

## La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XVIII. Compuestos de Lantánidos.

Enrique J. BARAN

*Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata, C.C. 962, 1900-La Plata, Argentina*

**RESUMEN.** Se presentan las características relevantes de la química de los lantánidos y su posible impacto en sistemas biológicos. Luego se discuten diversos aspectos relacionados con la actividad farmacológica de algunos de los elementos de este grupo, en particular su actividad antiemética, antimicrobiana y antitumoral. Asimismo, se analiza el impacto del carbonato de lantano para el tratamiento de hiperfosfatemias y de los nuevos complejos de gadolinio que se utilizan como agentes de contraste en estudios de resonancia magnética nuclear. También se analiza el potencial de algunos radiofármacos conteniendo metales de este grupo. Finalmente, se hacen breves comentarios sobre la toxicidad de estos elementos.

**SUMMARY.** "The New Inorganic Pharmacotherapy. XVIII. Lanthanide Compounds". The relevant characteristics of the chemistry of lanthanides and its possible impact on biological systems are presented. Next, various aspects related to the pharmacological activity of some of the elements of this group are discussed, in particular antiemetic, antimicrobial and antitumoral activity. Additionally, the impact of lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia and the new gadolinium complexes, used as contrasting agents in nuclear magnetic resonance studies, are also analyzed. The potential of different radiopharmaceuticals containing metals of this group is also discussed. Finally, brief comments about the toxicity of these elements are made.

### INTRODUCCIÓN

En años recientes han aparecido en el mercado farmacéutico algunos nuevos metalofármacos conteniendo cationes lantánidos y este hecho ha vuelto a generar un creciente interés en torno a las posibles aplicaciones farmacológicas de compuestos conteniendo elementos de este grupo. Desde comienzos del siglo pasado las propiedades biológicas de los lantánidos, basadas esencialmente en su similitud con las del calcio, constituyeron la base inicial de las investigaciones en búsqueda de potenciales aplicaciones terapéuticas de los mismos <sup>1,2</sup>.

Los lantánidos (abreviados en forma general como Ln) constituyen el primer grupo de elementos de transición interna (en el que se van completando las orbitales atómicas 4f) del sistema periódico, comprendiendo los quince elementos desde el lantano ( $Z = 57$ ) hasta el lute-

cio ( $Z = 71$ ). Aunque originalmente se los denominó "tierras raras" en realidad no se trata de elementos raros ya que su abundancia en la litosfera es relativamente elevada. Aún el elemento menos abundante de la familia, el tulio, es casi tan abundante como el bismuto y aún más abundante que el arsénico, cadmio, mercurio o selenio, elementos que usualmente no son considerados raros <sup>3</sup>. Por otra parte, el itrio que se encuentra por encima del lantano en el grupo 3 del Sistema Periódico, también es considerado como otro miembro de este grupo de elementos <sup>3</sup>. Presenta, al igual que los lantánidos, el estado de oxidación +3, y un tamaño que lo ubica entre el Dy(III) y el Ho(III). Se encuentra usualmente asociado con los lantánidos más pesados en la naturaleza. A ellos suele agregarse también el metal más liviano del grupo 3, el escandio, que aunque también está asociado natural-

**PALABRAS CLAVE:** Agentes de contraste, Antitumorales, Farmacoterapia, Hiperfosfatemias, Lantánidos, Radiofármacos, Toxicidad.

**KEY WORDS:** Anthanides, Antitumorals, Contrast agents, Hyperphosphatemia, Pharmacotherapy, Radiopharmaceuticals, Toxicity.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: baran@quimica.unlp.edu.ar

mente a los lantánidos, presenta un radio atómico e iónico (como  $\text{Sc}^{3+}$ ) bastante menor que el de esos elementos, razón por la que su química es, en general, más similar a la del  $\text{Al(III)}$  que a la de los cationes  $\text{Ln(III)}$  <sup>3</sup>.

El comportamiento químico de todos los lantánidos es muy similar. Su química está asociada a un único estado de oxidación importante, el trivalente, y las pequeñas diferencias entre ellos están relacionadas fundamentalmente con la gradual y continua disminución de tamaño que se produce con el aumento de Z y habitualmente explicada en base a la llamada "contracción de los lantánidos" <sup>3,4</sup>. Los cationes  $\text{Ln(III)}$  poseen un radio iónico similar al del  $\text{Ca(II)}$ , pero en virtud de su mayor carga, muestran una alta afinidad por los sitios que el  $\text{Ca(II)}$  ocupa en los sistemas biológicos y generan enlaces más fuertes con las moléculas de agua. Sus índices de coordinación varían entre 6 y 12, con preferencia por la coordinación 8 ó 9, mientras que el  $\text{Ca(II)}$  prefiere el índice de coordinación 6.

Muchas de las propiedades y efectos biológicos de los lantánidos se derivan, precisamente, de su similitud con el calcio. Esta similitud también ha hecho muy útiles a los lantánidos como herramientas usuales para su aplicación en las técnicas llamadas "pruebas metálicas". Estas técnicas consisten en reemplazar biometales que son difíciles de estudiar a través de las metodologías espectroscópicas habituales (p.ej.  $\text{Ca(II)}$ ,  $\text{Mg(II)}$  o  $\text{Zn(II)}$ ) por otros cationes que permiten realizar este tipo de estudios <sup>5</sup> y los lantánidos tienen diversas propiedades magnéticas y espectroscópicas muy específicas, que los hacen particularmente útiles para este tipo de sustituciones <sup>5-7</sup>.

