



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO:
QUELATOTERAPIA

Autor: Álvaro Fernández Arranz
Tutor: África Martínez Alonso
Convocatoria: Junio

Índice

ÍNDICE DE SIGLAS:	2
1 RESUMEN	3
2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
3 OBJETIVOS	4
4 METODOLOGÍA	4
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
5.1 Concepto de Quelatoterapia	4
5.1.1 Esencialidad y toxicidad	4
5.1.2 Metales y toxicidad	5
5.1.3 Compuestos de Coordinación de los metales	5
5.1.4 Coordinación de los metales en el cuerpo humano: Metaloproteínas	6
5.1.5 Agente quelante ideal	7
5.1.6 Principales agentes quelantes	8
5.2 USOS CLÍNICOS DE LA QUELATOTERAPIA	10
5.2.1 ELIMINACIÓN DE METALES TÓXICOS	10
5.2.2 ELIMINACIÓN DE ELEMENTOS ESENCIALES QUE PRESENTAN CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS ANÓMALAS	144
6 CONCLUSIONES	199
7 BIBLIOGRAFÍA	20

ÍNDICE DE SIGLAS:

- **ADP:** Adenosín difosfato.
- **ATP:** Adenosín trifosfato.
- **BAL:** British Anti-Lewisite: 2,3-dimercapto-1-propanol
- **BHE:** Barrera hematoencefálica.
- **DMSA:** Ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico.
- **DMPS:** Ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico.
- **DTPA:** Ácido dietilentriaminopentaacético.
- **EDTA:** Ácido etilendiaminotetraacético.
- **SNC:** Sistema nervioso central.
- **SNP:** Sistema nervioso periférico.
- **TTHA:** Ácido trietilentetraminohexaacético.
- **UNITIOL:** Sal sódica del DMPS

1 RESUMEN

La **Quelatoterapia** consiste en la selección y diseño de agentes quelantes adecuados para corregir concentraciones no fisiológicas de iones metálicos cuando se está en una situación de desequilibrio, ya sea por la presencia de un ion metálico esencial en exceso o por la presencia de un ion metálico tóxico, vía formación de complejos.

Los agentes quelantes requieren una serie de características desde el punto de vista de la coordinación que permitan que pueda realizar su función al administrarlo al paciente y veremos como el EDTA, BAL, D-penicilamina y desferroxiamina B son los más comúnmente usados. La quelatoterapia se utiliza para intoxicaciones que se producen por una exposición externa como puede ser la intoxicación por metales pesados y también se utiliza como parte del tratamiento en enfermedades en las que se produce cuando un desequilibrio interno que produce toxicidad. Ejemplo de estas últimos pueden ser una sobrecarga de hierro(hemocromatosis), la enfermedad de Wilson, en las enfermedades neurodegenerativas (donde un desequilibrio de iones influye en el progreso de la enfermedad), en intoxicaciones por uranio y ampliando el significado de quelatoterapia en los antibióticos macrocíclicos (secuestrarían los iones metálicos importantes para el ciclo del microorganismo).

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Quelatoterapia consiste en la eliminación de elementos tóxicos o esenciales en exceso, vía formación de complejos. Comenzó a utilizarse para minimizar los efectos tóxicos asociados a drogas que contenían As o Sb, utilizadas en el tratamiento de la sífilis o las tripanosomiasis a principios del siglo XX. En 1941 se utilizó el ácido cítrico por primera vez para el tratamiento de intoxicaciones por Pb. El uso de estos tratamientos de forma más usual comienza a finales de la II Guerra Mundial cuando se empezó a utilizar el BAL para el tratamiento de intoxicaciones por As. Pocos años después se iniciaron los primeros ensayos con el EDTA para el tratamiento de intoxicaciones por plomo, así como para la eliminación de radionucleidos. En la antigua Unión Soviética y en China comenzaron a utilizarse hace más de 50 años dos nuevos agentes quelantes (DMSA y DMPS) que han difundido al mundo hace apenas 15 años y que van ganando en aceptación y difusión, ya que son muy estables, presentan baja toxicidad y pueden ser administrados oralmente. En los últimos años está surgiendo una fuerte tendencia a estudiar la remoción de metales asociados a diversas patologías como veremos posteriormente.¹

En la elección del agente quelante es muy importante la *selectividad* y *especificidad* de este para evitar que interfiera con los iones propios de nuestro organismo o sus metaloproteínas que cumplen funciones esenciales para la vida.²

3 OBJETIVOS

- Entender el concepto de quelatoterapia.
- Conocer cuáles son los principales agentes quelantes que se utilizan.
- Conocer el uso clínico de la quelatoterapia en la actualidad, cuando existe una alta concentración de un determinado ion metálico que produce la enfermedad o como consecuencia del tratamiento de diferentes patologías o en la que se mejora los síntomas al usar la terapia de quelación.

4 METODOLOGÍA

La metodología utilizada en este trabajo consiste en la revisión bibliográfica de diversos artículos en internet (Google académico, pubmed y science direct) y la consulta de libros de Química Bioinorgánica que estaban a disposición de los alumnos en la biblioteca de la Facultad. Con ello hemos elaborado el trabajo comparando datos en varias fuentes de información y comprobando la veracidad de estos.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Concepto de Quelatoterapia.

