



# METALES EN MEDICINA

“La Química Inorgánica biomédica es un área muy importante dentro de la Medicina actual. Ofrece un amplio abanico de posibilidades en el diseño de nuevos fármacos para su uso, tanto en diagnóstico como en terapia, y poder así encontrar nuevos tratamientos de enfermedades que todavía hoy son intratables.”

**POR ANTONIO LAGUNA  
Y M<sup>a</sup> CONCEPCIÓN GIMENO**

La aplicación de la Química en la Medicina ha sido un campo tradicionalmente dominado por la Química Orgánica, en el que la mayoría de los compuestos utilizados como fármacos pueden denominarse orgánicos. Sin embargo, la Química Inorgánica biomédica es un área muy importante dentro de la Medicina actual. Ofrece un amplio abanico de posibilidades a la hora de diseñar nuevos fármacos para su uso, tanto en diagnóstico como en terapia, y poder así encontrar nuevos tratamientos para enfermedades que todavía hoy son intratables. Los metales han sido utilizados por el hombre en medicina desde la antigüedad. Basta mencionar el uso del oro (Au) en China 2500 años antes de Cristo, el cobre (Cu) utilizado por los egipcios para purificar el agua, o el mercurio (Hg), arsénico (As) y antimonio (Sb) utilizados por Paracelso como diuréticos. A principios del siglo XX, el arsénico (como arsfenamina) se utilizó para el tratamiento de la sífilis, el antimonio como antiparasitario y el oro para la tuberculosis.

En la medicina actual los elementos metálicos están presentes en varias áreas que comprenden:

- **Elementos esenciales y tóxicos:** los elementos esenciales juegan un papel crucial en procesos biológicos que se desarrollan en nuestro organismo. El buen funcionamiento de éste depende del mantenimiento de una concentración adecuada de los mismos, ya que tanto el defecto como el exceso pueden causar daños importantes. Los elementos tóxicos son totalmente perjudiciales y, por ello, es necesaria su eliminación a través de lo que se conoce como terapia de quelatación.
- **Agentes terapéuticos:** incluyen todos los compuestos de elementos metálicos que se utilizan para el tratamiento de las diversas enfermedades.
- **Técnicas de imagen:** los elementos metálicos pueden ser utilizados en el diagnóstico de numerosas enfermedades a través de diversas técnicas de imagen.

Estas son las áreas de la Medicina a las que más contribuye la Química Bioinorgánica, aunque no son las únicas y basta para ello mencionar que alguno de los medicamentos orgánicos conocidos no tienen un efecto terapéutico puramente orgánico. Su objetivo en el organismo es, en muchas ocasiones, el secuestrar el elemento metálico de una metaloenzima y, así, inhibir su acción que puede ser clave en muchos



La Arsfenamina fue comercializada en 1910 bajo la marca de Salvarsan.



procesos biológicos. A este tipo de compuestos se les denomina inhibidores de enzimas y a él pertenecen muchos medicamentos como antibióticos, antiinflamatorios, anticancerígenos, etc., como es el caso de las bleomicinas. Éstas se utilizan no solo como antibióticos, sino también en el tratamiento del cáncer. Su mecanismo de acción consiste en la coordinación al centro de hierro de una enzima clave en procesos biológicos.

Existen otros ejemplos significativos, como las aplicaciones del titanio; este elemento, a pesar de no ser esencial para el organismo, es altamente biocompatible lo que lo hace idóneo para su utilización en implantes dentales, prótesis, marcapasos, catéteres de larga duración, etc.

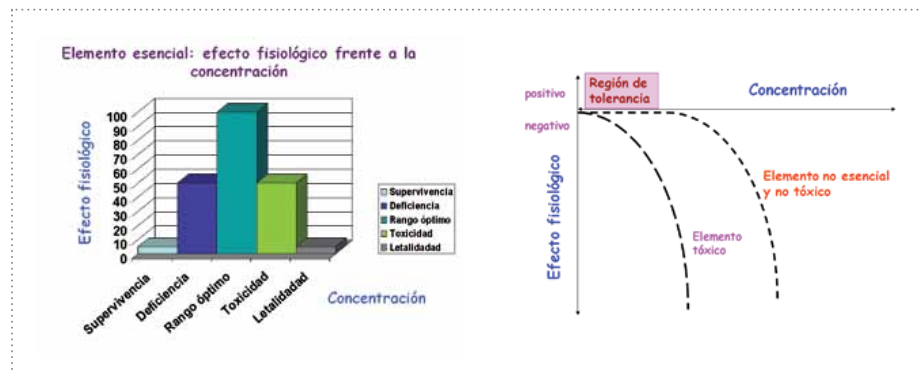


Prótesis de titanio.

## ELEMENTOS ESENCIALES Y TÓXICOS

Si nos fijamos en la Tabla Periódica de los elementos, encontramos un gran número de metales, principalmente de la primera serie de transición, que son esenciales para el organismo y se encuentran en éste en cantidades muy pequeñas. Estos metales desarrollan procesos biológicos indispensables para la vida humana

y deben encontrarse en nuestro organismo en una concentración óptima ya que, tanto la deficiencia como el exceso de los mismos, causan numerosas enfermedades y desarreglos y, en concentraciones extremas, pueden causar incluso la muerte. Uno de los casos más habituales es la deficiencia de hierro que causa anemia, o el exceso que provoca una enfermedad llamada hemocromatosis y que debe tratarse por los grandes riesgos que conlleva por la acumulación de hierro en el hígado. En general, la deficiencia de un oligoelemento es un proceso fácilmente reversible, a través de la ingesta de



Efecto fisiológico frente a la concentración para elementos esenciales, no esenciales y tóxicos.

complementos que contengan el elemento, por ejemplo la toma de hierro en forma de una de sus sales,  $\text{FeSO}_4$ .