Los lantánidos no sólo pueden sustituir al  $\text{Ca(II)}$  en proteínas y otras biomoléculas, sino que también pueden reemplazar a otros cationes, tales como  $\text{Mg(II)}$ ,  $\text{Fe(II)}$  o  $\text{Mn(II)}$ . Las enzimas dependientes de calcio pueden ser inhibidas por lantánidos, pero en algunos casos también han podido ser activadas por ellos, habiéndose propuesto que el efecto inhibitorio o activador de los lantánidos podría estar relacionado a la función particular del calcio en la enzima nativa. En aquellos casos en que el  $\text{Ca(II)}$  desempeña una función catalítica, su sustitución por  $\text{Ln(III)}$  produce la inactivación del sistema y el grado de la misma suele depender del tamaño del catión  $\text{Ln(III)}$ . En los casos en que el calcio desempeña un rol estructural, su reemplazo por  $\text{Ln(III)}$  debe, al menos, retener la actividad <sup>2</sup>.

Recientemente se ha sugerido que un deta-

llado conocimiento de sus efectos biológicos podría ser un punto de partida racional para el diseño de nuevos fármacos, basados en la utilización de cationes lantánidos <sup>8</sup>. Entre otros efectos, se ha puesto en evidencia que la perforación de membranas celulares y la apoptosis pueden ser inducidas por cationes lantánidos y que los mismos parecen tener también alguna influencia en el control de daños oxidativos producidos por radicales libres y otras especies reactivas derivadas del  $\text{O}_2$ , así como en la estabilización del citoesqueleto <sup>8</sup>.

## **ALGUNOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS LANTANIDOS**

### ***Actividad antiemética***

El primer uso médico documentado de un compuesto de este grupo, se remonta a la mitad del siglo XIX, cuando el obstetra James Y. Simpson reportó los satisfactorios resultados terapéuticos obtenidos del uso del nitrato de cerio para controlar los vómitos en mujeres embarazadas <sup>9</sup> y en las décadas siguientes se hizo muy popular el uso del oxalato de cerio (III) como antiemético. Este compuesto también se utilizó en el tratamiento de otros desórdenes gástricos, como diarreas crónicas y aún en el tratamiento de algunos desórdenes neurológicos como epilepsia y corea. En algunas preparaciones de este tipo parte del  $\text{Ce(III)}$  solía reemplazarse por otros lantánidos, aparentemente sin alteración de sus propiedades terapéuticas <sup>9</sup>. Si bien estas preparaciones se siguieron utilizando hasta mediados del siglo XX en varios países, su mecanismo de acción no fue nunca definitivamente establecido <sup>2,9</sup>.

### ***Actividad antimicrobiana y propiedades cicatrizantes***

Hacia fines del siglo XIX se reconocieron también los efectos bacteriostáticos de algunos otros compuestos de cerio y se los comenzó a utilizar como antisépticos de uso tópico, tanto en medicina humana como veterinaria. Inicialmente se utilizaron el cloruro, nitrato, acetato y estearato de cerio(III) y más adelante algunas sales de cerio(IV), con la idea de potenciar el efecto de estas sales a través del poder oxidante del  $\text{Ce(IV)}$  <sup>9</sup>. Estudios sistemáticos posteriores demostraron claramente que el nitrato de cerio presenta un amplio espectro de actividad antibacteriana frente a una variedad de bacterias incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Dado que el sulfadiazinato de plata(I) ha si-

do reconocido como un fármaco extremadamente útil y eficaz en el tratamiento de quemaduras, presentando una potente actividad frente a numerosas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*<sup>10,11</sup>, se estudió combinarlo con el nitrato de cerio. Los primeros estudios clínicos demostraron que se trata de una combinación notablemente eficaz en términos de epitelización, más rápida disponibilidad para iniciar injertos de piel, reducción de los períodos de hospitalización y aún de los porcentajes de mortandad<sup>9,12</sup>.

### Actividad anticancerígena

Analizando el conjunto de metalofármacos investigados como potenciales agentes anticancerígenos durante las últimas décadas, resulta bastante claro que los lantánidos han generado relativamente poco interés. Solamente algunos complejos conteniendo lantánidos radiactivos parecen haber sido usados exitosamente con fines diagnósticos y tratamientos de cáncer<sup>1,13</sup>. Los estudios experimentales realizados inicialmente con animales de laboratorio mostraron rápidamente que, aunque un buen número de compuestos de estos elementos presentaban una interesante actividad anticancerígena, era necesario recurrir a dosis relativamente elevadas, con lo que la toxicidad de los mismos se tornaba significativa<sup>13</sup>.

De todas maneras, algunos estudios relativamente antiguos habían sugerido la actividad del CeI<sub>3</sub> frente a diversos tumores sólidos<sup>2,9</sup> y en algunos trabajos posteriores se mostró la potencialidad de algunos complejos de La(III), Ce(III) y Nd(III) con derivados de la cumarina así como otros de Ce(III) con o-fenantrolina, α, α' dipiridilo y ligandos similares<sup>2,9,13</sup>.

Un aspecto reciente, particularmente interesante en relación con las terapias anticancerígenas, es el hecho de que el Tb(III) es capaz de exaltar la citotoxicidad del *cis*-platino, [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], posiblemente facilitando la acumulación de la droga en células resistentes a la misma<sup>13,14</sup>. Más adelante se sugirió que en ciertas líneas celulares cancerosas el Tb(III) tendría una acción sinérgica uniéndose a un receptor que modula la acumulación del *cis*-platino<sup>13</sup>.

