



QUELATOTERAPIA

Álvaro Fernández Arranz

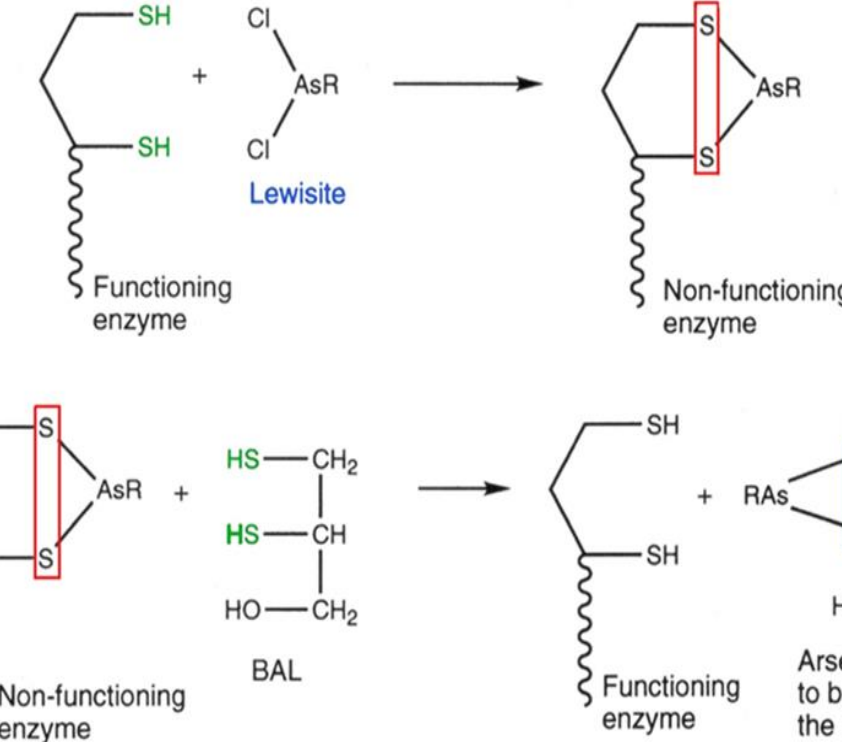
Trabajo de fin de grado. Junio de 2018.
Facultad de farmacia Universidad Complutense

1. INTRODUCCIÓN

La **Quelatorapia** consiste en la selección y diseño de agentes quelantes adecuados para corregir concentraciones no fisiológicas de iones metálicos. Estos desequilibrios se producen por intoxicaciones o enfermedades y se intentan solucionar vía formación de complejos. El agente quelante debe tener adecuada selectividad y especificidad.

Quelato: compuesto de coordinación formado por un átomo central (metal o no metal) y uno o varios ligandos con más de un átomo dador.

Los **ligandos** están formados por especies neutras y aniónicas.



2. OBJETIVOS

- Entender el concepto de quelatorapia.
- Conocer cuáles son los principales agentes quelantes que se utilizan.
- Conocer el uso de la quelatorapia en la actualidad.

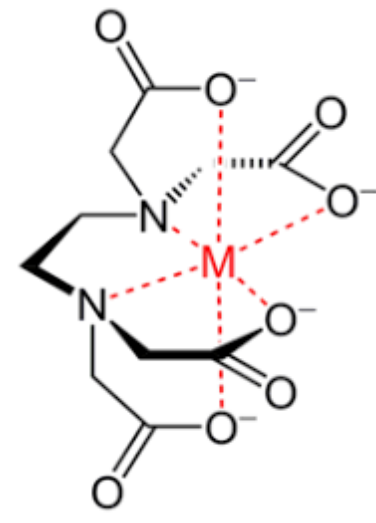
3. METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de diversos artículos en internet y la consulta de libros de Química y elaboración del trabajo comparando y comprobando la veracidad de estos.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