Existen, en algunos casos, deficiencias que son congénitas, como la deficiencia de cobre en el organismo, denominada enfermedad de Menkes. Esta enfermedad es un proceso neurodegenerativo progresivo, propio de la infancia, que se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X. Involucra un suministro deficiente de cobre a las enzimas cobre-dependientes, que se hace a través de la proteína de Menkes. En la célula, el cobre es captado por la metalotioneína para luego ser enviado a la sangre a través de la proteína de Menkes. El déficit congénito de esta proteína lleva a una acumulación del cobre en la célula y a la incapacidad de suministrar el cobre necesario para los demás órganos. La clínica mostrada por esta enfermedad es un deterioro neurológico progresivo y rápido, en el que se destaca la desconexión total con el medio, retraso mental intenso, hipotonía severa, crisis convulsivas, etc. El pelo puede servir como diagnóstico de la enfermedad ya que es escaso, quebradizo y ensortijado.

El mejor tratamiento para estos pacientes es una detección temprana de la enfermedad y el suplemento de cobre por medio del histidinato de cobre, que ha demostrado ser eficaz en la prevención del deterioro neurológico, sobre todo si se comienza a tratar en el periodo neonatal o preferiblemente fetal. El tratamiento debe mantenerse de por vida y, si no se trata la enfermedad, es mortal.

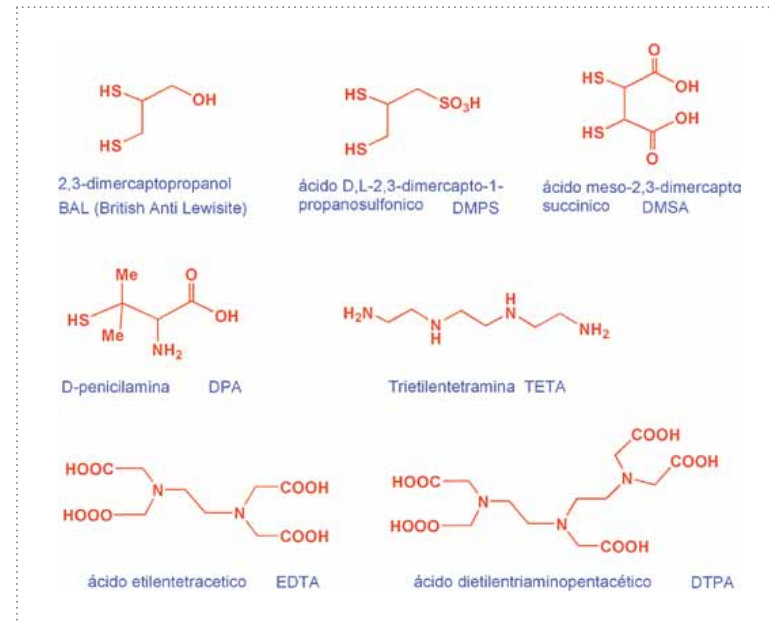
Tanto los elementos metálicos esenciales en exceso, como los no esenciales o los tóxicos, pueden estar presentes en el organismo por varios motivos, desde desórdenes metabólicos, contaminación ambiental, ingesta accidental, etc. Estos elementos producen un efecto fisiológico negativo que se puede traducir en graves enfermedades y, por ello, existe una terapia para este tipo de desórdenes que se denomina "Terapia de quelatación". Esta consiste en la eliminación del elemento tóxico para el organismo a través de la introducción de un ligando, generalmente quelato, la formación de un complejo metálico, que es menos tóxico que el metal y, finalmente, la eliminación de este complejo metálico a través de la vía renal o biliar. Esta terapia tiene su origen en la búsqueda, por parte de los ingleses, de un antídoto para el gas de guerra Lewisita ( $\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2$ ), creado antes de la 2ª Guerra Mundial, pero que no llegó a utilizarse. El antídoto encontrado fue el compuesto 2,3-dimercaptopropanol, conocido con las siglas BAL (British anti-lewisita), y fue el primero de una serie de quelatos aprobados como fármacos y que se pueden utilizar en caso de envenenamientos con metales. En la figura se pueden ver la nueva generación

de este tipo de quelatos DMPS y DMSA que son más efectivos para la eliminación de metales pesados como mercurio (Hg), cadmio (Cd), plomo (Pb), arsénico (As), etc. y son menos tóxicos. La D-penicilamina (DPA) se utiliza, fundamentalmente, en la enfermedad de Wilson que, al igual que la de Menkes, es una enfermedad genética que consiste en la imposibilidad, por parte del organismo, de eliminar el exceso de cobre, con la consecuente acumulación del mismo en diferentes órganos como el hígado, el cerebro y la córnea. Algunos pacientes que no toleran bien la DPA pueden ser tratados con otros quelatos como la trietilentetamina (TETA). Hay otra serie de ligandos quelato que se pueden utilizar en casos de envenenamiento con otros metales, como son los ácidos aminocarboxílicos, como el ácido etilentetracético (EDTA) utilizado para eliminar cobalto

**“En la Tabla Periódica de los elementos, encontramos un gran número de metales, principalmente de la primera serie de transición, que son esenciales para el organismo y se encuentran en éste en cantidades muy pequeñas.”**

(Co), níquel (Ni), manganeso (Mn), o el ácido dietilentriaminopentacético para la sobreexposición a sustancias radiactivas de plutonio o uranio. La deferoxamina (Desferal) para eliminar el exceso de hierro e incluso de aluminio (Al). En este sentido se ha observado que existe una acumulación de aluminio en el cerebro en los enfermos de Alzheimer y, aunque se ha probado la eliminación por medio de quelatos, el resultado ha sido que el Al se elimina de otros órganos, pero no del cerebro.