Un novedoso grupo de compuestos de lantánidos, algunos de los cuales han llegado recientemente a la etapa de experimentación clínica, son los complejos de texafirinas<sup>2</sup>. Hacia fines de la década de los '80 Jonathan Sessler, de la Universidad de Texas, en Austin, desarrolló una nueva clase de porfirinas expandidas a las que llamó "texafirinas"<sup>15</sup>. Al igual que las porfirinas,

las texafirinas son totalmente aromáticas y fuertemente coloreadas. Sin embargo, formalmente constituyen un sistema de 22 electrones π en lugar de los habituales 18 electrones π. Consecuentemente, son de color verde oscuro en lugar de púrpura y su energía de transición más baja cae alrededor de los 700 nm en lugar de los 620 nm, típicos de las porfirinas. Por otra parte, las texafirinas son ligandos monoiónicos, conteniendo 5 en lugar de 4 nitrógenos como constituyentes de su núcleo central, y este núcleo es un 20% más grande que el de las porfirinas, siendo capaz de ligar una gran variedad de cationes metálicos en su interior, incluyendo los lantánidos, y estabilizando diversas geometrías de coordinación poco usuales. La formación de complejos metálicos va acompañada por la oxidación del ligando y como resultado el esqueleto macrocíclico se une muy firmemente al catión central, formando complejos sumamente estables y poco dissociables. Las texafirinas también difieren de las porfirinas en los valores de sus potenciales redox, haciendo a las primeras más susceptibles a la reducción, lo que las hace particularmente activas desde el punto de vista redox en los entornos biológicos, con consecuencias importantes para sus mecanismos de reacción<sup>16</sup>.

Dos de estos complejos, esquematizados en la Fig.1, uno conteniendo Lu(III) (Lutrin® o Antrin®) y el otro conteniendo Gd(III) (Xcytrin®, motexafin gadolinium (MGd)) han sido evaluados como excelentes fotosensibilizadores<sup>17,18</sup>. El primero de ellos que presenta un máximo de absorción en 732 nm aparece como particularmente promisorio para el tratamiento de la así llamada "placas vulnerables", que constituyen lesiones difíciles de detectar y que son largamente responsables de los infartos de miocardio<sup>17</sup>.

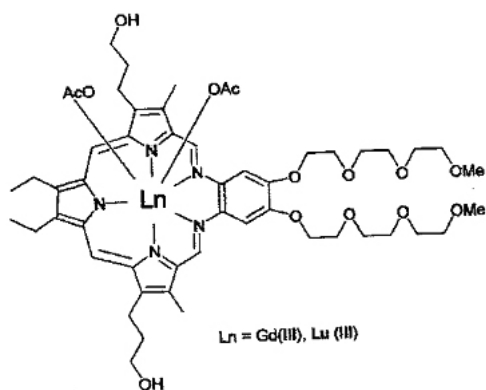


Figura 1. Estructura de los complejos de Gd(III) y Lu(III) ligados a una texafirina, discutidos en el texto.

Por otra parte el MGd ha demostrado poseer muy interesantes propiedades redox <sup>2</sup>. Se ha encontrado que es capaz de ser reducido aceptando electrones de radicales, incluyendo el O<sub>2</sub><sup>-</sup>, y también de electrones libres en medio acuoso. En ausencia de oxígeno, es capaz de remover electrones generados por interacción de radiaciones con el agua, resultando en un concomitante incremento de radicales hidroxilo. Alternativamente, en presencia de oxígeno la captura inicial de electrones transforma al MGd en una especie electroquímicamente metaestable que puede actuar como donador de electrones, reaccionando con oxígeno para generar aniones superóxido y regenerando el complejo MGd inicial <sup>2</sup>. Evidentemente, estas propiedades lo hacen particularmente útil en las radioterapias. Teniendo en cuenta estas propiedades y los excelentes resultados de numerosos estudios preclínicos con diverso tipo de modelos tumorales <sup>2</sup>, ya se han realizado con el mismo estudios clínicos, habiéndose completado recientemente la fase III con más de 400 pacientes, demostrando su utilidad en el tratamiento de metástasis tumorales en el cerebro <sup>17</sup>.

Por otra parte, el comentado comportamiento redox del complejo de gadolinio ha llevado también a su evaluación frente a células sometidas a fuerte estrés oxidativo. En este contexto, recientemente se ha evaluado su potencialidad como agente apoptótico selectivo frente a células infectadas con VIH-1 <sup>19</sup>. Los resultados de estos estudios sugieren que eventualmente podría ser utilizado en otros cuadros clínicos, donde debería ser administrado por períodos de tiempo prolongados, lo que requeriría una reevaluación precisa de su toxicidad <sup>20</sup>.

### **Carbonato de lantano para el tratamiento de hiperfosfatemias**

El aumento en los niveles de fosfato sérico, conocido como hiperfosfatemia, es una de las consecuencias clínicas que acompañan a los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD: end-stage renal disease). La ingesta promedio de fosfato está entre 1000 y 1500 mg/día. En condiciones normales el fosfato es absorbido por el intestino y excretado por vía renal, resultando en un balance neto de fosfato igual a cero. El metabolismo del fosfato está íntimamente asociado al del calcio, y es regulado por la hormona paratiroidea (HPT) y la vitamina D. La HPT controla el balance de fosfato en el cuerpo regulando su excreción a través del riñón. Consecuentemente, al existir fallas renales aumenta

la secreción de HPT tratando de enfrentar la hiperfosfatemia. Por otro lado, al producirse desórdenes renales el metabolismo de la vitamina D en el riñón también se ve afectado, generando una reducción en la absorción de calcio e hipocalcemia. Esta disminución en los niveles de calcio puede estimular también la secreción de HPT y de esta forma el organismo trata de corregir los altos niveles de fosfato, pero a expensas de una intensificación de la actividad de esa hormona, un estado que se describe como hiperparatiroidismo secundario <sup>2</sup>.

