxometalatos, que contienen como constituyentes sólo los cationes metálicos d^0 y los aniones óxido, y los heteropolianiones o heteropolioxometalatos que contienen uno o más “heteroátomos” de los grupos de elementos p, d, o f adicionales a los otros iones. Estos “heteroátomos” pueden ubicarse en el interior del cúmulo o en su superficie siendo, respectivamente, inaccesibles o accesibles a solventes. Más de la mitad de los elementos del sistema periódico pueden funcionar como “heteroátomos” en estos sistemas, lo que los hace extremadamente variados y complejos.

Una de las estructuras más comunes para este tipo de polioxoaniones es la llamada “estructura de Keggin”, esquematizada en la Fig. 19. En ella existen unidades de tres octaedros MO_6 que comparten aristas y cuatro de esas unidades se agrupan compartiendo vértices entre ellos, para generar la estructura $[M_{12}O_{40}]^{n-}$. Como se ve en la Fig. 19, existe una cavidad en el centro de la estructura la que tiene dimensiones adecuadas como para alojar en su interior átomos relativamente pequeños tales como P(V), Si(IV), Ti(IV), As(V), etc., los que adquieren en esos sitios coordinación tetraédrica de oxígenos. La incorporación de estos “heteroátomos” (X) genera una estequiometría de tipo $[XM_{12}O_{40}]^{m-}$.

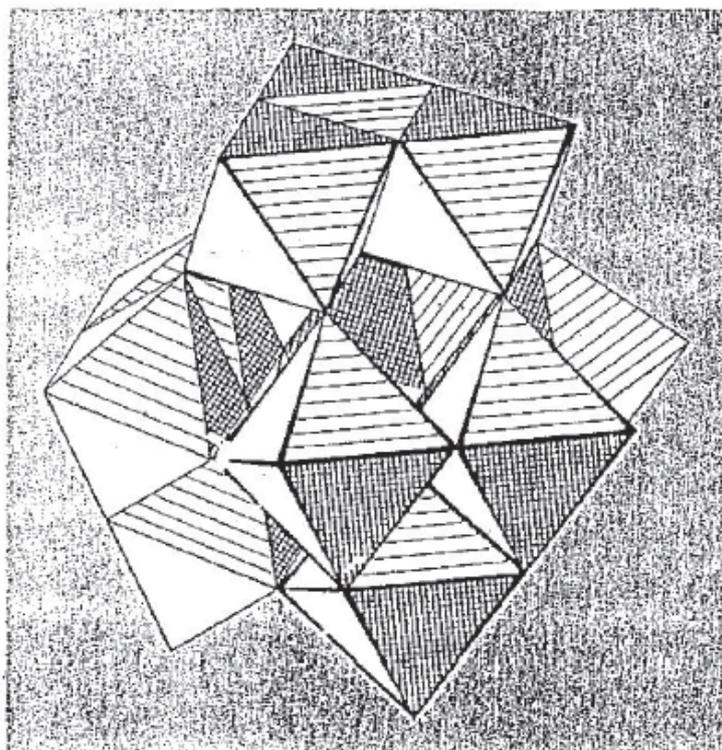


Fig. 19. Esquema de la estructura tipo Keggin.

Se conocen muchos otros sistemas diferentes, constituidos por otro tipo de agrupamientos de octaedros y reemplazo de heteroátomo. Entre los más importantes debemos mencionar a los sistemas que adoptan la llamada “estructura de Anderson” de tipo $[XM_6O_{24}]^{n-}$, en la que seis octaedros MO_6 forman un anillo planar compartiendo aristas, quedando el heteroátomo X, coordinado también octaédricamente, en el centro del anillo, o los de fórmula $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$ (“estructura de Dawson”) con un ordenamiento mucho más complicado [81].

Desde el punto de vista médico y farmacológico este tipo de compuestos han comenzado a despertar un cierto interés en años recientes ya que varios de ellos han demostrado poseer actividad antiviral y antitumoral, lo que ha incrementado notablemente los estudios en torno a ellos en estos nuevos contextos [83, 84].

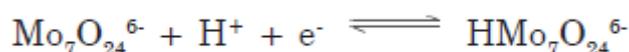
Una primera experiencia biológica interesante, sobre la actividad citostática de este tipo de sistemas fue realizada ya en 1975 por Schönfeld y Glemser [85, 86]. Basándose en la idea de que las células cancerosas suelen tener un pH más ácido que las normales sugirieron que en esos medio ácidos podría llegar a generarse una polimerización localizada de MoO_4^{2-} o WO_4^{2-} que llevara finalmente a la formación de fósforoheteropolioxometalatos. De esta forma tal vez podría interferirse localmente en el metabolismo del fósforo en las células cancerosas y así inhibir el crecimiento de las mismas. Algunos ensayos realizados en torno a esta idea demostraron que el efecto citostático depende claramente del valor de pH. A pH constante, el efecto depende de la concentración de molibdato o tungstato, mientras que a concentración aniónica constante, el efecto se magnifica al disminuir el pH.

En la misma época en que se realizaron los ensayos arriba comentados, investigadores franceses demostraron la actividad antiviral *in vitro* de diversos 12-silicotungstatos, $[SiW_{12}O_{40}]^{4-}$, aunque no pudieron detectar ese tipo de actividad *in vivo*. En el marco de estos estudios, se encontró un polioxometalato con importante actividad biológica, el

[NaSb₉W₂₁O₈₆]¹⁸⁻, corrientemente llamado HPA-23 y habitualmente utilizado en la forma de una sal sódica amónica de composición (NH₄)₁₇Na[NaSb₉W₂₁O₈₆]·nH₂O [83]. Se trata de un sistema relativamente complejo, constituido por fragmentos de la estructura tipo Keggin y que generan un compuesto de tipo “criptato” con el ion Na⁺ en el interior de la cripta [87]. Debido a la excelente actividad *in vitro* que este compuesto mostró frente a una gran variedad de sistemas virales, se sugirió que podría ser un agente efectivo contra el virus de inmunodeficiencia humana, el agente generador del SIDA. Sin embargo los resultados de los ensayos clínicos no fueron demasiado promisorios, lo que unido a una marcada toxicidad renal y hepática del HPA-23, desaconsejaron rápidamente su utilización y llevaron a diversos grupos de investigación a la búsqueda de nuevos polioxometalatos menos tóxicos y con propiedades que los hicieran efectivos como agentes antivirales frente al HIV [83].

