

Quelatoterapias: Estado Actual y Perspectivas

Enrique J. Baran

Centro de Química Inorgánica (*CEQUINOR*)
Facultad de Ciencias Exactas, UNLP
C. Correo 962, 1900 La Plata
Argentina

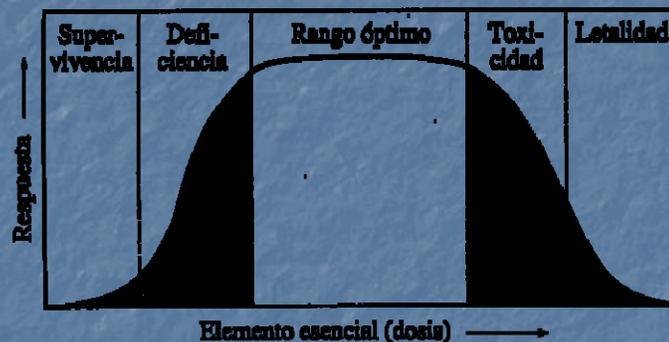
(Email: baran@quimica.unlp.edu.ar)

- El desarrollo de la Química Bioinorgánica ha generado una serie de interesantes y novedosas aplicaciones en muy diversos campos, por ejemplo:
- Metalurgia (biolixiviación, prospección aérea para la búsqueda de depósitos metálicos)
- Catálisis bioinorgánica
- Ciencia de materiales
- Procesos de descontaminación y monitoreo biológico
- Medicina y Farmacología

Elementos metálicos en salud y enfermedad

- Muchos sistemas esenciales para el organismo son dependientes de metales y los organismos han encontrado formas adecuadas para manejarlos.
- Algunos de estos metales esenciales, cuando su concentración no es regulada adecuadamente, y se encuentran en exceso, pueden ser tóxicos.
- Otros metales (no esenciales) suelen ser tóxicos.
- Numerosos metales (tanto esenciales como no-esenciales), usualmente en forma de complejos, han demostrado poseer interesante y variada actividad farmacológica.

Diagrama de Bertrand



Mecanismos de defensa y detoxificación

Los mecanismos básicos son cuatro:

- Tolerancia
- Evasión
- Adaptación
- Defensa

Mecanismos de defensa

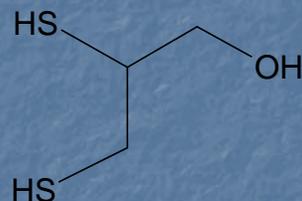
- Retención o absorción de metales tóxicos por membranas celulares.
- Inmovilización en forma de gránulos ("corpúsculos de inclusión").
- Transformación del elemento tóxico en una especie química no-tóxica.

QUELATOTERAPIAS

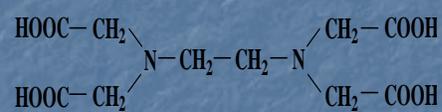
- Cuando se producen desórdenes claramente asociados con un exceso de determinado metal, o con su acumulación en ciertos órganos, una manera lógica de enfrentar el problema es la de intentar remover ese metal con un sistema adecuado de ligandos. La búsqueda de los mismos debe orientarse, obviamente, hacia el diseño de agentes complejantes que sean lo más específicos posibles para el elemento en cuestión a efectos de limitar las posibilidades de que resulten afectados los niveles de otros elementos.
- A este tipo de tratamientos se los denomina corrientemente **QUELATOTERAPIAS**.

- Los estudios iniciales en la búsqueda de minimizar los efectos tóxicos asociados a drogas conteniendo As o Sb, utilizados en el tratamiento de la sífilis o las tripanosomiasis, se encuentran en trabajos de Alfred Werner, Paul Ehrlich y Carl Voegtlin, de principios del s. XX.
- En 1941 se utilizó por primera vez el ácido cítrico para el tratamiento de intoxicaciones por Pb.

- El inicio moderno de este tipo de tratamientos puede remontarse a los fines de la IIª Guerra Mundial, cuando comenzó a utilizarse el **BAL** (British Antilewisite; 2,3-dimercapto-propanol) para el tratamiento de intoxicaciones por As.



- Poco tiempo después se iniciaron los primeros ensayos con **EDTA**, para el tratamiento de intoxicaciones por plomo y para la eliminación de radionúclidos.



Utilización del EDTA

- Inicialmente se usó la sal de Na(I), pero dado que su complejo de Ca(II) es mucho más estable se corre el riesgo de generar hipocalcemias.
- Por ese motivo se comenzó a utilizar CaNa_2EDTA .
- Y se estableció que en el caso del Pb(II) se forma PbNa_2EDTA , que es el complejo finalmente excretado, liberándose el Ca(II).