Las consecuencias patológicas de la hiperfosfatemia son muy graves, generando osteodistrofias y desórdenes vasculares y cardíacos así como la calcificación de tejidos blandos (pulmón, mucosa gástrica, córnea). Desgraciadamente, las hiperfosfatemias no pueden ser controladas por diálisis normal. También resulta complicado el control dietario de fosfato sin generar cuadros de desnutrición. Por otra parte, si bien las hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario pueden ser tratados a través de suplementación de calcio y derivados de la vitamina D, la hiperfosfatemia usualmente interfiere con estas terapias. Esto hace imprescindible tratamientos alternativos para el control de altos niveles de fosfato, apareciendo la fijación de fosfato dietario en el intestino como la opción más adecuada <sup>2</sup>.

Un fijador ideal de fosfato debe presentar una alta afinidad por el mismo y debe ser capaz de ligarlo rápidamente. Asimismo, debe tener baja solubilidad y presentar pequeña o ninguna absorción sistémica. Los primeros compuestos de este tipo fueron los fijadores a base de Al(III), como por ejemplo el Al(OH)<sub>3</sub>, introducido en los años '70. Sin embargo, se encontró bien pronto que estos tratamientos generaban diversos efectos tóxicos colaterales severos, como problemas cardiovasculares, óseos y musculares. Como consecuencia, comenzaron a utilizarse formadores de fosfato de calcio, incluyendo el carbonato, acetato, alginato y cetogluturato de calcio. Los dos primeros mostraron ser muy efectivos y continúan siendo los agentes más utilizados en la actualidad. Sin embargo, en tratamientos prolongados han aparecido cuadros de hipercalcemia que fácilmente derivan a problemas de calcificación cardiovascular. Estos problemas con los formadores de fosfatos de aluminio y calcio han estimulado estudios recientes en la búsqueda de nuevas y mejores alternativas <sup>2</sup>.

Estos estudios han desembocado finalmente en el desarrollo de un novedoso fármaco, el

Fosrenol <sup>4</sup>, basado en carbonato de lantano,  $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , y cuyo uso ya ha sido aprobado en los EEUU de NA y en Europa. Este carbonato tiene además la ventaja de que mantiene su actividad fijadora en el intervalo de pH entre 1 y 7, lo que le permite interactuar con el fosfato 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. Por lo tanto, el carbonato se disocia en el tracto gastrointestinal superior, permitiendo la formación de  $\text{LaPO}_4$  insoluble, el que es eliminado por vía fecal sin absorción significativa del La(III) por los tejidos <sup>2</sup>.

El carbonato de lantano ha demostrado ser superior a los carbonatos de otros cationes Ln(III). Por otro lado, es bien tolerado, no se acumula en los tejidos, ni produce alteraciones importantes en los niveles de calcio sérico y tampoco parece alterar los niveles de HPT. Este es pues un ejemplo muy interesante de un nuevo metalofármaco, basado en un elemento lantánido, cuyo uso seguramente continuará difundiéndose y extendiéndose rápidamente en los próximos años.

### ***Complejos de lantánidos como agentes de contraste para estudios de RMN***

Probablemente sea en esta área de la utilización de las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN), una de las herramientas más potentes de la moderna medicina diagnóstica, donde ha resultado más importante y trascendente la utilización de compuestos conteniendo elementos lantánidos.

Con el continuado aumento en la utilización de las técnicas de RMN ha crecido en forma notable la demanda de agentes de contraste paramagnéticos eficientes, utilizados para exaltar las diferencias entre tejidos normales y enfermos, o para visualizar la función de órganos específicos. Para el diseño de estos agentes deben considerarse varios factores importantes, incluyendo primeramente la estabilidad, la carga y la lipofiliidad del compuesto. Las características del mismo usualmente van a ser dictadas por el órgano o tejido a explorar. Por ejemplo, se sabe que compuestos cargados negativamente tienden a ser eliminados por el riñón, que muchos compuestos catiónicos son retenidos en el corazón y que para cruzar la barrera sangre-cerebro conviene utilizar complejos neutros. Por otra parte, en general, complejos lipofílicos van a tener una mayor retención en el hígado o en tejidos grasos <sup>21</sup>. La investigación actual más avan-

zada en este campo apunta el desarrollo de complejos que tengan fuerte afinidad por un órgano determinado o eventualmente hacia un tejido afectado por una enfermedad específica. La mayoría de los estudios se han centrado en la utilización de complejos de Fe(III), Mn(II) y Gd(III), debido al fuerte paramagnetismo de estas especies y a la velocidad de relajación protónica que originan, siendo el Gd(III) el centro metálico más apropiado para este tipo de aplicaciones <sup>1</sup>. Por otra parte, es interesante consignar que, entre los lantánidos, el Dy(III) y el Ho(III) tienen también momentos magnéticos relativamente elevados que los harían apropiados para este tipo de aplicaciones, pero la presencia del estado electrónico simétrico <sup>8</sup>S del Gd(III), lo convierte en el catión lantánido más adecuado <sup>22</sup>. Para ilustrar la amplia difusión que han alcanzado en el mercado farmacéutico los complejos de este elemento seguramente resulta revelador el mencionar que en diez años, y a partir de 1988 en que fuera autorizada la utilización de estos sistemas, se han procesado más de treinta toneladas de gadolinio para administrarlas a millones de personas alrededor del Mundo <sup>23</sup>.