No obstante, y a pesar de haberse preparado y ensayado centenares de compuestos de este tipo [83, 88], hasta el presente parece no haberse logrado resultados que permitan presentar a alguno de ellos como agente realmente promisorio en la lucha contra el SIDA. De todas formas, estos estudios han permitido ir avanzando en el mejor conocimiento de la selectividad, toxicidad y eficiencia antiviral de muchos de estos interesantes compuestos [88].

Otro aspecto de la actividad biológica de los polioxometalatos que ha sido reiteradamente explorada es su posible actividad antitumoral [84,86]. Yamase y colaboradores fueron los primeros en demostrar una potente actividad antitumoral en polioxomolibdatos con estructura tipo Anderson y de algunos heptamolibdatos. [84]. En particular, el anión Mo₇O₂₄⁶⁻ en forma de su sal de isopropilamonio, (NH₃Pri)₆[Mo₇O₂₄]·3H₂O mostró una notable actividad antitumoral frente a diferentes tumores experimentales humanos. Se ha sugerido que la actividad de este polioxometalato se debería a un proceso redox cíclico del tipo:



que tendría lugar en la célula una vez fijado el polianión. Esto implicaría que la interacción molecular entre el Mo₇O₂₄⁶⁻ y las células tumorales produce, por activación térmica, una transferencia de carga ligando-metal, O → Mo, similar a la que ocurre en la conocida fotorreducción del heptamolibdato y parece ser que la actividad se origina en la especie reducida HMo₇O₂₄⁶⁻ generada continuamente a través del ciclo redox mencionado [86].

En años recientes se ha ensayado también la actividad antitumoral *in vitro* de diversos polioxotungstatos, habiendo logrado establecerse algunas correlaciones de interés entre su actividad biológica y algunas de sus propiedades fisicoquímicas fundamentales, tales como el potencial redox [84].

Teniendo en cuenta el hecho de que diversos compuestos de vanadio han demostrado poseer una excelente actividad insulino-mimética discutida en la Secc. 4 de este artículo, las similitudes entre vanadatos, molibdatos y tungstatos sugirieron que tal vez también oxo- y polioxoaniones derivados de molibdeno y wolframio podrían presentar una actividad similar [84, 89]. Primeros ensayos realizados en este contexto mostraron que tanto el molibdato como el tungstato producían efectos similares al vanadato en el metabolismo de la glucosa hepática [89] y estudios posteriores mostraron algunos efectos interesantes especialmente por parte del tungstato [84]. Respecto a estos estudios se ha mencionado que prácticamente no existe información acerca de la potencial toxicidad celular del WO₄²⁻ y que este aspecto debería ser investigado en detalle y cuidadosamente antes de seguir avanzando en la utilización de este y otros oxoaniones del tungsteno con fines terapéuticos [90].

Para terminar, resulta interesante mencionar que en años recientes se ha sugerido también la utilización de fullerenos funcionalizados; es decir, fullerenos exoédricos en los cuales quedan ubicados diversos sustituyentes químicos (por ejemplo grupos alcohol) que ayudan a generar especies solubles [91, 92], como posibles agentes antivirales y antibacterianos, incluso con posible actividad anti-HIV [92, 93].

7. Complejos de Bi(III) con actividad antiulcerosa

Diversas sales y compuestos simples de bismuto (III) se han venido utilizando en medicina y farmacología durante más de doscientos años para el tratamiento de variadas afecciones y desórdenes [16, 21, 94, 95]. El interés en torno a algunos de estos compuestos ha renacido notablemente en años recientes, fundamentalmente en relación a sus muy positivos efectos en el tratamiento de ciertos desórdenes gástricos.

Las gastritis y las úlceras pépticas constituyen en la actualidad uno de los mayores problemas de salud humana a nivel mundial. En el pasado se pensaba que estos cuadros se generaban por la acidez estomacal, situaciones de estrés o comidas muy picantes, entre otros factores y debían ser tratados con drogas capaces de bloquear la producción de acidez. Sin embargo, estos tratamientos tradicionales proveen sólo soluciones breves y temporarias. Un cambio importante en la situación se generó a partir del reconocimiento de que las gastritis y las úlceras se originan por acción de una bacteria, denominada actualmente *Helicobacter pylori*. De tal manera, cuando los desórdenes gástricos son causados por esta bacteria, pueden erradicarse permanentemente utilizando terapias antibacterianas, contexto en el cual varios fármacos a base de Bi(III) han demostrado una notable actividad. Por el descubrimiento que relaciona a las úlceras gástricas y a las gastritis con la actividad del *H. pylori*, dos médicos australianos, R. Warren y B. Marshall, recibieron en 2005 el Premio Nobel de Medicina [96].

El fármaco a base de Bi(III) más difundido en la actualidad es el llamado subcitrato de bismuto coloidal (comúnmente denominado *CBS = colloidal bismuth subcitrate*) que se comercializa en varios países bajo diversas marcas registradas. Este compuesto posee un efecto antibacteriano directo sobre el *H. pylori* y las propiedades químicas generales del *CBS* parecen contribuir adicionalmente a su acción antiulcerosa: la solución coloidal es precipitada en el medio ácido que predomina en el estómago en forma de una mezcla de cloruro de bismuto y citrato de bismuto, estimándose que un 90% de esta precipitación ocurre en los cráteres ulcerosos del paciente mientras que el tejido sano normal prácticamente no es afectado [94]. La capa protectora así generada ayuda a prevenir la difusión de acidez hacia la zona afectada y promueve su reepitelización.

Desde el punto de vista químico, los preparados comerciales de *CBS* son mezclas relativamente complejas de compuestos de bismuto y potasio y/o amonio, cuya composición es fuertemente dependiente del pH [94]. De todas maneras, en la mayor parte de todos estos compuestos parece estar involucrada una unidad estructural dinuclear del tipo (cit)BiBi(cit), mostrada en la Fig. 20 [16,94], que aparece como la “subunidad” más estable en la química de estos subcitratos, permitiendo suponer que el *CBS*, que está constituido por una mezcla de productos amorfos, podría generarse a partir de agregados de estas “subunidades” a través de enlaces por puentes de hidrógeno y de citrato [16, 94, 97].