CRITERIOS que deben considerarse en la selección de un agente quelante con fines terapéuticos

- La constante de formación de los complejos con los metales a ser removidos, en comparación con los del H^+ , Ca(II) y otros metales esenciales.
- La velocidad de reacción con los depósitos metálicos.
- La carga neta del agente quelante y de su complejo metálico a pH fisiológico.
- La concentración total de ligando que puede alcanzarse en el sitio de acción deseado.
- La estabilidad química (a pH fisiológico y al pH ácido de la orina) y bioquímica del ligando y sus complejos metálicos.

CRITERIOS/Cont.

- La toxicidad del ligando y sus complejos.
- La ruta de excreción del complejo metálico formado.
- La distribución *in vivo* del complejo no excretado.
- El peso molecular del ligando y sus complejos.
- La solubilidad del ligando.

ADEMÁS:

- Ni el ligando ni el complejo deben generar efectos colaterales indeseados.
- El ligando debe ser adecuado para funcionar en tratamientos prolongados, en el caso de intoxicaciones crónicas.

Teoría ácido/base de Pearson

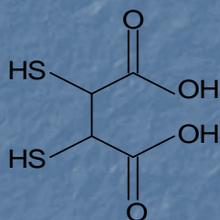
- La aplicación del concepto de ácidos y bases *duros* y *blandos* es una herramienta especialmente útil y apropiada para el diseño de agentes quelantes adecuados.
- Tengamos en cuenta que muchos metales tóxicos (p. ej. Cd, Hg, Pb) son *blandos* o *intermedios* y de allí su preferencia por ligandos sulfurados.

LIGANDOS QUELANTES

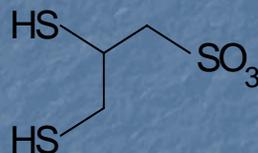
- Ventajas y desventajas del BAL y el EDTA.
- En la ex-Unión Soviética y en China comenzaron a utilizarse hace más de 50 años dos nuevos y muy promisorios agentes quelantes, el DMSA y el DMPS, que recién se han difundido en el resto del Mundo durante los últimos 10-15 años y han ido ganando creciente aceptación y difusión. Ambos quelantes son muy estables, presentan baja toxicidad y pueden ser administrados oralmente.

DMSA y DMPS

- **DMSA:** ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico



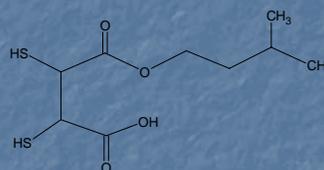
- **DMPS:** ácido 2,3-dimercapto-1-propanesulfónico



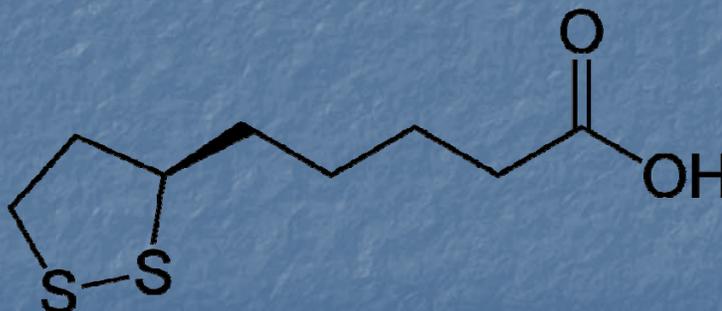
Ésteres del DMSA

- EL DMSA no pasa las membranas celulares por lo que no puede complejar especies tóxicas intracelulares. Para aumentar su lipofilicidad se comenzaron a sintetizar diversos de sus ésteres, alargando así la cadena carbonada del ácido.
- El mono éster del alcohol isoamílico (MiADMSA) ha demostrado ser particularmente efectivo para la detoxificación de Cd, Hg y As.

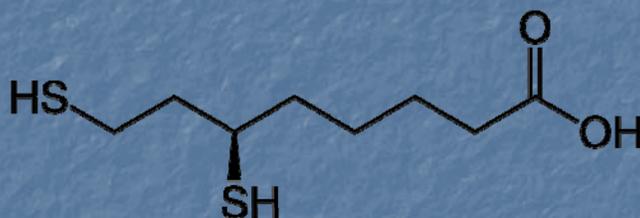
MiADMSA



Ácido lipóico, LA



Ácido dihidrolipóico, DHLA



- Existe ya abundante información acerca de las formas más eficientes para eliminar por quelación muchos de los elementos más tóxicos (Al, Sb, As, Be, Bi, Cd, Pb, Hg, Tl,.....).
- Por otra parte, en años recientes se ha notado una fuerte tendencia a estudiar, ante todo, la remoción de metales asociados a diverso tipo de enfermedades y desórdenes (p.ej., enfermedad de Wilson, mal de Alzheimer, siderosis, etc.).