Un aspecto particularmente importante a tener en cuenta durante el diseño de agentes de este tipo es que los ligandos utilizados para formar complejos con el centro paramagnético tienen una directa y muy importante influencia sobre la efectividad de contraste. La señal observada resulta de la interacción del metal con el entorno acuoso y la selección del ligando afecta directamente esas interacciones. La carga total, así como la estabilidad cinética y termodinámica, la lipofiliidad, como también la estructura de las esferas de solvatación, dependen directamente del ligando y de la estructura del complejo <sup>21</sup>.

Para entender de qué manera la selección del ligando afecta el funcionamiento y la calidad de un agente de contraste hay que comprender el mecanismo de la relajación de protones. Los cationes paramagnéticos funcionan incrementando las velocidades de relajación de los protones del agua cercanos al catión, a través de interacciones entre los espines electrónicos del centro paramagnético y los de los hidrógenos del agua. La relajación y exaltación de la velocidad de relajación del protón puede ser dividida en dos partes: a) la relajación de esfera externa (R<sub>2</sub>) que involucra interacciones de largo alcance con todo el volumen de solvente y b) la relajación de esfera interna (R<sub>1</sub>) gobernada prima-

Fórmula	Nombre genérico	Nombre comercial	Laboratorio
$[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$	gadopentetate dimeglumine	Magnevist®	Schering (Alemania)
$[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-}$	gadoterate meglumine	Dotarem®	Guerbet (Francia)
$[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$	gadodiamide	Omniscan®	Nykomed-Amersham (UK)
$[\text{Gd}(\text{HP-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$	gadoteridol	ProHance®	Bracco (Italia)
$[\text{Gd}(\text{DO}_3\text{A-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$	gadobutrol	Gadovist®	Schering (Alemania)

**Tabla 1.** Complejos de Gd(III) ya aprobados para su uso clínico.

riamente por el intercambio de las moléculas de agua unidas directamente al complejo paramagnético con el solvente. La relajación observada experimentalmente ( $R_{\text{obs}}$ ) resulta la suma de ambas contribuciones:  $R_{\text{obs}} = R_1 + R_2$ .

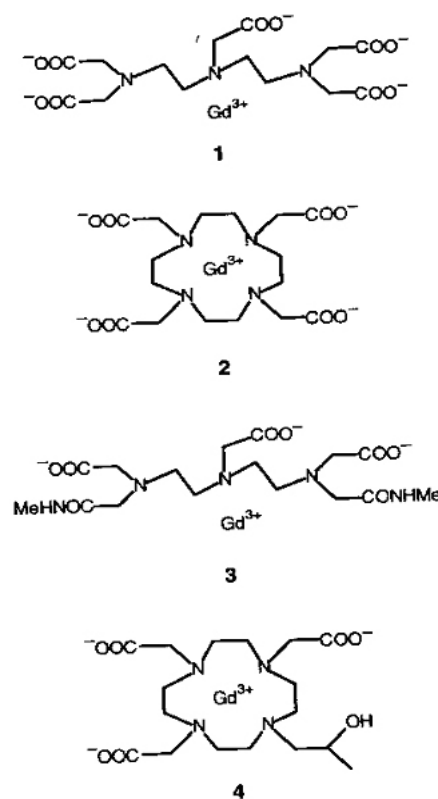
Las interacciones de esfera interna, que son las más relevantes para el diseño del fármaco, han sido usualmente modeladas utilizando la teoría de Solomon-Blombergen-Morgan (SBM) <sup>21</sup>. Una discusión detallada de este modelo y de otros aspectos teóricos relacionados con la relajación de protones puede encontrarse en dos excelentes revisiones recientes <sup>23,24</sup>.

Existen ya varios complejos de Gd(III) aprobados para su utilización, luego de estudios clínicos completos, mientras que algunos otros están actualmente en etapa de experimentación clínica o pre-clínica. En la Tabla 1 se presentan los complejos actualmente aprobados y utilizados <sup>23</sup>. En la Fig. 2 se esquematizan las estructuras de cuatro ligandos quelantes. Algunas características generales de estos complejos se resumen a continuación <sup>22,23,25</sup>.

Todos estos complejos son extracelulares, difunden rápidamente hacia los espacios intersticiales y su baja osmolaridad disminuye los dolores de inyección. Además, todos ellos presentan coordinación nueve, estando ocho posiciones de coordinación ocupadas por átomos donores del ligando y la novena, en todos los casos, por una molécula de agua. Por otra parte, el metal quelado no puede interactuar con grupos donores de proteínas o enzimas, ya que todas sus posiciones de coordinación están ocupadas y los ligandos tampoco poseen grupos intercaladores (usualmente sustituyentes aromáticos planos), lo que también excluye su interacción con el DNA. Por otra parte, todos estos complejos son altamente estables, permitiendo el transporte, acumulación y posterior eliminación de los mismos sin que sean degradados, con liberación del catión Gd(III) que sería altamente tóxico.