**Hipotonía:**  
un síntoma de la enfermedad de Menkes.



Algunos compuestos utilizados en Terapia de Quelatación.

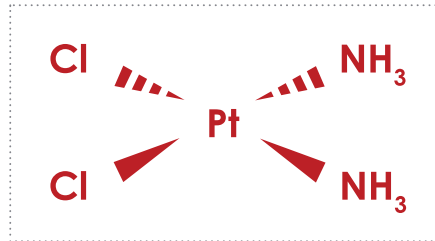
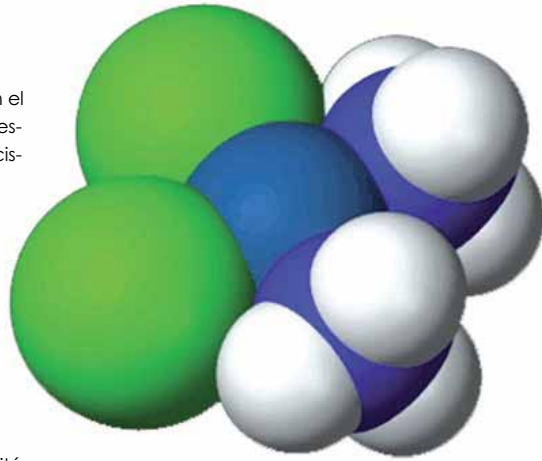


## AGENTES TERAPÉUTICOS

### Compuestos anticancerígenos

La aplicación de compuestos metálicos en el tratamiento del cáncer se inicia con el descubrimiento de la actividad citotóxica del cisplatino,  $\text{cis-}[PtCl_2(NH_3)_2]$ , en 1965. Este compuesto fue preparado, por primera vez, en 1845 por Peyrone y su estructura deducida por Werner en 1893. Barnett Rosenberg estaba estudiando el efecto del campo eléctrico sobre el crecimiento de la bacteria *Escherichia coli*, utilizando un electrodo de platino, cuando observó que se producía la inhibición de la división celular, bajo la acción del campo eléctrico. Necesitó de una gran labor de investigación para saber que la inhibición celular no la producía el campo eléctrico, sino que parte del platino del electrodo había pasado al medio de cultivo, donde había cloruro de amonio ( $NH_4Cl$ ), y formado, así, el complejo *cis*-diclorodiaminoplatino(II).

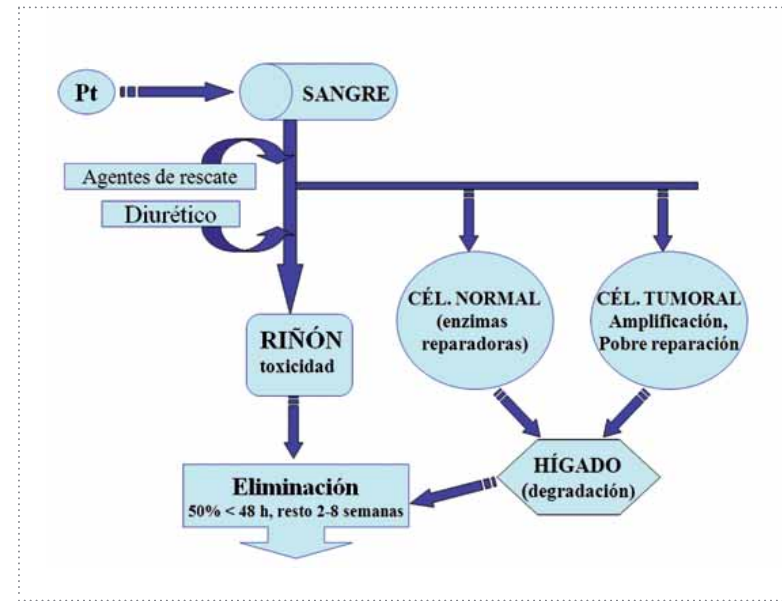
Inicialmente, le resultó difícil convencer al *National Cancer Institute* de que un compuesto de un metal pesado podría ser adecuado para el tratamiento del cáncer, así que comenzó la segunda etapa de investigación en compuestos anticancerígenos, las pruebas en animales, en su propio laboratorio. Los resultados obtenidos en ratones fueron espectaculares, como indica la publicación en 1968 de los mismos en la revista *Nature*. La fase clínica del cisplatino fue difícil, ya que los efectos secundarios estuvieron a punto de impedir que se continuase su estudio. Estos problemas consistían, fundamentalmente, en náuseas, vómitos y acumulación del metal en el riñón. Para todo ello se encontraron soluciones aceptables que consistían en la utilización de dosis menores, sin afectar a la actividad, y el uso de una terapia de hidratación con diuréticos para evitar el daño renal. En caso necesario, se podía utilizar un agente antiemético para evitar las náuseas y un agente de rescate (que-



Estructura del cisplatino.

lato) para eliminar el platino del riñón. Con todo ello, el genérico cisplatino, nombre comercial Platinol, fue aprobado como fármaco en 1978 y, desde entonces, se ha convertido en uno de los medicamentos anticancerígenos más vendidos. Es activo, principalmente, en cáncer de genitales, especialmente para el cáncer de testículos puede llegar a una cura superior al 90%, incluso con metástasis.