ALGUNOS EJEMPLOS DE INTERÉS

- **ALUMINIO:** Todavía no existe un quelante ideal y muy específico para este elemento. Varios de los que se utilizan para tratamientos de acumulación de hierro, funcionan bien con Al.
- **ANTIMONIO:** El quelante más adecuado parece ser DMSA.
- **ARSÉNICO:** Clásicamente se utilizó el BAL. Se ha ido desplazando por DMSA y DMPS que son claramente superiores. También funcionan bien los ésteres del DMSA.

EJEMPLOS/Cont.

- **BERILIO:** El DMPS parece ser el quelante más eficiente.
- **BISMUTO:** Tanto el BAL como el DMPS parecen ser adecuados para su remoción.
- **CADMIO:** BAL está contraindicado, ya que potencia sus efectos tóxicos. Tanto el EDTA como el DMSA y el DMPS funcionan razonablemente bien. El tratamiento clínico más eficiente consiste en administración oral de DMSA combinada con la administración parenteral de la sal de Ca(II) del DTPA (ácido dietilnetetraminopentaacético).

EJEMPLOS/Cont.

- **PLOMO:** La combinación de DMSA y CaNa_2EDTA resulta muy adecuada. Un problema grave es la intoxicación crónica, ya que al cesar la aplicación del quelante, vuelve a reaparecer Pb en el organismo, debido a que se va liberando el elemento depositado en los huesos.
- **MERCURIO:** Para intoxicaciones con Hg-inorgánico se recomienda DMPS y para las de Hg-orgánico el DMSA.
- **TALIO:** No forma quelatos muy estables, por lo tanto su remoción es difícil. La administración oral de hexacianoferratos parece ser muy efectiva.

EJEMPLOS/El caso del vanadio

- La contaminación atmosférica por vanadio ha aumentado drásticamente en años recientes, fundamentalmente en los países más industrializados.
- La toxicidad es fuertemente dependiente de la forma de incorporación, de la naturaleza química y del estado de oxidación del vanadio.
- El vanadio (V) se considera usualmente más tóxico que los otros estados de oxidación.
- La toxicidad afecta básicamente el tracto respiratorio superior.

V/cont.

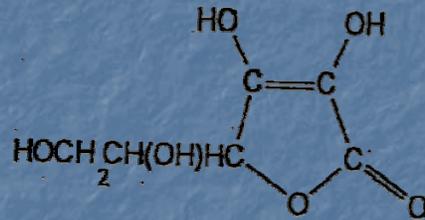
- También hay creciente interés en el desarrollo y aplicación de metalofármacos a base de vanadio, especialmente como agentes insulino-miméticos o como antitumorales.
- Estos hechos han aumentado considerablemente el interés en la toxicología y la decontaminación de vanadio.

V/cont.

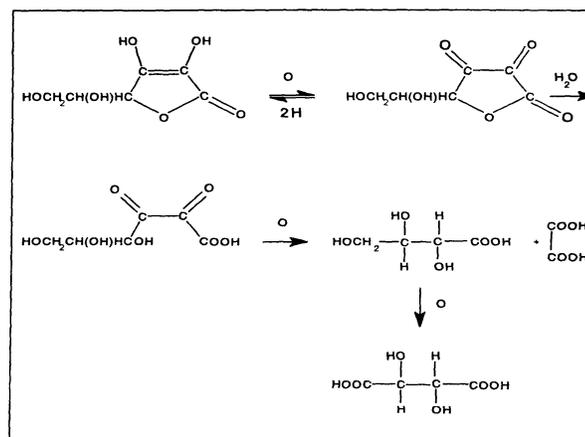
- Diversos agentes quelantes o sistemas reductores/quelantes han sido ensayados en años recientes.
- El sistema más apropiado para detoxificar vanadio parece ser el ácido ascórbico (**vitamina C**). Esto está probablemente relacionado con el hecho de que este ácido es un excelente reductor de vanadio(V) a VO^{2+} y la posible interacción y estabilización de este oxocatión con el ácido o alguno de sus productos de oxidación.