El complejo  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  fue el primero en ser aprobado para su uso clínico. En el mismo, el Gd(III) está ligado al DTPA (Fig. 2,

1), el bien conocido ácido dietilentriaminopentacético. Es un quelato aniónico y se utiliza como contracción de la dimeglumina (N-metilglucamina). De los complejos macrocíclicos, que utilizan como ligandos a dos derivados del tetraazaciclododecano (Fig. 2, 2 y 4), el  $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-}$  también es un complejo aniónico, mientras que el  $[\text{Gd}(\text{HP-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$  es neutro. De los dos complejos neutros restantes, el  $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$  contiene como ligando un derivado simple del DTPA (Fig. 2, 3) y el  $[\text{Gd}(\text{DO}_3\text{A-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$  tiene como ligando un macrociclo muy similar al 4 (Fig. 2), ya que contiene tres grupos  $\text{OH}^-$  en lugar del grupo  $\text{OH}^-$  único, cercano a uno de los nitrógenos del anillo.



**Figura 2.** Agentes quelantes de Gd(III) utilizados en la preparación de los agentes de contraste para estudios de RMN: 1: DTPA; 2: DOTA; 3: BMA-DTPA; 4: HP-DOTA.

A estos complejos habría que agregar también algunos otros, actualmente en fase de experimentación clínica, como por ejemplo [Gd(DTPA-BMEA)(H<sub>2</sub>O)] (OptiMARK®), desarrollado por Mallinckrodt (USA), el [Gd(BOPTA)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup> (MultiHance®), desarrollado por Bracco (Italia), o el [Gd(EOB-DTPA)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup> (Eovist®), desarrollado por Schering (Alemania), todos ellos conteniendo ligandos derivados del DTPA.

La utilización de todos estos complejos de Gd(III) en el estudio de diversos trastornos y enfermedades y su acumulación específica en varios órganos, ha sido excelentemente discutida en una reciente revisión <sup>25</sup>.

Una forma de maximizar los valores de relación es aumentar el peso molecular de los complejos utilizados o el número de iones Gd(III) incorporados <sup>21-23</sup>. La incorporación de un mayor número de centros metálicos se ha logrado, por ejemplo, uniendo varios macrociclos, del tipo de los presentados en la Fig. 2, 4, a través de moléculas pequeñas que permitan efectuar esas uniones <sup>23</sup>. El aumento simultáneo de peso molecular y de iones metálicos se ha logrado incorporando esos mismos macrociclos a dendrímeros sintéticos <sup>23</sup>.

Finalmente, es interesante de mencionar que el complejo de Gd(III) con texafirina (Fig.1) discutido en una de las secciones previas, también ha mostrado su utilidad en este campo, en la localización de tejido tumoral. Asimismo, se ha podido demostrar que este complejo queda fuertemente retenido en el tejido canceroso, una vez atrapado en el mismo, lo que abre nuevas perspectivas para su uso como sensibilizador de radiaciones en el tratamiento de tumores <sup>2, 15, 18</sup>.

**Complejos de lantánidos como radiofármacos**

En la llamada Medicina Nuclear, un cierto radiofármaco conteniendo un núclido radiactivo,

es administrado al paciente y la distribución resultante de radiactividad genera una imagen que puede ser detectada con una cámara sensible a la radiación  $\gamma$  (contadores de centelleo). Estos procedimientos son muy útiles para medir una cierta función biológica y existe una variada gama de radiofármacos que pueden ser utilizados con fines de diagnóstico médico. Por otra parte, otra posibilidad es la de introducir algún núclido radiactivo en un tejido tumoral y que allí ejerza directamente una función terapéutica <sup>5</sup>.

En la Tabla 2 se presentan los isótopos radiactivos de lantánidos que han sido más utilizados hasta el presente para algunos de los fines mencionados, indicando sus principales características <sup>26</sup>. En lo que sigue se darán algunos ejemplos de las aplicaciones de algunos de estos radioisótopos con fines diagnósticos <sup>27</sup>.

Para realizar estudios en los tejidos duros, algunos complejos de los Ln(III) más pesados con el ácido cítrico, entre ellos el <sup>177</sup>Lu, el <sup>153</sup>Sm y el <sup>171</sup>Er demostraron una buena retención en los tejidos óseos. Los complejos análogos de los lantánidos más livianos, por el contrario, son acumulados predominantemente en el hígado. Por otra parte, varios otros de los núclidos presentados en la Tabla 2, también en forma de sus complejos de citrato, muestran una buena acumulación en diversos tipos de tejido tumoral.

En lo que hace a las aplicaciones terapéuticas, numerosos radiolantánidos han sido ensayados como agentes antitumorales. En este campo han adquirido particular interés algunos complejos que utilizan derivados de ácidos fosfónicos como ligandos. Por ejemplo, el complejo de <sup>153</sup>Sm con etilenediaminotetrametileno-fonato (EDTPM), aprobado en los EEUU de NA en 1997 y comercializado como Quadramet®. Este compuesto interacciona fuertemente con la hidroxiapatita del hueso y aparece como un excelente fármaco para el tratamiento de lesiones