8. Metalofármacos a base de lantánidos

En años recientes han aparecido en el mercado algunos nuevos metalofármacos conteniendo

cationes lantánidos. Este hecho ha vuelto a generar creciente interés en torno a las posibles aplicaciones farmacológicas de compuestos de estos elementos.

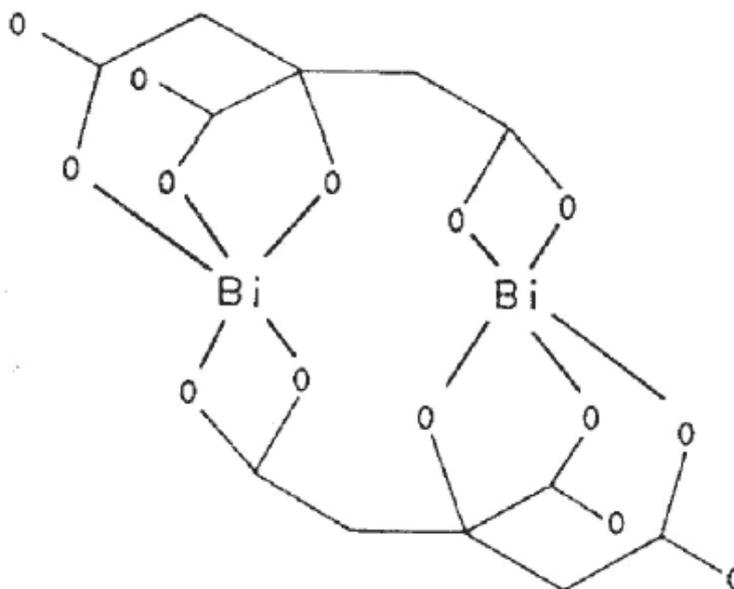


Fig. 20. Representación esquemática de la subunidad (cit)BiBi(cit) presente en los complejos de Bi(III) con ácido cítrico.

Basadas esencialmente en su similitud con las del calcio, las propiedades biológicas de los lantánidos fueron motivo de estudios desde comienzos del siglo pasado y constituyeron la base de las investigaciones en búsqueda de potenciales aplicaciones terapéuticas de los mismos [98-100].

Inicialmente varias sales simples de algunos lantánidos encontraron fugaz aplicación como antieméticos, antimicrobianos y antibacterianos y, más recientemente fueron también ensayados en búsqueda de actividad antitumoral, con escaso éxito. De todas maneras, un aspecto reciente, particularmente interesante, fue el hallazgo de que el Tb(III) es capaz de exaltar la citotoxicidad del *cis*-[Pt(NH₃)₂C₁₂], posiblemente facilitando la acumulación de la droga en células resistentes a su acción [100, 101].

Uno de los fármacos más novedosos e interesantes, derivado de un catión lantánido es, sin duda el carbonato de lantano tetrahidratado. La₂(CO₃)₃·4H₂O, comercializado bajo el nombre de *Fosrenol*® y ya aprobado para su uso en los EEUU de NA y en varios países europeos. Se trata de una droga sumamente promisorio para el tratamiento de hiperfosfatemias [99, 100, 102], apareciendo como una alternativa valiosa en reemplazo de los habitualmente empleados compuestos de calcio como el carbonato o el acetato. Este compuesto tiene además la ventaja de que mantiene la actividad fijadora de fosfato en el intervalo de pH entre 1 y 7, lo que le permite actuar tanto en presencia del bajo pH estomacal como a valores mayores de pH, como los encontrados en el intestino delgado, el duodeno y el yeyuno.

Sin embargo, el campo en el que la utilización de compuestos de lantánidos ha tenido su mayor impacto es, sin duda, el de las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN). La técnica de imágenes de RMN se ha transformado en una de las metodologías más poderosas y sensibles en el campo de la diagnosis clínica [16]. Las enfermedades y desórdenes pueden ser detectadas por diferencias entre las resonancia RMN de ¹H (esencialmente de H₂O) entre tejido normal y anómalo por administración externa de agentes paramagnéticos de

contraste. La mayoría de los agentes de contraste utilizados contienen Gd(III), Fe(III) o Mn(II), cationes que tienen un importante número de electrones desapareados (7, 5 y 5, respectivamente, en las conformaciones de alto espín) y largos tiempos de relajación de espín electrónico.

Debido al continuado aumento en la utilización médica de las técnicas de RMN, ha crecido proporcionalmente la demanda por agentes de contraste cada vez más eficientes. Para su diseño deben considerarse varios factores importantes, incluyendo la estabilidad, la carga y la lipofilidad del complejo. Las características del mismo, usualmente son dictadas por el tipo de órgano a explorar. Por ejemplo, se sabe que los compuestos aniónicos tienden a ser eliminados por el riñón, que muchos complejos catiónicos son retenidos en el corazón y que para cruzar la barrera sangre-cerebro conviene utilizar complejos neutros. Por otra parte, complejos lipofílicos van a tener mayor retención en el hígado o en tejidos grasos [100].

Diversos complejos de Gd(III) se han mostrado como particularmente útiles y eficientes en este campo [16, 100, 103] y para demostrar en forma sencilla la amplia difusión que han alcanzado en el mercado farmacéutico los complejos de este elemento resulta revelador el mencionar que en diez años, y a partir de 1988 en que fuera autorizada la utilización de estos sistemas, se han llegado a procesar más de treinta toneladas de gadolinio, para administrarlas a millones de pacientes alrededor del Mundo [100, 103].

En la Fig. 21 se esquematizan las estructuras de los cuatro complejos de Gd(III) más difundidos y utilizados en la actualidad. Todos estos complejos son extracelulares, difunden rápidamente hacia los espacios intersticiales y su baja osmolalidad disminuye los dolores de inyección. Todos ellos tienen número de coordinación nueve, estando ocho posiciones de coordinación ocupadas por átomos donores del ligando y la novena, en todos los casos, por una molécula de H₂O. Además, poseen una elevada estabilidad, permitiendo su transporte, acumulación y posterior eliminación sin sufrir degradación, evitando de esta forma la liberación de Gd(III) que es altamente tóxico [100]. La utilización de estos y otros complejos de Gd(III) en el estudio de diversos trastornos y enfermedades y su acumulación específica en varios órganos, ha sido excelentemente analizada y discutida en un artículo de revisión reciente [104].