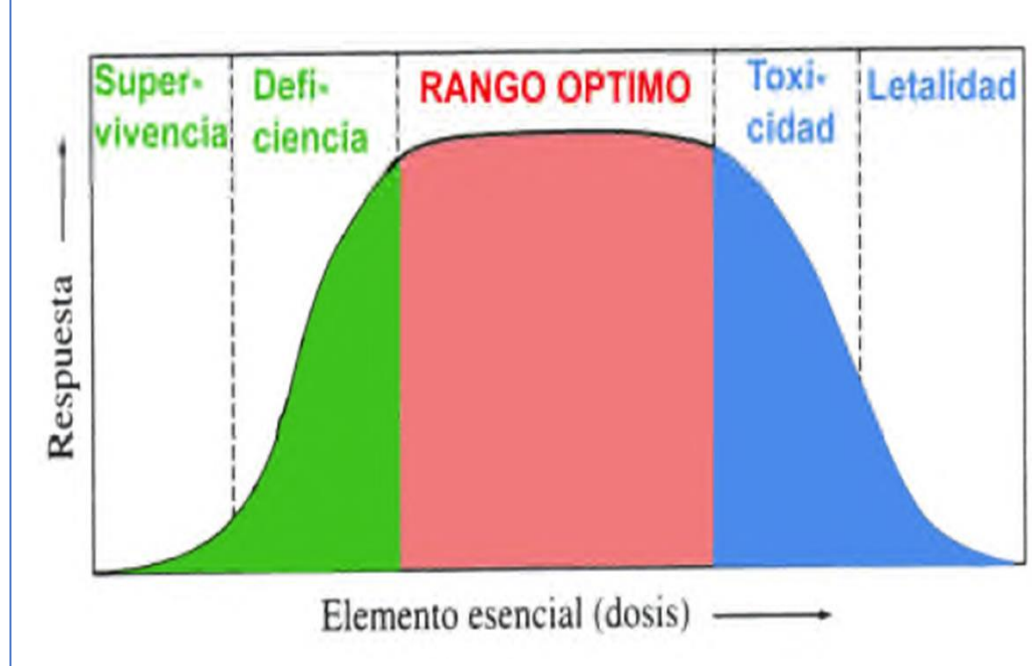
El agente quelante ideal:

- Ser hidrosoluble.
- Resistente a la biotransformación.
- Capacidad de llegar a los depósitos del metal.
- Capaz de formar complejos atóxicos con los metales tóxicos
- Ser eliminados con facilidad.
- Tener escasa afinidad por los metales.



Los principales agentes quelantes usados son el EDTA, BAL, D-penicilamina y desferrioxamina B.

Esencialidad y toxicidad



Mecanismos de toxicidad de los metales:

- Bloqueo de los grupos funcionales esenciales de las biomoléculas.
- Desplazamiento de un ion metálico esencial de las biomoléculas.
- Modificación de la conformación activa de las biomoléculas.
- Ruptura de biomembranas.
- Número de átomos dadores que se unen al metal central.

Eliminación de metales tóxicos:

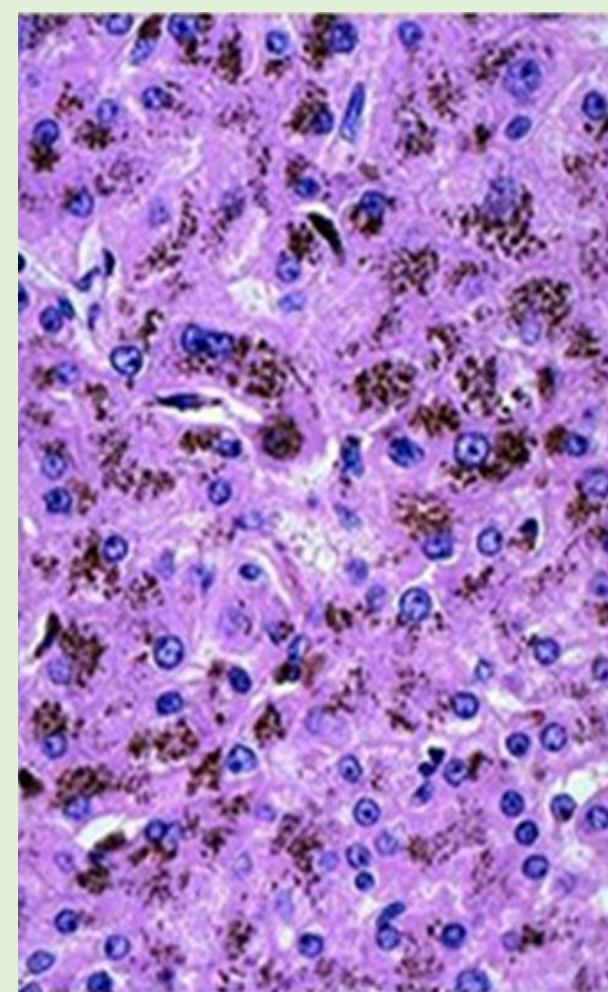
	Mecanismo de toxicidad	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
Plomo (II y III)	<ul style="list-style-type: none"> • Se acumula en el organismo, (huesos y dientes). • Similitud con el Ca^{2+}, interfiere con las rutas metabólicas de la mitocondria. • Su principal diana son enzimas con grupos -SH, dependiente de zinc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los principales síntomas son encefalopatía aguda, insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales y hemólisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • En intoxicaciones agudas, primero es un lavado gástrico y después terapia de quelación con EDTA o BAL. • En intoxicaciones crónicas se usa EDTA, BAL o D-penicilamina.
Mercurio (0, I y II)	<ul style="list-style-type: none"> • Compuestos orgánicos más tóxicos por su mayor acceso al SNC. • Afinidad por los grupos -SH, amida, carboxilo y fosforilo, provoca graves daños en proteínas con actividad enzimática o de transporte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las intoxicaciones agudas producen síntomas gastrointestinales y respiratorios y las crónicas afecta al SNC, riñón, hígado y a las mucosas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalación de mercurio, requiere soporte respiratorio. • Ingestión requiere un lavado gástrico y tratamiento quelante el BAL y la D-penicilamina.
Arsénico (III y V)	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciona con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, alterando rutas enzimáticas. • Sustituye al fósforo en reacciones bioquímicas, transporte intracelular y fosforilación oxidativa formando ADP-arsenato 	<ul style="list-style-type: none"> • Las intoxicaciones producen síntomas gastrointestinales, deshidratación y vasodilatación y en las crónicas se dan dermatitis, neuropatías periféricas y alteraciones hematológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • En intoxicación aguda por vía oral, hay que hacer un lavado gástrico y administrar carbón activo. El quelante de elección es el BAL y podríamos usar D-penicilamina.
Cadmio (II)	<ul style="list-style-type: none"> • Produce intoxicaciones agudas, en las crónicas estamos protegidos por metaloproteínas ricas en azufre. • El cadmio actúa como inhibidor en numerosos procesos celulares y afecta al metabolismo de algunos metales esenciales 	<ul style="list-style-type: none"> • Al ser similar al Ca^{2+}, el Cd^{2+} se incorpora a los tejidos óseos originando la enfermedad Itai-Itai. • Usa los canales de Ca^{2+} y se acumula en órganos como hígado, riñones y músculos. 	<ul style="list-style-type: none"> • En intoxicaciones agudas por cadmio se usaría la terapias de quelación, usando quelantes como el EDTA y el DMSA.

Eliminación de metales esenciales en exceso:

HEMOCROMATOSIS:

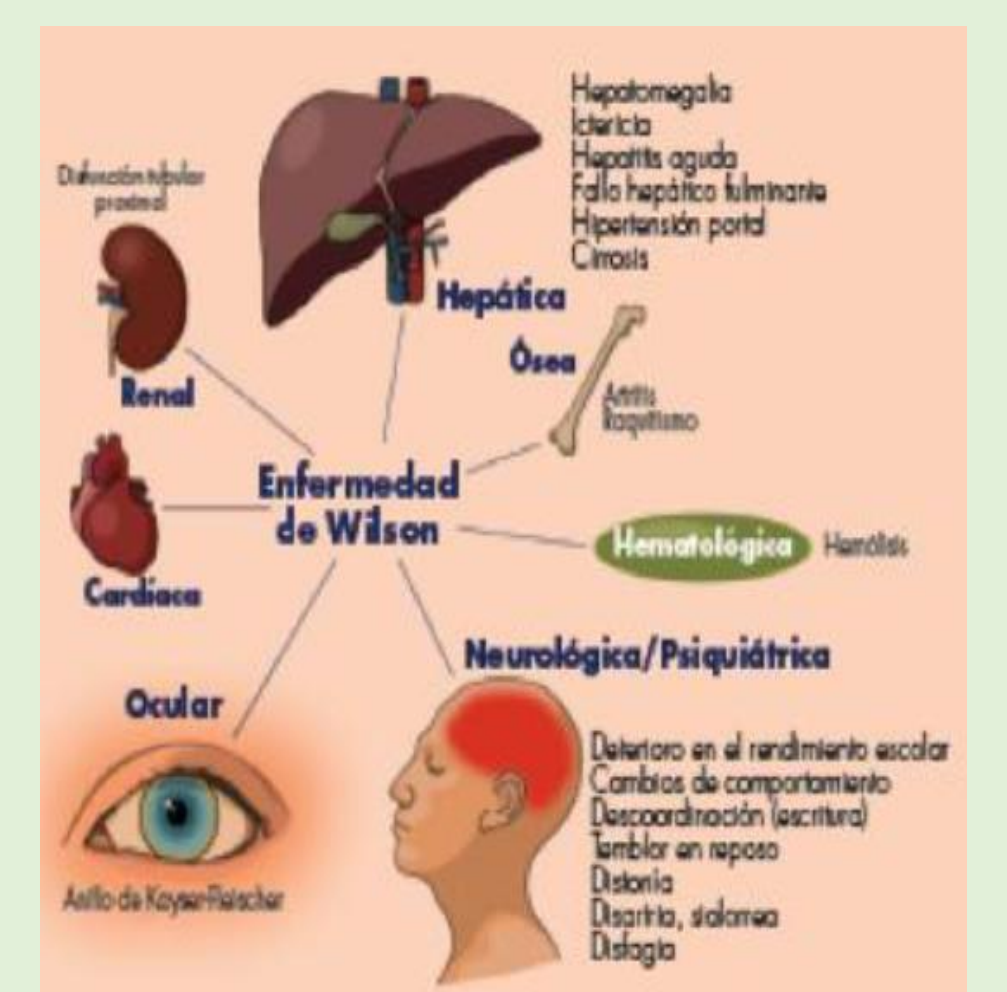
El incremento de los niveles de hierro que se produce en el organismo, se tratará con los agentes quelantes para que formen complejos y eliminen parte del hierro perjudicial. La meta de la terapia de quelación será disminuir la concentración de Fe tisular a concentraciones en las que no pueda ocurrir toxicidad mediada por Fe.

Se usan la desferrioxamina B y la deferiprona pero producen efectos adversos y eran difíciles de preparar. Con el fin de minimizar las reacciones de óxido-reducción, surgen agentes secuestrantes capaces de saturar la esfera de coordinación de hierro, para evitar la aproximación de sustratos reactivos. Son la desferritiocina o el deferasirox, aún en fase de estudio.



ENFERMEDAD DE WILSON:

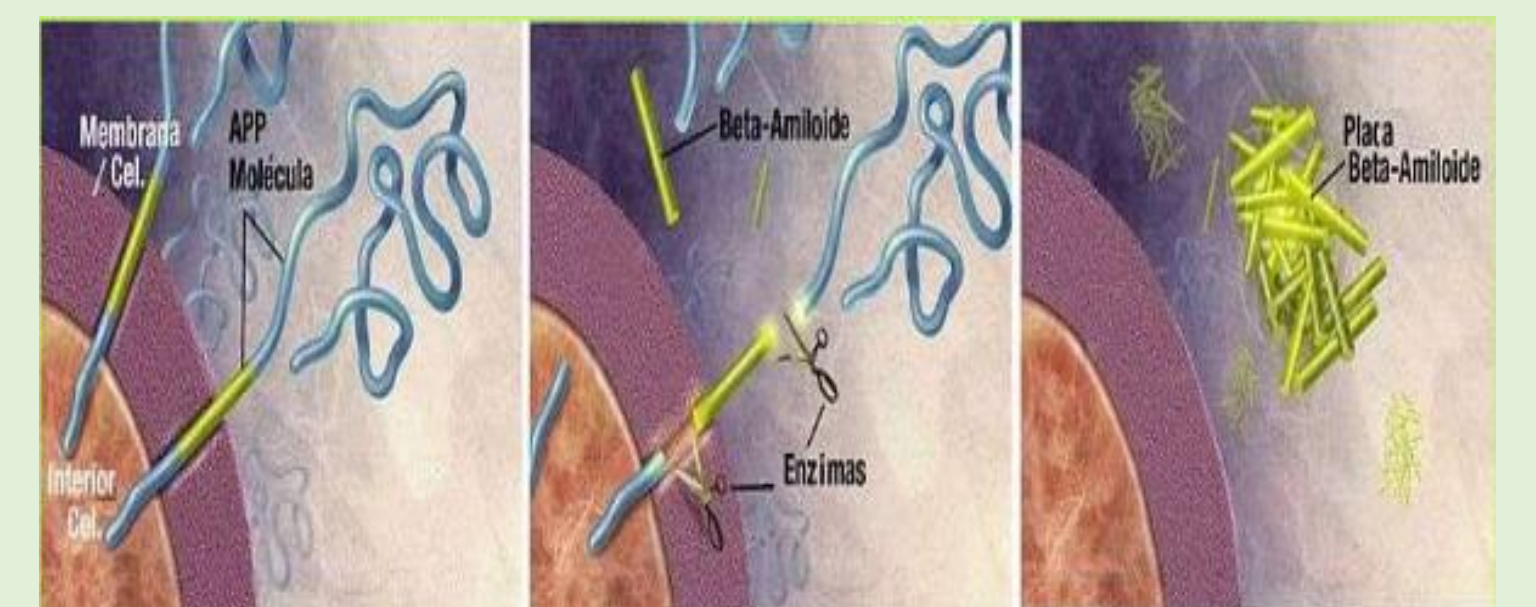
En este caso se utiliza la terapia de quelación para crear un balance de cobre negativo, evitando el avance de la enfermedad. Para eliminar el cobre extracelular, se busca usar ligandos que liberen el Cu^{2+} de las proteínas séricas o aminoácidos y complejándolo como Cu^+ en una forma que puede ser fácilmente excretable. Este mecanismo es el de la D-penicilina y trietilentetramina que se usan en las fases tempranas de la enfermedad y que en pacientes provocan efectos adversos. El meso-2,3-dimercaptosuccinico esta teniendo buenos resultados en las fases avanzadas de la enfermedad. También se usa el acetato de Zinc para disminuir los niveles de cobre.



ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:

En los enfermos de **Alzheimer** se han encontrado niveles anormales de zinc, hierro, aluminio y cobre, en regiones del cerebro. Esto es consecuencia de la descomposición de los mecanismos encargados de mantener la homeostasis de iones metálicos en el cerebro. Los agentes quelantes D-penicilamina y trietentina son capaces de redissolver a la forma acuosa los depósitos de β -amiloide. Es una nueva línea de investigación para esta patología ya que los agentes quelantes tienen la capacidad de alterar la agregación del péptido β -amiloide y por tanto reducir su toxicidad formando complejos.

En el **Parkinson** no se sabe cuál es el papel de cada ion metálico en la patología, es poco claro y por eso aún no se han utilizado agentes quelantes como tratamiento. Se están realizando diversos estudios para ver que agentes quelantes serían adecuados para tratar la enfermedad. En animales se ha visto que actúan como neuroprotectores, normalizando el metabolismo de la dopamina en el cuerpo estriado, aumentando la preservación de las células dopaminérgicas y reduciendo la formación de radicales hidroxilos.



5. CONCLUSIONES

- ✓ La quelatorapia se usa en patologías o intoxicaciones en la que se produce un desequilibrio de iones metálicos. Su uso es importante en intoxicaciones por metales.
- ✓ El quelante ideal es un ligando polidentado que coordina al metal interactuando de manera muy específica con sistema inorgánicos causantes de desórdenes fisiológicos
- ✓ La terapia de quelación inicialmente ha estado orientada a remover metales pesados Actualmente se está investigando mucho la utilidad de los agentes quelantes en patologías en la que se produce un exceso de iones metálicos esenciales bien por anomalías genéticas, o como por ejemplo la acumulación de calcio en la arterioesclerosis.
- ✓ El uso de agentes quelantes tenderá a aumentar, conforme se vayan demostrando su eficacia y ayudará en un número mayor de patologías, en la que corregir el exceso de la concentración de los iones metálicos sea beneficioso.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Baran Enrique J. Química Bioinorgánica. La Plata (Argentina): McGRAW-HILL;1995
2. Vallet M, Faus J, García-España E, Moratal J. Introducción a la química bioinorgánica. Madrid: Síntesis;2003
3. Ruiz de Larramendi JI. Metales tóxicos pesados y sus efectos sobre la salud. En Pinto Cañón G editor. Didáctica de la vida Química y Vida Cotidiana. Madrid. Sección de Publicaciones de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales UPM;2003. p. 275-282;
4. Ferrer Dufol A. Intoxicación por metales. Anales Sis San Navarra. 2003;26(1):141-153
5. Castiñeiras Campos A. Los compuestos inorgánicos en farmacia y medicina(Tesis). (Santiago de Compostela): Academia de farmacia de Galicia;2017