Núclido	t <sub>1/2</sub>	Características de la radiación
<sup>86</sup> Y	14,74 h	$\beta^+$ (1,2 MeV);varias $\gamma$
<sup>90</sup> Y	64,1 h	$\beta^-$ (2,3 MeV)
<sup>149</sup> Tb	4,1 h	$\beta^+$ (1,8 MeV); $\alpha$ (3,97 MeV); varias $\gamma$
<sup>161</sup> Tb	6,90 d	$\beta^-$ (0,5 MeV, 0,6 MeV.....), varias $\gamma$
<sup>142</sup> Sm	72,4 m	$\beta^+$ (1,0 MeV)
<sup>153</sup> Sm	46,75 h	$\beta^-$ (0,7 MeV, 0,8 MeV.....); varias $\gamma$
<sup>161</sup> Ho	2,5 h	captura K; $\gamma$ (26 keV, 78 keV.....)
<sup>166</sup> Ho	26,7 h	$\beta^-$ (1,9 MeV); varias $\gamma$
<sup>169</sup> Er	9,3 d	$\beta^-$ (0,3 MeV,.....), varias $\gamma$
<sup>171</sup> Er	7,5 h	$\beta^-$ (1,1 MeV, 1,5 MeV.....); varias $\gamma$
<sup>177</sup> Lu	6,71 d	$\beta^-$ (0,5 MeV); varias $\gamma$

**Tabla 2.** Principales características de los núclidos lantánidos utilizados en radiofármacos.

cancerosas óseas <sup>28</sup>. Por su parte, otro agente quelante, derivado del tetraazaciclododecano, el ácido 1,4,7,10- tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrametileno-fosfónico (DOTPM), forma un quelato muy estable con el <sup>166</sup>Ho, de gran efectividad en el tratamiento de mielomas <sup>28</sup>. También algunos complejos de <sup>161</sup>Tb y <sup>177</sup>Lu han sido utilizados para el tratamiento de cánceres óseos <sup>27</sup>.

En los tratamientos de algunos tipos de tumores, resultan útiles los emisores de partículas  $\alpha$ , debido a que esas partículas suelen tener energías elevadas y a que su alcance se limita a unos pocos diámetros celulares, resultando en una fuerte concentración local de energía. Entre los pocos isótopos de lantánidos que aparecen muy adecuados para estos fines está el <sup>149</sup>Tb, el que ha sido ensayado en tratamientos de leucemia y de cánceres mamarios y de próstata <sup>27</sup>.

Para los tratamientos de artritis reumatoideas, inflamación de articulaciones, perfusión sinovial persistente y otros desórdenes de las articulaciones es muy común la inyección de un radionúclido emisor  $\beta^-$  en la cápsula de la articulación con el objeto de eliminar, por irradiación, la sinovia afectada y mejorar así la función de la articulación. Para estos tratamientos ha sido muy habitual la utilización de <sup>198</sup>Au <sup>29</sup> o de <sup>90</sup>Y pero también han comenzado a utilizarse <sup>153</sup>Sm, <sup>169</sup>Ho y <sup>169</sup>Er <sup>27</sup>.

#### **Breves comentarios acerca de la toxicidad de los elementos lantánidos**

Para el diseño de nuevos fármacos resulta muy importante tener información clara y precisa acerca de la toxicidad de los elementos de este grupo y sobre la forma de controlarla. En términos generales puede decirse que los lantánidos no son tóxicos, esencialmente porque no pueden atravesar membranas celulares y por lo tanto, son escasamente absorbidos, si se los ingiere oralmente. Sin embargo, pueden ser muy tóxicos si se administran por vía intravenosa, una vez que tengan acceso a las células que expresan canales de calcio. La toxicidad aguda, generada por esta vía se manifiesta habitualmente por una caída brusca en la presión arterial, seguida de colapso cardíaco y parálisis pulmonar <sup>2,20</sup>. La toxicidad crónica habitualmente también está asociada con hepatotoxicidad y edema <sup>2</sup>.

Después de la administración intravenosa, si bien se han notado interacciones con algunas proteínas séricas <sup>30</sup>, los lantánidos son eliminados rápidamente de la sangre y redistribuidos en los tejidos, primariamente en el hígado y en

los huesos. Los lantánidos más livianos inicialmente van al hígado, generando un fenómeno histopatológico conocido como "hígado graso" <sup>2</sup>. Luego, se redistribuyen rápidamente hacia el hueso, con una vida media de 10 a 20 días <sup>2,30</sup>. Por su parte, los lantánidos más pesados tienden a acumularse directamente en el hueso, donde tienen un tiempo medio de residencia extremadamente largo, que puede ser de varios años <sup>2,20</sup>.

Hasta el presente, la detoxificación de los lantánidos ha sido escasamente explorada en forma sistemática, pero no hay dudas que los sistemas más adecuados para utilizarse en quelatoterapias <sup>5</sup> con estos elementos deben ser ligandos poliaminocarboxílicos, tales como el EDTA, el DTPA y sistemas relacionados, ya que muchos de ellos forman complejos extremadamente estables con todos los cationes Ln(III) <sup>30</sup>.

#### **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

Como ha quedado claro a lo largo de esta revisión hay un creciente interés en la utilización de compuestos de los elementos lantánidos, incluyendo al itrio, con fines médico-farmacológicos. Estos elementos, por su tamaño y estructura electrónica presentan algunas características únicas que los hacen apropiados para ciertos fines terapéuticos y como herramientas de diagnóstico. Es particularmente notable la difusión mundial de los quelatos de Gd(III) como agentes de contraste para estudios de RMN, siendo muy probable que también la utilización del carbonato de lantano para el tratamiento de las hiperfosfatemias alcance una muy rápida difusión.