En este contexto también resulta interesante de mencionar que recientemente se han comenzado a realizar estudios sobre la posibilidad de utilizar diverso tipo de calixarenos como complejantes para el Gd(III), para su eventual aplicación en este campo, estudios que comienzan a abrir nuevas e interesantes perspectivas para el mismo [105].

En la sección siguiente volveremos a mencionar otros ejemplos de metalofármacos basados en lantánidos.

9. Complejos metálicos como sensibilizadores de radiaciones

Una modalidad muy importante en los tratamientos de cáncer la constituyen las radioterapias basadas en la utilización de radiaciones ionizantes, ya sea sola o combinada con quimioterapias [19]. Es bien conocido el hecho de que estas terapias son menos eficientes si las células a irradiar tienen déficit de oxígeno (células hipóxicas o anóxicas). Es razonable suponer que los tumores tengan un marcado déficit de O₂, dado que el mismo es consumido rápidamente cuando debe penetrar distancias mayores a los 100 micrones a partir de los capilares sanguíneos que lo conducen [19, 33, 106], tal como se muestra en la Fig. 22.

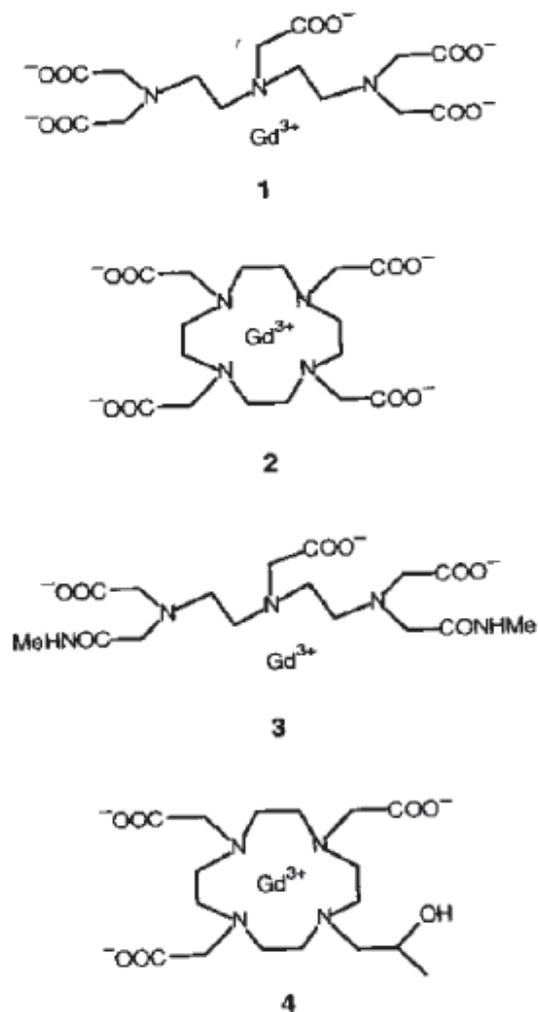


Fig. 21. Complejos de Gd(III) utilizados como agentes de contraste en estudios de RMN: 1: Gd/DTPA; 2: Gd/DOA; 3: Gd/BMA-DTPA; 4: Gd/ HP-DOA.

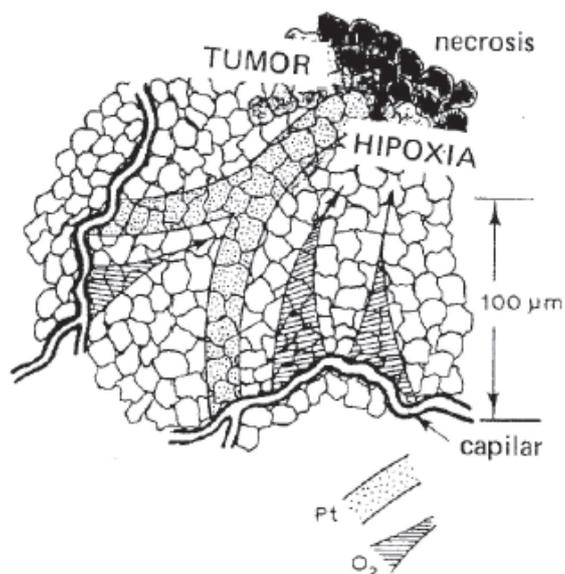


Fig. 22. Esquema que muestra la formación de células hipóxicas por consumo gradual de oxígeno durante su difusión y la posible y más fácil llegada de complejos de platino a la zona tumoral [33].

Un aspecto importante de la investigación radiobiológica está centrado en la búsqueda de vías capaces de superar esta radioresistencia de ciertas células tumorales, que sería la responsable del fracaso de este tipo de tratamientos frente a diversos carcinomas. Una posible solución se basa en la utilización de agentes químicos oxidantes que puedan actuar de radiosensibilizadores de células hipóxicas, involucrando radicales libres, generados durante la irradiación. Un efecto terapéutico razonable sería encontrar un camino que permita sensibilizar las células hipóxicas en el tejido tumoral sin exaltar la sensibilidad de las células oxigenadas, suponiendo que en el tejido sano hay una tensión suficiente de O₂ [33].

Ya en 1976 Richmond y Powers encontraron que el *cis*-[Pt(NH₃)₂C₁₂] era un eficiente agente radiosensibilizante aun a muy bajas concentraciones [107], descubrimiento que inició una amplia serie de estudios de éste y otros complejos de platino como agentes potenciadores de los efectos de radiaciones. Tal como se puede ver también de la Fig. 22, se espera que estos complejos puedan penetrar en la región tumoral con más facilidad que el O₂ y de esta manera facilitar la interacción con la radiación que llega a ellas.