(E.J. Baran, *Chem. Biodivers.* **5**, 1475 (2008).)

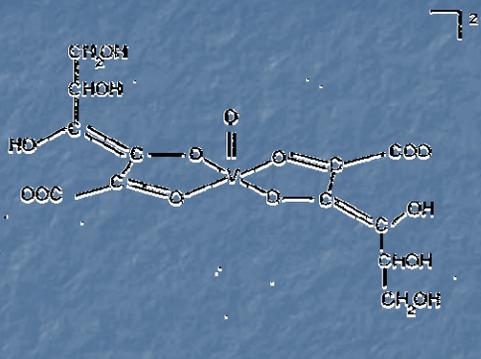
V/cont.



V/cont.



V/cont.



- E.G. Ferrer, P.A.M. Williams & E.J. Baran, *Z. Naturforsch.* **53b**, 256 (1998); E.G. Ferrer & E.J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.* **83**, 111 (2001).

V/cont.

- También se analizó la interacción del VO^{2+} y del V_2O_5 con DMSA. Se forma $[\text{VO}(\text{DMSA})_2]^{2-}$
(P.A.M. Williams & E.J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.* **109**, 189 (2006).)
- Y con el DMPS se genera, análogamente, $[\text{VO}(\text{DMPS})_2]^{4-}$
(P.A.M. Williams & E.J. Baran, *J. Inorg. Biochem.* **102**, 1195 (2008).)
- Asimismo, hay excelente interacción con el MiADMSA
(P.A.M. Williams, J. Zinzuk & E.J. Baran, *Biol. Trace Elem. Res.*, en prensa.)

Quelatoterapias relacionadas a diversas enfermedades y desórdenes

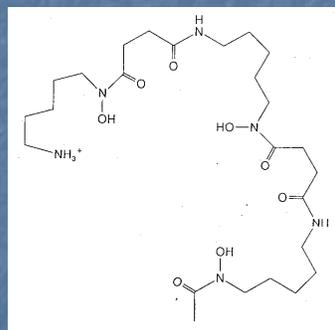
- Acumulación de hierro
- Enfermedad de Wilson
- Mal de Alzheimer

Acumulación de hierro

- *Hemocromatosis* (deposición de hierro y cirrosis hepática).
- *Hemosiderosis* (deposición de hierro).
- Pacientes con anemias hereditarias o de difícil tratamiento como la β -talasemia, requieren frecuentes transfusiones lo que también produce acumulación de hierro.

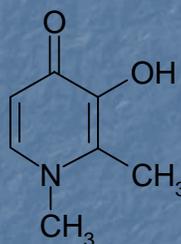
Fe/Cont.

- El quelante más estudiado y adecuado es la **Desferrioxamina-B**, un sideroforo bacteriano natural que tiene notable afinidad por el hierro.
- Debe ser administrado por infusiones subcutáneas prolongadas y continuadas ($\geq 8\text{h}$ y ≥ 5 días por semana).



Fe/Cont.

- Desde 1980 se ha comenzado a utilizar el llamado **ferriprox** y ligandos similares (del grupo de las piridinonas), con muy buenos resultados.

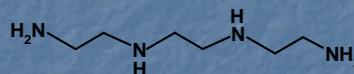


Enfermedad de Wilson

- Es un desorden genético que afecta el metabolismo del cobre. Se reduce la excreción de cobre produciéndose su acumulación en diferentes órganos y tejidos.
- Uno de los primeros síntomas externos es la precipitación de finos gránulos de cobre de color amarillo-verdoso en la córnea (*"anillos de Kayser-Fleischer"*).

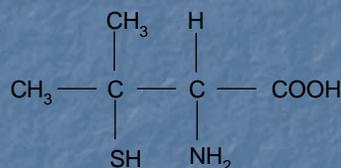
Tratamientos

- Inicialmente, se utilizó BAL con escaso éxito.
- A partir de 1956 se comenzó a utilizar la D-penicilamina.
- En pacientes que no toleran bien esta droga, se ha ensayado el uso de la trietilentetraamina (TETA).
- El DMSA se ha utilizado con éxito en China, en cientos de pacientes, durante los últimos cuarenta años.



D-penicilamina

- El isómero D ha mostrado poseer mayor actividad clínica y menor toxicidad que el isómero L.
- Recientemente se han ensayado algunos ésteres que aumentan la lipofilicidad y captación celular de la droga.