La investigación llevada a cabo en complejos de platino para el cáncer ha dado lugar a medicamentos de segunda y tercera generación, como el carboplatino, muy utilizado en cáncer

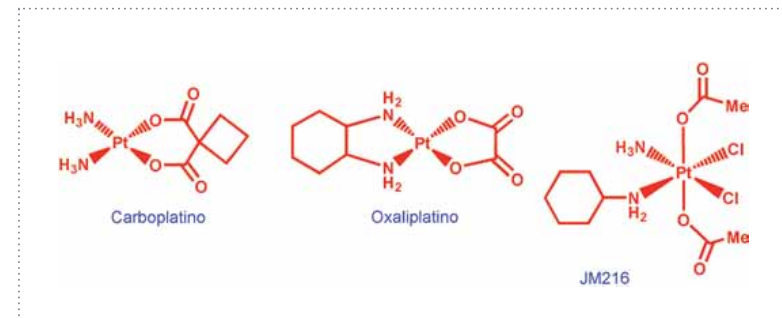


Evolución fisiológica del cisplatino.

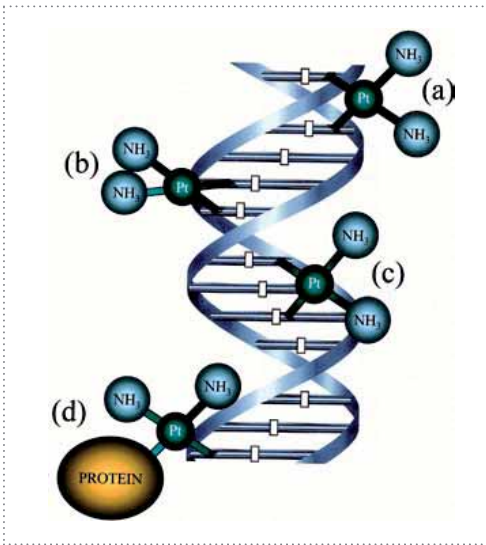
de ovario, el oxaliplatino, muy activo en cáncer de colon en combinación con el 5-fluoracilo o el compuesto de platino(IV) (JM216) adecuado para una administración oral.

Grande ha sido el esfuerzo en elucidar el mecanismo de acción de esta droga, llegándose a la conclusión de que la diana biológica del cisplatino es la molécula de ADN, donde el pla-

tino se coordina preferentemente a la guanina y a la adenina, con mayor porcentaje de coordinación a dos guaninas conjuntas de la misma cadena. Esta coordinación del metal provoca distorsiones irreparables en la cadena de ADN, de forma que el sistema de reparación de nucleótidos es incapaz de reparar el daño causado, y se pone en marcha la muerte celular programada o apoptosis.



Fármacos de platino de segunda y tercera generación.



Coordinación del cisplatino a la doble hélice del ADN.

El éxito de los compuestos de platino en el tratamiento del cáncer propició la investigación en otros compuestos metálicos. Los complejos de titanio del tipo  $[TiCp_2Cl_2]$  (Cp = ciclopentadienilo) demostraron una gran actividad *in vitro* en cánceres gastrointestinales, pero los estudios

posteriores evidenciaron una gran inestabilidad de los mismos en el medio biológico. Más prometedores son los complejos de rutenio (Ru), NAMI-A y KP1019 (ver figura), que se encuentran en fase de estudios clínicos y son muy activos en diversos tipos de cáncer, algunos resistentes al cisplatino, con metástasis.

**Compuestos antiartríticos de oro**

El oro se conoce desde la Antigüedad. Desde las primeras civilizaciones, su color amarillo-rojizo, distinto de otros colores naturales, y su inalterabilidad frente a los agentes atmosféricos o fluidos corporales, hacen que se le asocie con la divinidad (dios sol) y con la inmortalidad. Es frecuente la utilización de amuletos de oro para ahuyentar los malos espíritus desde las primeras civilizaciones, y tampoco faltan las propuestas de ingesta de oro, finamente dividido o en forma de elixires. Wei Boyan (siglo II a.C., China) ya

afirma que "se puede ingerir para conseguir la longevidad" y, desde entonces, no faltan recetas para conseguir polvo de oro que, convenientemente mezclado con sales minerales y zumos de frutas, tiene un sabor agradable. El descubrimiento del agua regia (mezcla de

ácido clorhídrico y nítrico), hacia 1300 permite obtener disoluciones de oro y la comercialización de elixires con nombres como *Goldwasser*, *Aurum Potabile* o *Life Preserving Drops* que se proclama sirven para curar la melancolía, debilidad, alcoholismo, sífilis...

No obstante, la moderna crisoterapia (del griego, *crisos*, oro) surge tras el descubrimiento por Robert Koch (1890) de que el compuesto de oro  $K[Au(CN)_2]$  tenía propiedades bactericidas. El mismo Koch descubre que los enfermos con artritis reumatoide mejoran sensiblemente tras el tratamiento con compuestos de oro. En la actualidad, es la principal aplicación médica de este metal.