Una gran variedad de complejo metálicos, inicialmente de platino, fueron profusamente investigados en este contexto. Entre otros, *cis* y *trans*-diclorodipridinplatino(II), y complejos análogos conteniendo tiazol, N-metil imidazol o quinolina, en lugar de piridina [108]. Asimismo, diversos complejos de Rh(II) y Ru(II) mostraron interesante actividad como radiosensibilizantes, y en particular el [RuCl₄(imidazol)₂]²⁻, presenta una actividad relativamente potente [108].

Más recientemente se han preparado e investigado también una variedad de complejos de cobre, níquel, hierro y cobalto. En el caso particular del cobalto la reducción de quelatos de Co(III) a Co(II) genera especies con marcada sensibilidad a las radiaciones [108].

Por otra parte, las llamadas terapias fotodinámicas implican el tratamiento de tejidos enfermos con luz visible en presencia de un fotosensibilizador [16, 108]. La acción fotodinámica de estos sensibilizadores se inicia por la absorción de un fotón seguida por varias reacciones competitivas, radiativas y no radiativas que finalmente resultan en la oxidación y degradación de biomoléculas. El oxígeno molecular juega un papel fundamental en estos procesos, propagando el daño molecular inicial, que finalmente lleva a la destrucción de tejido y muerte celular.

El proceso fotofísico iniciado por la excitación del fotosensibilizador, llevando a la formación de radicales libres y especies activadas del O₂ involucra varias etapas. En la primera, la absorción de luz lleva al fotosensibilizador a un estado electrónico excitado, usualmente en estado de singlete (S₀ + hn → S₁). La vida de estos estados S₁ es usualmente de algunos nanosegundos, y por lo tanto muy corta para permitir una interacción significativa con las moléculas circundantes. El estado S₁ puede estabilizarse por vía radiativa (fluorescencia: S₁ → S₀ + hn) o por un entrecruzamiento no radiativo al estado de triplete (S₁ → T₁ + calor). La energía de este estado T₁ puede disiparse por fosforescencia (T₁ → S₀ + hn) o bien por transferencia de energía y/o electrones al oxígeno molecular o a un sustrato orgánico, iniciando la cadena de reacciones.

Entre los fotosensibilizadores más utilizados y estudiados hasta el presente deben mencionarse, en primer lugar, a los complejos derivados de porfirinas y otros tetrapirroles relacionados a ellas, como por ejemplo las ftalocianinas. Una gran variedad de complejos π

metálicos con este tipo de ligandos han sido preparados y ensayados. Varios de ellos conteniendo paladio, platino, rutenio y estaño han mostrado ya interesantes resultados [108].

En años recientes han despertado notable interés los complejos de las llamadas “texafirinas”. Se trata de una nueva clase de porfirinas expandidas, totalmente aromáticas y fuertemente coloreadas, presentando un sistema de 22 electrones p en lugar de los habituales 18 electrones de las porfirinas [100,109]. Consecuentemente, son de color verde oscuro y su energía de transición más baja cae alrededor de los 700 nm. Estos ligandos forman complejos muy estables y poco disociables y los mismos presentan potenciales redox que los hacen particularmente activos en entornos biológicos.

Dos complejos de este tipo, conteniendo Gd(III) y Lu(III) (ver Fig. 23), han sido evaluados ya como excelentes fotosensibilizadores. El complejo de lutecio está actualmente en etapa de experimentación clínica para el tratamiento de cáncer. Presenta una ancha e intensa banda de absorción en 732 nm y después de la absorción de luz resulta activado a un estado de triplete de vida media elevada que reacciona fácilmente con el O₂, generando el oxígeno singlete que es fuertemente citotóxico [16].

En cuanto al complejo de gadolinio, el mismo ya ha alcanzado la fase III de experimentación clínica, demostrando su utilidad en el tratamiento de metástasis tumorales en el cerebro.

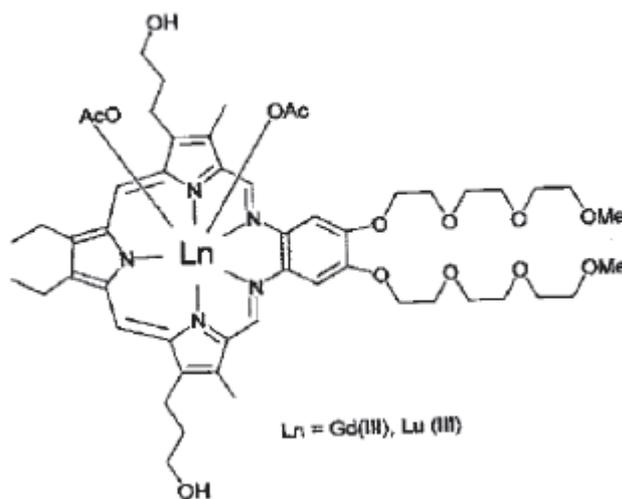


Fig. 23. Estructura de los complejos de Gd(III) y Lu(III) ligados a una texafirina, y que poseen interesante actividad fotosensibilizadora.

10. Otros metalofármacos de interés

En esta Sección mencionaremos, en forma muy sucinta, algunos otros metalofármacos de interés que se vienen utilizando desde hace tiempo en medicina. Uno de ellos es el complejo pentacianonitrosilferrato(II), $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$, habitualmente llamado nitroprusiato y que suele ser administrado en forma de su sal sódica, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se lo emplea habitualmente para el control de cuadros de hipertensión. Sus efectos hipotensivos se observan ya pocos segundos después de la infusión y la tensión arterial logra normalizarse al cabo de uno o dos minutos. La droga ha mostrado también su utilidad en el caso de emergencias hipertensivas, ataques cardíacos y cirugías [16, 19] Los efectos terapéuticos del nitroprusiato dependen, aparentemente, de la liberación del óxido nitroso que actuaría como relajante del músculo liso vascular.

El uso de sales de litio para el tratamiento de los llamados cuadros de manía bipolar también está muy bien establecido desde hace muchas décadas [4, 21, 110, 111] y su utilización ha tenido un creciente incremento en años recientes. Se ha reportado que en varios países europeos uno de cada 2.000 habitantes está recibiendo actualmente tratamiento profiláctico con sales de litio [37, 110]. El litio habitualmente se administra en forma de su carbonato, Li_2CO_3 , aunque también se comercializan en la actualidad algunas otras formas (p.ej., citrato, acetato, sulfato o gluconato). Uno de los problemas que todavía no han logrado resolverse totalmente es el de encontrar formas adecuadas para lograr una liberación lenta del litio, ya que este elemento se absorbe y excreta muy rápidamente, lo que dificulta mantener un nivel adecuado y constante del mismo en los tejidos.