Por otra parte la comentada potenciación del cis-platino por el Tb(III) o la del sulfadiazinato de plata por el nitrato de cerio, son aspectos cuyo estudio merece ser profundizado y, eventualmente, extendido a otros metalofármacos con actividad antitumoral, incluyendo ensayos de potenciación con otros elementos lantánidos. Asimismo, las interesantes y muchas veces inesperadas propiedades redox de algunos de los complejos de lantánidos, como los derivados de las texafirinas comentados en este artículo, tal vez permitan abrir nuevos caminos para la lucha contra el SIDA.

Recientemente, ha habido también un cierto interés en la utilización de fullerenos endoédricos <sup>31</sup>, del tipo Ln@C<sub>60</sub>, utilizando fullerenos funcionalizados solubles en agua y lantánidos radiactivos, como nuevos sistemas para uso diagnóstico o terapéutico <sup>32</sup>.



Finalmente, existe una gran cantidad de nuevos complejos de lantánidos que seguramente encierran un interesante potencial farmacológico que debería ser explorado en mayor profundidad. Como ejemplo, podemos citar los recientemente descritos complejos que los lantánidos trivalentes forman con la sacarina<sup>33,34</sup>. Estos complejos, que pertenecen a tres tipos estructurales diferentes, son muy simples de sintetizar<sup>33</sup> y, por analogía con observaciones realizadas con otros sacarinos metálicos, se puede esperar de ellos diversos tipos de actividad biológica<sup>34</sup>.

**Agradecimientos.** El autor es miembro de la Carrera del Investigador del CONICET, institución a la que agradece el importante y continuado apoyo a su labor.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Evans, C.H. (1990) *Biochemistry of the Lanthanides*, Plenum Press, New York.
- Fricker, S.P. (2006) *Chem. Soc. Rev.* **35**: 524-33.
- Cotton, F.A. & G. Wilkinson (1980) *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th Edit., J. Wiley, New York, pp. 981-1004.
- Baran, E.J. (2005) *Albert Einstein: a cien años de sus trabajos más importantes y a ochenta de su visita a la Argentina* (M. Weissmann y E.J. Baran, Eds.), Academia Nacional de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Buenos Aires, pp. 157-79.
- Baran, E.J. (1995) *Química Bioinorgánica*, McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, pp. 47-8.
- Nieboer, E. (1975) *Struct. Bonding* **22**: 1-47.
- Bünzli, J.C.G. (1987) *Inorg. Chim. Acta* **139**: 219-22.
- Wang, K.R. Li, Y. Cheng & B. Zhu (1999) *Coord. Chem. Rev.* **190/92**: 297-308.
- Jakupec, M.A., P. Unfried & B.K. Keppler (2005) *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **153**: 101-11.
- Farrell, N. (1989) *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 211-4.
- Wagner, C.C., M.M. González & E.J. Baran (2002) *Acta Farm. Bonaerense* **21**: 27-30.
- de Gracia, C.G. (2001) *Burns* **27**: 67-74.
- Wang, K., Y. Cheng, X. Yang & B. Li (2003) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 40, pp. 707-51.
- Canada, R.G., P.A. Andrews, K.M. Mack & A. Haider (1995) *Biochim. Biophys. Acta* **1267**: 25-30.
- Sessler, J.L., G. Hemmi, T.D. Mody, T. Murai, A. Burrell & S.W. Young (1994) *Acc. Chem. Res.* **27**: 43-50.
- Bünzli, J.C.G. (2004) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 42, pp. 39-75.
- Sessler, J.L. & D. Seidel (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**: 5134-75.
- Ali, H. & J.E. van Lier (1999) *Chem. Rev.* **99**: 2379-450.
- Perez, O.D., G.P. Nolan, D. Magda, R.A. Miller & L.A. Herzenberg (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 2270-4.
- Bulman, R.A. (2003) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 40, pp. 683-706.
- Reichert, D.E., J.S. Lewis & C.J. Anderson (1999) *Coord. Chem. Rev.* **184**: 3-66.
- Roat-Malone, R.M. (2002) *Bioinorganic Chemistry*, J. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 300-12.
- Caravan, P., J.J. Ellison, T.J. McMurphy & R.B. Lauffer (1999) *Chem. Rev.* **99**: 2293-352.
- Helm, L., E. Tóth & A.E. Merbach (2003) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 40, pp. 589-641.
- Allen, M.J. & T.J. Meade (2004) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 42, pp. 1-38.
- Seelman-Eggebert, W., G. Pfennig & H. Münzel (1974) *Nuklidkarte*, Gesellschaft für Kernforschung, Karlsruhe, 4ta. Edición.
- Rösch, F. & E. Forsell-Aronsson (2004) *Metal Ions in Biological Systems* (A. Sigel y H. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 42, pp. 77-108.
- Volkert, W.A. & T.J. Hoffman (1999) *Chem. Rev.* **99**: 2269-92.
- Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* **5**: 21-6.
- Bulman, R.A. (1988) *Handbook of Toxicity of Inorganic Compounds* (H.G. Seiler, H. Sigel y A. Sigel, Eds.), Marcel Dekker, New York, pp. 769-81.
- Baran, E.J. (1996) *Química de los Fullerenos*, Ed. Exacta, La Plata, pp. 25-6.
- Wilson, L.J., D.W. Cagle, T.P. Thrash, S.J. Kennel, S. Mirzadeh, J.M. Alford & G.J. Ehrhardt (1999) *Coord. Chem. Rev.* **190/92**: 199-207.
- Piro, O.E., E.E. Castellano & E.J. Baran (2002) *Z. Anorg. Allg. Chem.* **628**: 612-19.
- Baran, E.J. & V.T. Yilmaz (2006) *Coord. Chem. Rev.* **250**: 1980-99.