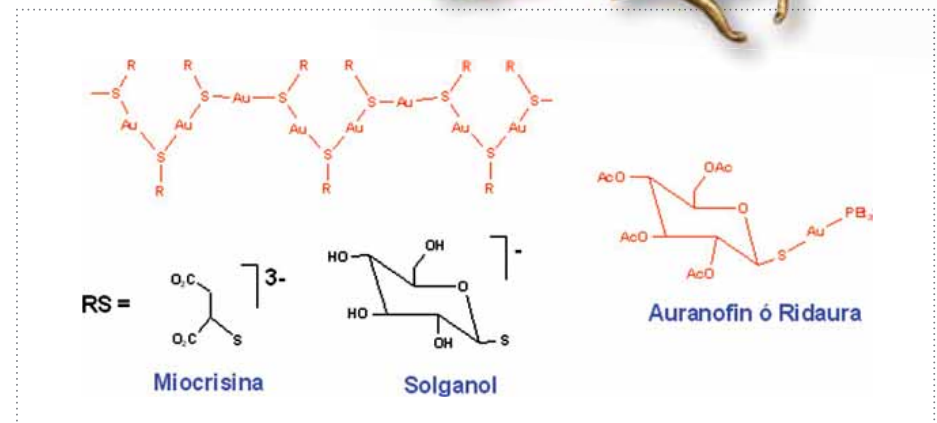
La artritis reumatoide es consecuencia de un mal funcionamiento del sistema inmunológico, que se traduce en la inflamación y progresiva erosión de las articulaciones. Puede acabar en graves deformaciones e inmovilidad

de la articulación. Al parecer, los compuestos de oro son capaces de inhibir la acción de las enzimas, que provocan la degradación, y evitar la producción de especies oxigenadas (superóxidos y radicales hidróxido), que contribuyen al deterioro del cartilago o del hueso. Los compuestos que se utilizan actualmente son tiolatos de oro (*Miocrisina* o *Solganol*) y, particularmente, el *Auranofin* (ver figura). Al entrar en el torrente sanguíneo, tioproteínas, como la albúmina, son las encargadas de provocar el desplazamiento de alguno de los ligandos (fosfinas, tioles) y de transportar al oro hasta las células. La entrada del oro en las mismas se produce, también, gracias a la acción de tioproteínas.



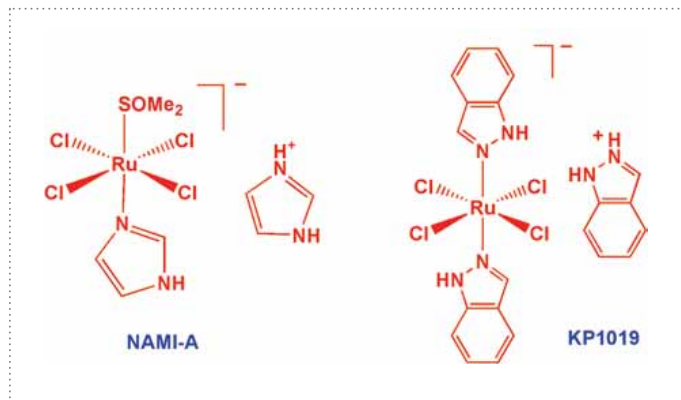
Amuleto del antiguo Egipto.

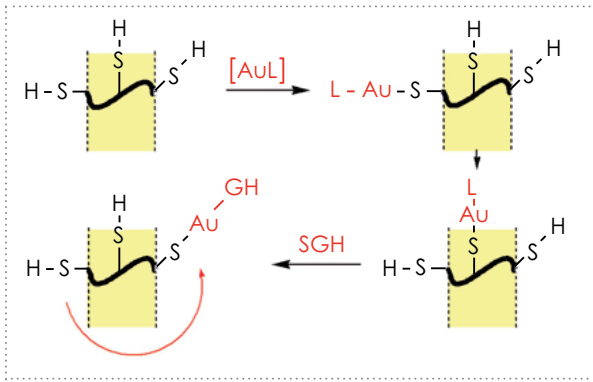
\*ny-image3.etsy.com



Compuestos de oro y nombres comerciales que se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Compuestos de rutenio antitumorales en fase de estudios clínicos.





Esquema de penetración del oro en las células (L = SR ó PEt, GSH = glutatión).

### Agentes antimicrobianos

La utilización de plata como biocida se remonta a antiguas civilizaciones, que la utilizaban para la fabricación de utensilios de cocina y recipientes para guardar el agua. La práctica de instilar unas gotas de una disolución al 1 % de Nitrato de plata  $\text{AgNO}_3$  en los niños recién nacidos para prevenir la oftalmia neonatal todavía se realiza en algunos países. La plata es activa en muy bajas dosis y posee una toxicidad muy baja. En la medicina moderna se utiliza la

sulfadiazina de plata, un compuesto insoluble que libera iones plata lentamente, en forma de crema (Silverdema, Flamazine, etc.) para prevenir infecciones por bacterias y levaduras, en quemaduras de segundo y tercer grado. Las nanopartículas de plata son también muy eficaces frente a un amplio rango de bacterias, hongos y levaduras y están siendo muy utilizadas en la fabricación de material hospitalario.

Actualmente se estudian otras potenciales aplicaciones de compuestos de oro(I) y oro(III) en el tratamiento del asma, como agentes bactericidas y antivíricos o agentes anticancerígenos (de momento, *in vitro* o con pequeños animales). El oro metal se utiliza para pequeños implantes (oído medio) o en forma de hilo, para proteger venas o arterias débiles o en cirugía plástica.

Los compuestos de antimonio se han utilizado también en medicina, desde hace varios siglos, como agentes eméticos. Los compuestos de antimonio (III) son, en general, más tóxicos que los de antimonio (V). Existen dos fármacos de antimonio que son efectivos para el tratamiento de la Leishmaniosis, una enfermedad grave causada por parásitos intracelulares que afecta, sobre todo, a animales y, muy raramente, al hombre. Estos compuestos son de antimonio(V) como el estibogluconato sódico (Pentostam) y de antimonio(III), como el antimoniato de meglimina (Glucantime).