Otros metalofármacos sumamente importantes en diagnóstico y terapia son los llamados radiofármacos. Este tipo de compuestos constituyen por sí mismos un capítulo central en la Medicina moderna [4, 16, 112, 113]. En la Medicina Nuclear Diagnóstica se utilizan habitualmente emisores de radiación γ de alta energía (p. ej., $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{205}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{51}Cr , ^{169}Yb). Diseñando complejos de estos metales que puedan acumularse selectivamente en un órgano particular se logra estudiar los procesos bioquímicos que ocurren a nivel celular y sub-celular en esos órganos, analizando las imágenes producidas por la radiación.

Por otra parte, la Medicina Nuclear Terapéutica utiliza el poder citotóxico de radiación de bajo alcance (radiación α , β , o electrones Auger) para destruir selectivamente un tejido enfermo. Es decir, la radiación interacciona con el medio biológico generando especies sumamente reactivas que producen cambios físicos y químicos en las biomoléculas, llevando finalmente a la muerte celular. Entre los núclidos más utilizados en estas terapias podemos mencionar los siguientes: ^{90}Y , ^{67}Cu , $^{186/188}\text{Re}$, ^{131}I , ^{153}Sm , ^{167}Tm y ^{199}Au .

En años recientes el desarrollo y las posibles aplicaciones de nanomateriales han producido fuerte y revolucionario impacto en prácticamente todas las ramas de la Ciencia y la Tecnología. La Medicina tampoco ha quedado al margen de ese impacto y diverso tipo de nanomateriales han comenzado ya a utilizarse con fines terapéuticos y de diagnóstico. Así, por ejemplo, se han comenzado a utilizar nanopartículas de oro, funcionalizadas de diversas maneras, con esos fines [114]. Así, dado que muchas células cancerosas tienen en su superficie una proteína llamada **EGFR** (**E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor), uniendo la nanopartícula a un anticuerpo para estas EGFR (anti-EGFR) se logra llevar el oro a una célula cancerosa. Estos sistemas tienen hasta un 600% más de afinidad por células cancerosas que por células normales. Una vez fijada sobre la célula cancerosa la nanopartícula puede ser irradiada con un haz de energía adecuada (por ejemplo un pulso de láser o, a veces simplemente, un generador de radio frecuencia) con lo que se logra el “calentamiento” intenso de la célula tumoral, comenzando su destrucción.

Los anticuerpos no son los únicos sistemas que pueden utilizarse para lograr la interacción de nanopartículas de oro con el material biológico. Así, se han utilizado también monocapas de moléculas orgánicas pequeñas, biopolímeros como el colágeno, hidratos de carbono o pequeños péptidos [114, 115]. En casi todos los casos la nanopartícula constituye el núcleo del nano-biomaterial así generado y su tamaño y forma habitualmente puede variarse teniendo en cuenta la aplicación a realizar. Ya son múltiples las aplicaciones propuestas y ensayadas con estos novedosos sistemas, que van desde su uso para la detección de tejido tumoral o de patógenos, la liberación controlada de drogas, el análisis de actividad enzimática o de estructura del ADN, y varias otras [114, 115].

Conclusiones y Perspectivas

Dado que muchos metales participan en procesos fisiológicos fundamentales es evidente que un mejor y más profundo conocimiento de sus roles en esas funciones ayudará al diseño y desarrollo de nuevos fármacos basados en ellos. Por otra parte, un creciente aprovechamiento de las propiedades de muchos otros metales (no-esenciales) conducirá, sin duda, a nuevas generaciones de fármacos con muy variadas posibilidades y efectos. El diseño de nuevas drogas de este tipo depende fuertemente de un conocimiento cada vez más preciso y pormenorizado de la química de coordinación de esos metales en condiciones biológicamente relevantes. Este conocimiento implica no sólo el de factores termodinámicos (constantes de equilibrio, estructuras de productos y de intermediarios) sino también el de parámetros cinéticos (mecanismos y caminos de reacción, dinámica de reacciones, intercambio de ligandos) así como de un conocimiento detallado de los procesos redox y de las reacciones colaterales en las que estos complejos puedan participar.

También es importante comprender claramente la naturaleza de la interacción del complejo con las membranas celulares, con proteínas y enzimas y con el ADN. Asimismo, es relevante tener una imagen clara de los posibles efectos tóxicos de los propios complejos, de sus ligandos y de sus eventuales productos de degradación.

Los avances recientes en torno a la forma en que ciertos metales son captados y transportados y la forma en que pueden participar en la regulación y transmisión de información genética seguramente van a tener también inmediato impacto en el diseño de nuevos metalofármacos. Lo mismo es esperable a partir de nuevos desarrollos en los campos de los fullerenos, los polioxometalatos y los nanomateriales.

Agradecimientos

Este trabajo fue preparado en el marco de las actividades del proyecto CyTED denominado *Red Iberoamericana de Investigación y Desarrollo de Fármacos Basados en Compuestos Metálicos - RIIDFCM* (Red Temática 209RT0380), dirigido por la Prof. Dra. Dinorah Gambino (Universidad de la República, Montevideo, Uruguay). El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET (Argentina) y Profesor Emérito de la UNLP, instituciones a las que agradece el permanente apoyo a su labor.