Tratamientos alternativos

- La utilización de sales de Zn(II) aparece como muy efectiva (parece que interfiere con la absorción intestinal de cobre, posiblemente por inducción de la producción de Zn-metalotioneínas).
- Recientemente se ha encontrado que el anión MoS_4^{2-} , generalmente administrado como $(\text{NH}_4)_2\text{MoS}_4$, es muy efectivo en la remoción de cobre.

Mal de Alzheimer

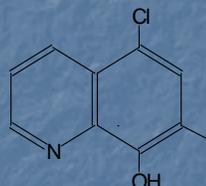
- Crecientemente se ha ido reconociendo el importante efecto que parece tener la presencia de ciertos cationes (especialmente Zn(II), Cu(II) y Fe(III)) en relación a esta enfermedad.
- Aparece una cierta concentración de metales en las "placas" y, aparentemente, los metales pueden jugar algún papel en la generación de las mismas.
- Estos depósitos metálicos pueden generar también "stress" oxidativo.

Remoción de metales

- Se han comenzado a utilizar diversos agentes quelantes tales como la Desferrioxamina-B, el ferriprox, el maltol y algunos de sus derivados.
- También se han ensayado algunas conocidas drogas utilizadas como quelantes en tratamientos de malaria (cloroquina, hidroxiclороquina) y diversos derivados de la 8-hidroxiquinolina (*oxina*).

Clioquinol (*PBT1*)

- Es un conocido antibiótico (*US-Pharmacopoeia*) que había dejado de utilizarse.
- Presenta alta lipofilicidad.
- Es un buen quelante de cationes M(II).
- Estructura de sus complejos de Cu(II) y Zn(II) fue reportada recientemente (M. Di Vaira *et al.*, *Inorg. Chem.* **43**, 3795 (2004)) y su comportamiento espectroscópico estudiado por nosotros (C.C. Wagner *et al.*, *J. Raman Spectr.* **38**, 373 (2007)).



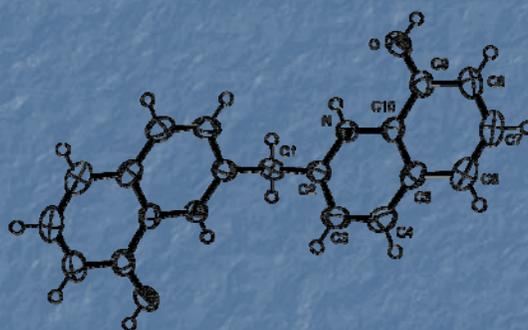
- Los ensayos clínicos con el clioquinol han tenido algunos inconvenientes, debido a la presencia de impurezas de di-yodo-8-hidroxiquinolina.
- Recientemente (2004) se ha patentado un nuevo derivado, denominado *PBT2*, que no contiene yodo y con el que hay ensayos clínicos en marcha desde 2008.

Recientemente, se ha sugerido el uso de algunas *oxinas* dobles

- Ensayos cualitativos con la 2,2'-metilenedi-8-hidroxiquinolina mostraron su buen poder complejante frente a Zn(II) y Cu(II) [C. Deraeve, M. Pitié, H. Mazargull, & B. Meunier, *New J. Chem.* **31**, 193 (2007).].
- Recientemente se determinó su estructura y se estudió su comportamiento espectroscópico (espectros de IR, Raman y NMR de ^1H y ^{13}C).

[J. Zinczuk, O.E. Piro, E.E. Castellano & E.J. Baran, *J. Mol. Struct.* **892**, 216 (2008).].

2,2'-metilenedi-8-hidroxiquinolina



Sistemas análogos

- Recientemente se han comenzado a realizar algunos ensayos con ligandos similares, en los cuales el puente CH_2 se reemplazó por otros sistemas-puente:
- $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- $>\text{CF}_2$, $>\text{CO}$
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$

[C. Deraeve *et al.*, *Chem. Eur. J.* **14**, 682 (2008).]

BIBLIOGRAFÍA

- D.M. Taylor & D.R. Williams, "*Trace Element Medicine and Chelation Therapy*", Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.
- E.J. Baran, "*Química Bioinorgánica*", McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- J.S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez & J. Sordo, "*Química Bioinorgánica*", Ed. Síntesis, Madrid, 2002.

BIBLIOGRAFÍA Cont.

- H.V. Aposhian, R.M. Maiorino, D. González-Ramírez, *et al.*, *Toxicology* **97**, 23 (1995).
- O. Andersen, *Chem. Rev.* **99**, 2683 (1999).
- O. Andersen, *Mini Rev. Med. Chem.* **4**, 11 (2004).
- L.E. Scott & C. Orvig, *Chem. Rev.* **109**, 4885 (2009).