Otro elemento, cuyos compuestos se han utilizado en medicina desde la Antigüedad para el tratamiento de problemas gastrointestinales, es el bismuto. Normalmente, son sales de bismuto(III) como el citrato, salicitato o el subcitrato de bismuto coloidal. Actualmente, se utilizan en el tratamiento de úlceras gástricas producidas por la bacteria *Helicobacter pylori*, normalmente combinado con otros antibióticos. La actividad antimicrobiana de las sales de bismuto puede deberse a la unión del bismuto a proteínas y enzimas.

**“La medicina moderna demanda, cada vez más, métodos y técnicas que permitan un diagnóstico exacto del estado de una determinada enfermedad, lo que está contribuyendo al desarrollo de nuevas y más eficaces técnicas de imagen.”**

En muchas de estas técnicas, la calidad de la imagen se puede potenciar mediante la administración de compuestos metálicos. Este es el caso, por ejemplo, de la ingesta de sulfato de bario para el estudio del sistema gastro-intestinal mediante rayos X, dado que el bario es opaco a este tipo de radiación. El estudio del comportamiento de los protones del agua de los distintos tejidos de nuestro cuerpo, bajo un campo magnético, se puede potenciar mediante la adición de compuestos paramagnéticos de metales de transición o lantánidos. Por otro lado, para estudiar la radiación  $\gamma$  que se escapa de un determinado órgano, es necesario que previamente se haya administrado un compuesto radiactivo emisor  $\gamma$ .

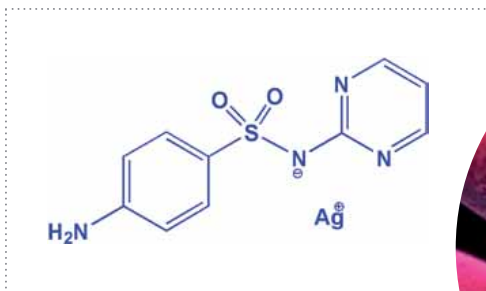
### TÉCNICAS DE IMAGEN

La medicina moderna demanda, cada vez más, métodos y técnicas que permitan un diagnóstico exacto del estado de una determinada enfermedad, lo que está contribuyendo al desarrollo de nuevas y más eficaces técnicas de imagen. Las imágenes que necesita el médico se pueden producir mediante el estudio de la absorción de una determinada radiación aplicada externamente (es el caso de técnicas como rayos X, ultrasonidos o la resonancia magnética de imagen (RMI)) o mediante la administración de pequeñas cantidades de un compuesto radiactivo y posterior estudio de la radiación que escapa del cuerpo (p.e. gammagrafía).

A continuación, resumiremos el alcance de estas dos últimas técnicas, desde un punto de vista fundamentalmente químico:

### Gammagrafía

Los isótopos radiactivos pueden emitir radiación  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ . Precisamente la radiación  $\gamma$  es la más penetrante, pudiendo atravesar perfectamente el cuerpo humano. Se trata de suministrar al paciente un compuesto que contenga un isótopo radiactivo emisor y (que, a ser posible, se dirija hacia el órgano que se quiere estudiar) y, posteriormente, se analiza la radiación emitida. Con la ayuda de una cámara de detección de rayos  $\gamma$  y de un apropiado sistema informático, que transforme las señales recibidas



Sulfadiazina de plata e imagen de nanopartículas de plata con bacterias.



en imágenes, se pueden obtener excelentes representaciones de los distintos órganos estudiados en las que el médico puede apreciar las zonas dañadas.

No es el único, pero el isótopo más utilizado en la actualidad es el  $^{99m}\text{Tc}$ . Se trata de un emisor  $\gamma$  de 141 keV, que es una energía próxima a la óptima de detección de las gamma-cámaras que se comercializan actualmente (150keV). El tecnecio no es un elemento natural (fue el primer elemento que se preparó artificialmente y todos sus isótopos son radiactivos), pero se está produciendo en los reactores nucleares. Para generar  $^{99m}\text{Tc}$  se utiliza  $^{99}\text{Mo}$ . Las reacciones nucleares, así como la descomposición del tecnecio, se recogen en la figura. El isótopo nuclear metaestable  $^{99m}\text{Tc}$  se descompone al  $^{99}\text{Tc}$ , mediante la emisión de rayos  $\gamma$ . Debe notarse que tanto el  $^{99}\text{Mo}$  como el  $^{99}\text{Tc}$  son emisores  $\beta$  y, por lo tanto, deben extremarse las precauciones en su manipulación.

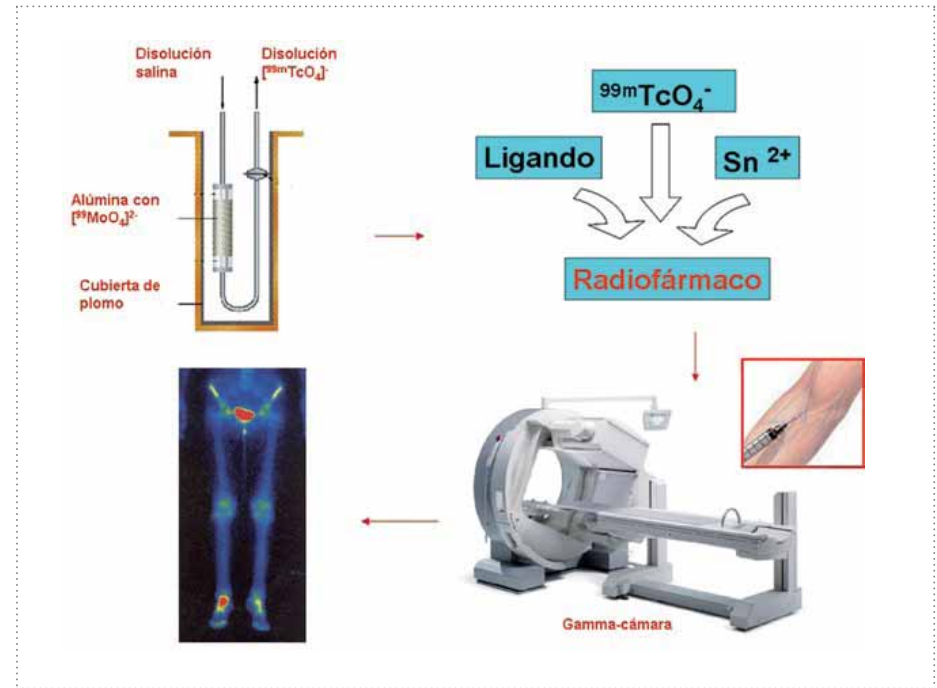
El molibdeno se encuentra, en forma de  $[\text{MoO}_4]^{2-}$ , retenido en una columna de intercambio de alúmina. Al añadir suero fisiológico, éste disuelve el  $[\text{TcO}_4]^-$  formado. La disolución, sin embargo, es muy diluida ( $10^{-7}$ - $10^{-8}$  M).