Referencias

- [1] J.J.R. Fraústo da Silva & R.J.P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements*, Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [2] W. Kaim & B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, B.G. Teubner, Stuttgart, 1991.
- [3] S.J. Lippard & J.M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.
- [4] E.J. Baran, *Química Bioinorgánica*, McGraw- Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- [5] R.M. Roat-Malone, *Bioinorganic Chemistry. A Short Course*, J. Wiley, Hoboken, NJ, 2002.
- [6] J.S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez & J. Sordo, *Química Bioinorgánica*, Editorial Síntesis, Madrid, 2002.
- [7] D.K. Ewart & M.N. Hughes, *Adv. Inorg. Chem.* **36**, 103 (1991).
- [8] J. Reedijk (Editor), *Bioinorganic Catalysis*, Marcel Dekker, New York, 1993.
- [9] F. Zocher, H. Trautwein, T.H. Riermeier & U. Dingerdissen, *Chem. unserer Zeit* **35**, 238

- (2001).
- [10] S. Mann, *Endeavour* **15**, 120 (1991).
- [11] S. Mann (Editor), *Biomimetic Materials Chemistry*, VCH-Publishers, New York, 1996.
- [12] C.R. Safinya & L. Addadi, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1**, 387 (1996).
- [13] H. Sigel (Editor), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 18: *Circulation of Metals in the Environment*, Marcel Dekker, New York, 1984.
- [14] H. Sigel & A. Sigel (Editores), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 28: *Degradation of Environmental Pollutants by Microorganisms and Their Metalloenzymes*, Marcel Dekker, New York, 1992.
- [15] S.E. Manahan, *Environmental Chemistry*, 7th. Edit., Lewis Publishers, Boca Raton, 2000.
- [16] Z. Guo & P.J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 1512 (1999).
- [17] H. Sigel (Editor), *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 14: *Inorganic Drugs in Deficiency And Disease*, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [18] M.F. Gielen (Editor), *Metal-Based Anti-Tumor Drugs*, Freund Publishing House Ltd., London, 1988.
- [19] N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer, Dordrecht, 1989.
- [20] N. Farrel (Editor), *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999.
- [21] P.J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **36**, 1 (1991).
- [22] S.P. Fricker (Editor), *Metal Compounds in Cancer Therapy*, Chapman & Hall, London, 1994.
- [23] C. Orvig & M.J. Abrams (Editores), Medicinal Inorganic Chemistry, *Chem. Rev.* (número especial) **99**, 2201 (1999).
- [24] M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), *Metallopharmaceuticals I*, Springer, Berlin, 1999.
- [25] M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), *Metallopharmaceuticals II*, Springer, Berlin, 1999.
- [26] L.E. Scott & C. Orvig, *Chem. Rev.* **109**, 4885 (2009).
- [27] E.J. Baran, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3658 (2010).
- [28] E.J. Baran, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 1 (2004).
- [29] K.H. Thompson & C. Orvig, *Science* **300**, 936 (2003).
- [30] H. Beraldo, *Quím. Nova na Escola* **6**, 4 (2005).
- [31] B. Rosenberg, L. van Camp & Th. Krigas, *Nature* **205**, 698 (1965).
- [32] B. Rosenberg, en *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, B. Lippert (Editor), pp. 3-27, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [33] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 97 (1986).
- [34] B. Rosenberg, L. van Camp, J.E. Trosko & V.H. Mansour, *Nature* **222**, 385 (1969).
- [35] E. Wong & C.M. Giandomenico, *Chem. Rev.* **99**, 2451 (1999).
- [36] B. Lippert (Editor), *Cisplatin. Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [37] P.J. Sadler, *Chem. Brit.* **18**, 182 (1982).
- [38] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 175 (1986).
- [39] A. Bergamo & G. Sava, *Dalton Transact.* **40**, 7817 (2011).
- [40] M.J. Clarke, F. Zhu & D.R. Frasca, *Chem. Rev.* **99**, 2511 (1999).
- [41] P. Köpf-Maier & H. Köpf, en *Metal Compounds in Cancer Therapy*, S.P. Fricker (Editor), pp. 109-146, Chapman & Hall, London, 1994.
- [42] B.K. Keppler, C. Friesen, H. Vongerichten & E. Vogel, en *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, B.K. Keppler (Editor), pp.297-323, Verlag Chemie, Weinheim, 1993.
- [43] F. Caruso & M. Rossi, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 49 (2004).
- [44] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **4**, 125 (1985).
- [45] S.L. Kasemeier, H. Salari & J.R.J. Sorenson, en *Biology of Copper Complexes*, S.R.J. Sorensen (Editor), pp. 361-370, Humana Press, Clifton-NJ, 1987.

- [46] D.H. Petering, en *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel (Editor), Vol. 11, pp. 197-229, Marcel Dekker, New York, 1980.
- [47] C. Djordjevic & G.L. Wampler, *J. Inorg. Biochem.* **25**, 51 (1985).
- [48] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **16**, 43 (1997).
- [49] A.M. Evangelou, *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* **42**, 249 (2002).
- [50] M. Jakupec & B.K. Keppler, en *Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel & A. Sigel (Editores), Vol. 42, pp. 425-462, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [51] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **27**, 776 (2008).
- [52] M. Jakupec, M. Galanski, V.B. Anion, C.C. Hartinger & B.K. Keppler, *Dalton Transact.* **2008**, 183.
- [53] M.A. Jakupec & B.K. Keppler, *Curr. Top. Med. Chem.* **4**, 1575 (2004).
- [54] A.J. Crowe, en *Metal Compounds in Cancer Therapy*, S.P. Fricker (Editor), pp. 147-179, Chapman & Hall, London, 1994.
- [55] S.G. Ward & R.C. Taylor, en *Metal-Based Anti-Tumor Drugs*, M.F. Gielen (Editor), Vol. 1, pp. 1-54, Freund Publishing House Ltd., London, 1988.
- [56] E. Lukevics & L. Ignatovich, en *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen & E.R.T. Tiekink (Editores), pp. 279-295, J. Wiley, Chichester, 2005.
- [57] T. Pieper, K. Borsky & B.K. Keppler, en *Metallopharmaceuticals I*, M.J. Clarke & P.J. Sadler (Editores), pp. 171-199, Springer, Berlin, 1999.
- [58] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **5**, 21 (1986).
- [59] K.C. Dash & H. Schmidbaur, en *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel (Editor), Vol. 14, pp. 179-205, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [60] B.M. Sutton & R.G. Franz (Editores), *Bioinorganic Chemistry of Gold Coordination Compounds*, Smith Kline & French Laboratoris, Philadelphia, 1983.
- [61] C.F. Shaw III, in *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, N.P. Farrell (Editor), pp. 26-57, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1999.
- [62] J.R.J. Sorenson (Editor), *Inflammatory Diseases and Copper*, Humana Press, Clifton-NJ, 1982.
- [63] D.P. Riley, *Chem. Rev.* **99**, 2573 (1999).
- [64] M.M. Hardy, A.G. Flickinger, D.P. Riley, R.H. Weiss & U.S. Ryan, *J. Biol. Chem.* **269**, 18535 (1994).
- [65] A.L. Lehninger, *Principios de Bioquímica*, Omega, Barcelona, 1984.
- [66] H. Sakurai, Y. Kojima, Y. Yoshikawa, K. Kawabe & H. Yasui, *Coord. Chem. Rev.* **226**, 187 (2002).
- [67] D.A. Barrio & S.B. Etcheverry, *Curr. Med. Chem* **17**, 3632 (2010).
- [68] K.H. Thompson & C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.* **100**, 1925 (2006).
- [69] D. Rehder, *Bioinorganic Vanadium Chemistry*, Wiley, Chichester, 2008.
- [70] K.H. Thompson, J. Lichter, C. LeBel, M.C. Saife, J.H. McNeill & C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.* **103**, 554 (2009).
- [71] L. Coulston & P. Dandona, *Diabetes* **29**, 665 (1980).
- [72] Y. Adachi, J. Yoshida, Y. Kodera, A. Kato, Y. Yoshikawa, Y. Kojima & H. Sakurai, *J. Biol. Inorg. Chem.* **9**, 885 (2004).
- [73] J. Barret, P.O. O'Brien & J. Pedrosa de Jesús, *Polyhedron* **4**, 1 (1985).
- [74] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **8**, 43 (1989).
- [75] R.A. Anderson, *J. Amer. Coll. Nutrit.* **17**, 548 (1998).
- [76] R.A. Sánchez-Delgado & A. Anzellotti, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 23 (2004).
- [77] R.A. Sánchez-Delgado, A. Anzellotti & L. Suárez, en *Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel & A. Sigel (Editores), Vol. 41, pp. 379-419, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [78] D. Gambino, *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2193 (2011).
- [79] M. Navarro, C. Gabbiani, L. Messori & D. Gambino, *Drug Discov. Today* **15**, 1070 (2010).
- [80] C. Demicheli & F. Frézard, *Quim. Nova na Escola* **6**, 24 (2005).