Estas disoluciones ya se podrían utilizar como tales. Por ejemplo, el  $[\text{TcO}_4]^-$  tiene un comportamiento parecido al  $[\text{I}_2]^-$  y se acumula en el tiroides, por lo que se puede suministrar para estudiar este órgano. Sin embargo, lo más frecuen-

te es que, a partir de las disoluciones anteriores, se preparen los radiofármacos apropiados. Se trata de sintetizar compuestos de tecnecio que sean capaces de dirigirse preferentemente al órgano que se desea estudiar y no a otros. No es una tarea fácil, si se tiene en cuenta que partimos de disoluciones muy diluidas y de que el tiempo de que se dispone es pequeño, dada la corta vida media del isótopo nuclear  $^{99m}\text{Tc}$ . Por lo tanto, la preparación del radiofármaco hay que hacerla muy rápidamente y no se dispone de tiempo para la caracterización del compuesto final. Técnicas como espectroscopia IR, RMN o difracción de rayos X no son aplicables en este caso.

Muy frecuentemente, en el compuesto que se desea obtener, el tecnecio debe de encontrarse en estado de oxidación inferior a VII. Por ello, se añade un reductor que generalmente es una sal de  $\text{Sn}^{2+}$ . Se adiciona también un ligando que va a permitir no solo la formación de un complejo estable, sino que también va a ser responsable de trasladar al tecnecio hacia el corazón, hígado, sistema óseo..., es decir, al órgano que se desea estudiar y no a otros. Se pueden añadir otros reactivos, por ejemplo, para ajustar las condiciones de pH. La reacción debe de ser muy rápida, por lo que todos esos reactivos se adicionan a la vez y en gran exceso.

La biodistribución depende del complejo formado (de la naturaleza del ligando, tamaño, car-

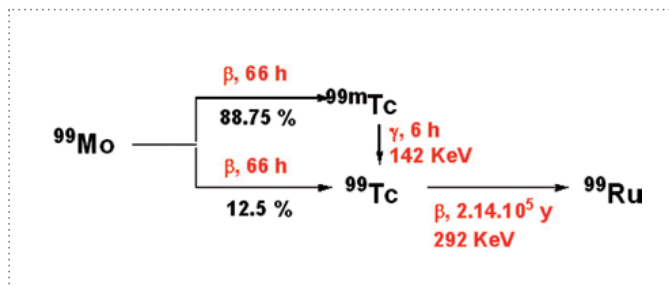


Secuencia de realización de una gammagrafía: Generador de  $^{99m}\text{Tc}$ . Preparación del radiofármaco. Estudio en la gamma-cámara e imagen de extremidades inferiores.

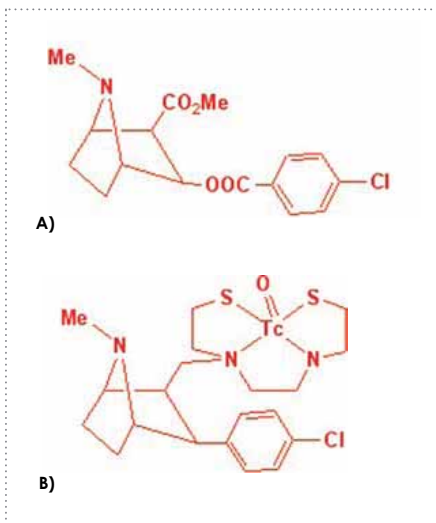
ga) y permite que se concentre preferentemente en un órgano u otro. Por ejemplo, mediante la utilización de metildifosfonato ( $\text{H}_2\text{MDP}$ ), a un pH apropiado, se prepara una disolución de  $[\text{Tc}^{\text{IV}}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{MDP})]$  que se fija preferentemente en los huesos, gracias a la coordinación de los oxígenos de los grupos fosfonato a los centros de calcio del hidroxiapatito. Hay una mayor acumulación en las zonas dañadas, pues es allí donde hay una mayor concentración de calcio. De esta forma, se pueden obtener gammagrafías, como la que se recoge en la figura. Se trata de un paciente con lesiones en las articulaciones de las extremidades inferiores. El tecnecio se elimina por la orina, como se puede apreciar por la mayor concentración en la vejiga.

Se trata de un tema de investigación todavía muy abierto para el químico, con dos retos principales. El primero, conocer mejor la naturaleza de los radiofármacos, lo que se puede lograr trabajando con isótopos de tecnecio más estables, como el  $^{99}\text{Tc}$  o con otros elementos con un comportamiento similar, como el renio. El segundo reto consiste en preparar compuestos que se dirijan solamente al órgano que se desea estudiar. Por ejemplo, es conocido que la cocaína o derivados bloquean los sitios de transportadores de dopamina en el cerebro, por lo que la inserción de tecnecio en algún sustituyente puede facilitar su transporte para un estudio posterior del Parkinson.

Esquema de obtención y desintegración de  $^{99m}\text{Tc}$







A) Molécula de cocaína.  
B) Molécula de estructura similar con Tc.

## Resonancia Magnética de Imagen (RMI)

Es también una técnica de gran importancia en diagnóstico clínica, que busca aumentar el contraste entre las distintas partes de un tejido normal o enfermo. Se basa en el estudio de las señales que producen los protones del agua, bajo la acción de un campo magnético. Estas señales dependen de los tiempos de relajación que son distintos para las distintas partes del cuerpo, y que se pueden alterar por la presencia en las proximidades de metales de transición paramagnéticos. Los complejos de metales paramagnéticos pueden disminuir los tiempos de relajación de los protones próximos a través de interacciones bipolares. En la Resonancia Magnética de Imagen no se visualizan directamente los protones, sino los cambios en la relajación de los mismos, por lo que la presencia de iones paramagnéticos da lugar a señales de mayor intensidad. Todo ello,

convenientemente computerizado, se traduce en unas imágenes bidimensionales que ayudan al diagnóstico.

En estos estudios se utilizan compuestos de metales con un elevado número de electrones desapareados, principalmente gadolinio(III), hierro(III) o manganeso(II). Los compuestos de estos iones deben de ser: a) Biocompatibles, solubles en agua y estables. b) Eficaces en la relajación de los protones a una dosis en la que no sean tóxicos. c) Apropriados para una específica biodistribución *in vivo*, de manera que se acumulen en el tejido que se pretende estudiar. d) Estables, tanto los compuestos como sus metabolitos, no tóxicos y fácilmente excretables.

Generalmente, los metales de transición son tóxicos. Por ello conviene que se administren en forma de un compuesto estable, con baja tendencia a la disociación en los sistemas biológicos. Por ejemplo,  $[Gd^{III}(DTPA)(H_2O)]^{2-}$  (DTPA = dietilaminopentaacetato), que se puede utilizar para el estudio de tumores o edemas cerebrales, es muy estable y se excreta intacto por los riñones. Tiene una baja toxicidad ( $LD_{50} = 10-20$  mmol/Kg). Sin embargo,  $[Gd^{III}(EDTA)(H_2O)]^{-}$  (EDTA = etilendiaminotetraacetato) es más tóxico, debido a que, probablemente, está totalmente disociado *in vivo* (su toxicidad es comparable a la de  $GdCl_3$ ,  $LD_{50} = 0.5$  mmol/Kg). En la figura se recoge la imagen de un paciente que posee un edema cerebral sin (izquierda) y con (derecha) contraste de gadolinio.

## RADIOTERAPIA

Además de los isótopos metaestables, emisores  $\gamma$ , como el  $^{99m}Tc$ , que, como acabamos de ver, se usan en gammagrafía, la medicina utiliza otros radiofármacos que son apropiados para la terapia paliativa del dolor o en el tratamiento de determinados tumores. Entre los primeros,



Aparato de Resonancia Magnética de Imagen e imagen de un cerebro realizada sin (izquierda) y con (derecha) contraste.

podemos mencionar al cloruro de estroncio-89 que se utiliza para mitigar el dolor óseo. El  $^{89}Sr$  es un isótopo radiactivo emisor  $\beta$ , que se administra por medio de una inyección intravenosa. Una vez en el torrente sanguíneo, se comporta como el calcio. Se elimina preferentemente por la orina. El renio-186 es un emisor  $\beta$  y  $\gamma$ . Como emisor  $\gamma$ , se puede utilizar también para la adquisición de gammagrafías  $\gamma$ , en forma de fosfonatos se fija en los huesos, por lo que se utiliza en el tratamiento paliativo de metástasis ósea.

En el tratamiento de tumores, hay que tener en cuenta que las células cancerosas tienden a reproducirse más rápidamente que las sanas. La radiación destruye más fácilmente a las células que se reproducen con mayor velocidad, por lo que la radioterapia daña más a las células tumorales que a las normales.

Concretamente, la radioterapia altera preferentemente el ADN de las células cancerosas, lo que impide su crecimiento y división. Hay que tener en cuenta que, aunque en menor proporción, también se destruyen células sanas, por lo que hay algún efecto secundario en estos tratamientos. La radioterapia se puede aplicar de dos formas: a) la más utilizada es a través de una fuente externa de radiación de rayos X de alta potencia que se dirige hacia el tumor, o b) mediante la introducción de granos o semillas radiactivas dentro o cerca del tumor (radiación intersticial o braquiterapia). Un aspecto importante de la braquiterapia es que la radiación solo afecta a una zona muy localizada (las partículas  $\alpha$  ó  $\beta$  son poco penetrantes), próxima a la fuente de radiación. La exposición

a la radiación de los tejidos sanos, más alejados de la fuente, es, por lo tanto, reducida. Así, por ejemplo, la introducción de semillas de oro-198 se utiliza en el tratamiento de tumores cerebrales o de próstata, microesferas de Ytrio-90, en el tratamiento de neoplasias hepáticas o semillas de Iridio-192 en el tratamiento de tumores ginecológicos.

Antonio Laguna y M<sup>o</sup> Concepción Gimeno

Dpto. Química Inorgánica  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Zaragoza