- [81] M.T. Pope, *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*, Springer, Berlin, 1983.
- [82] M.T. Pope & A. Müller, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **30**, 34 (1991).
- [83] J.T. Rhule, C.L. Hill, D.A. Judd & R.F. Schinazi, *Chem. Rev.* **98**, 327 (1998).
- [84] B. Hasenknopf, *Front. Bioscience* **10**, 275 (2005).
- [85] B. Schönfeld & O. Glemser, *Z. Naturforsch.* **30b**, 827 (1975).
- [86] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **11**, 155 (1992).
- [87] J. Fischer, L. Ricard & R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3050 (1976).
- [88] C.L. Hill, M. Hartnup, M. Faraj, M. Weeks, C.M Prosser-McCartha, R.B. Brown, M. Kadkhodayan, J.-P. Sommadossi & R.F. Schinazi, *en Advances in Chemotherapy of AIDS*, R.B. Diasio & J.-P. Sommadossi (Editores), pp. 33-41, Pergamon Press, New York, 1990.
- [89] C. Fillat, J.E. Rodríguez-Gil & J.J. Guinovart, *Biochem. J.* **282**, 659 (1992).
- [90] J.L. Domingo, *Biol. Trace Elem. Res.* **82**, 97 (2002).
- [91] E. Nakamura & H. Isobe, *Acc. Chem. Res.* **36**, 807 (2003).
- [92] T. Da Ros & M. Prato, *Chem. Comm.* **1999**, 663.
- [93] E.J. Baran, *Química de los Fullerenos*, Ed. Exacta, La Plata, 1996.
- [94] E.J. Baran & G.E. Tobón-Zapata, *Acta Farm. Bonaerense* **14**, 133 (1995).
- [95] G.G. Briand & N. Burford, *Chem. Rev.* **99**, 2601 (1999).
- [96] P.K. Gupta, *Curr. Sci.* **89**, 1651 (2005).
- [97] E. Asato, K. Katsura, M. Mikuriya, T. Fujii & J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **32**, 5322 (1993).
- [98] C.H. Evans, "*Biochemistry of the Lanthanides*", Plenum Press, New York, 1990.
- [99] S.P. Fricker, *Chem. Soc. Rev.* **35**, 524 (2006).
- [100] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **26**, 626 (2007).
- [101] K. Wang, Y. Cheng, X. Yang & B. Li, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores), Vol. 40, pp. 707-751, Marcel Dekker, New York, 2003.
- [102] E.J. Baran, *Lat. Am. J. Pharm.* **30**, 126 (2011).
- [103] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry & R.B. Laufer, *Chem. Rev.* **99**, 2293 (1999).
- [104] M.J. Allen & T.J. Meade, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores), Vol. 42, pp. 1-38, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [105] D.T. Schühle, J.A. Peters & J. Schatz, *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2727 (2011).
- [106] D. Gambino, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3616 (2010).
- [107] R.C. Richmond & E.L. Powers, *Radiation Res.* **68**, 20 (1976).
- [108] H. Ali & J.E. van Lier, *Chem. Rev.* **99**, 2379 (1999).
- [109] J.L. Sessler, G. Hemmi, T.D. Mody, T. Murai, A. Burrell & S.W. Young, *Acc. Chem. Res.* **27**, 43 (1994).
- [110] E.J. Baran, *Acta Farm. Bonaerense* **7**, 187 (1988).
- [111] N.J. Birch, *en Metal Ions in Biological Systems*, A. Sigel y H. Sigel (Editores) Vol. 41, pp. 305-332, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [112] W.A. Volkert & T.H. Hoffman, *Chem. Rev.* **99**, 2269 (1999).
- [113] A.M. Rey, *Curr. Med. Chem.* **17**, 3673 (2010).
- [114] Z. Wang & L. Ma, *Coord. Chem. Rev.* **253**, 1607 (2009).
- [115] O.V. Salata, *J. Nanobiotechnol.* **2**: 3 (2004).

*Manuscrito recibido el 15 de diciembre de 2011.
Aceptado el 24 de febrero de 2012.*