La quelatoterapia consiste en el uso de ligandos como fármacos para tratar desordenes relacionados con la presencia de iones metálicos que surgen de enfermedades o intoxicaciones. Estos casos se pueden producir por intoxicación con algún metal pesado, como consecuencia del tratamiento de una enfermedad o por una enfermedad en sí misma. Se deberá tener en cuenta el lugar de actuación del elemento o del compuesto tóxico y su tipo de enlace. Posteriormente se debe comprobar mediante una serie de ensayos que realmente invierte el efecto producido por el exceso de elemento tóxico y a la evaluación clínica de la viabilidad de su aplicación y efectividad in vivo.¹

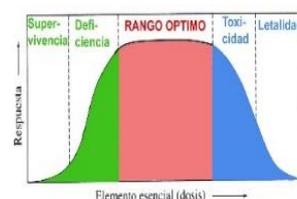
5.1.1 Esencialidad y toxicidad

Para entender los posibles beneficios de la quelatoterapia conviene tener claro los conceptos de esencialidad y toxicidad. En los seres vivos existen dos tipos de elementos:

-Esenciales: son los que desempeñan un papel vital para el propio ser o para sus funciones biológicas, por lo tanto, su ausencia o suministro insuficiente provocaría efectos patológicos que desaparecerían con el suministro correcto del elemento.²

-Tóxicos: son elementos no esenciales que producen alteraciones fisiológicas graves al sobrepasar un nivel de concentración que pueden llegar a comprometer la vida.

Por lo tanto, en ambos conceptos, existe un equilibrio entre la concentración y la respuesta fisiológica que se ejemplifica perfectamente en el diagrama



de Bertrand. En el vemos como los elementos esenciales se caracterizan por desarrollar sus efectos fisiológicos en un determinado intervalo de concentración, por debajo del cual aparecerían síntomas por deficiencia y por encima del valor normal, tendríamos problemas de toxicidad pudiendo producir incluso la muerte. ²

Los procesos evolutivos y de adaptación de los seres vivos al entorno provocan cambios en el binomio esencialidad/toxicidad siguiendo la siguiente secuencia: (elemento tóxico \Rightarrow impureza tolerable \Rightarrow elemento útil \Rightarrow elemento esencial). ³

Los elementos en los seres vivos se clasifican en³:

- Constituyentes mayoritarios: Ca, P, Mg, Na, K, Cl, S.
- Elementos traza: Fe, F, Zn, Se, Mn, I, Cu, Mo, Cr.
- Ultramicrotraza: Si, Ni, Co, Sn, As, V, B.
- Elementos tóxicos: Cd, Pb, Hg, Ag

Gran parte de los elementos metálicos esenciales en los sistemas biológicos están en cantidades traza, lo que no indica una menor importancia de estos. Esta relación se ve claramente por ejemplo en las enzimas donde existe uno o dos átomos metálicos, formando parte del centro activo, en relación con los millones de átomos orgánicos (C, O, N, P o S) que conforman la parte proteica. ^{1,3}

5.1.2 Metales y toxicidad.

En este trabajo nos vamos a centrar en los efectos adversos producidos en el organismo por metales tóxicos, y en los que se producen por un desequilibrio en la homeostasis de elementos esenciales.

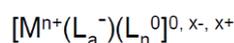
La toxicidad que pueden producir va a ser de dos tipos aguda cuando se produce a dosis altas y en tiempos cortos y crónica cuando se produce a dosis bajas y durante periodos largos de tiempo. Existen diversos mecanismos de toxicidad que provocan estrés oxidativo:

- 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.

Los seres vivos han desarrollado mecanismos de defensa y detoxificación como pueden ser la retención o adsorción de metales tóxicos por membranas celulares, la inmovilización en forma de gránulo o corpúsculos de inclusión y la transformación del elemento tóxico en una especie no tóxica (detoxificación química).

5.1.3 Compuestos de Coordinación de los metales

Para entender mejor la quelatoterapia es importante entender la química de coordinación de los metales para saber cuál sería su mecanismo de actuación. Los complejos de coordinación están constituidos por un ion metálico central (ácido de Lewis) rodeado de especies químicas denominadas ligandos (base de Lewis). La fórmula general que tienen sería la siguiente:



Los ligandos van a estar formados por especies neutras o aniónicas, pudiendo ser especies monoatómicas (Ej. Cl^-) o especies moleculares (Ej. NH_3). Se pueden clasificar en función de:

- Naturaleza del átomo dador: bases duras, blandas o intermedias. Esta clasificación resulta muy útil para el manejo de las interacciones metal-ligando. Existen ácidos duros como serían (Fe^{3+} , H^+ ...), ácidos intermedios (Zn^{2+} , Fe^{2+}) y de acuerdo con la regla de Pearson, tendrán más afinidad con bases duras como átomos de oxígeno, que serían las bases duras o átomos de nitrógeno que serían las bases intermedias. Por otro lado, muchos contaminantes y tóxicos son ácidos blandos (Cd^{2+} , Hg^{2+} ...) y tienen preferencia por bases blandas como los grupos que forma el azufre como ligandos sulfurados o intermedios como compuestos nitrogenados, luego esto será una importante estrategia en el diseño de agentes quelantes adecuados. Los organismos vivos son desde este punto de vista sistemas duros.^{1,2}
- Número de átomos dadores que se unen al metal central:
 - Monodentados: cuando se une por un solo átomo (Ej. Br^-). Dentro de éstos existen los ambidentados que pueden coordinarse por dos sitios (Ej: $SCN^- \rightleftharpoons$ por al átomo de S tiocianato o por el átomo de N isotiocianato).
 - Bidentados son los que reaccionan por dos átomos simultáneamente formando quelatos (Ej Oxalato: $C_2O_4^{2-}$)
 - Polidentados los que se unen por más de dos átomos al metal central (EDTA).

El índice de coordinación es el número de átomos dadores que se unen al átomo central y en función de este existe diferente geometría, generando el poliedro de coordinación o grupo cromóforo que marca las propiedades ópticas y magnéticas del complejo.¹

5.1.4 Coordinación de los metales en el cuerpo humano: Metaloproteínas.

Para entender los mecanismos de toxicidad o el posible uso de agentes complejantes en quelatoterapia es importante entender los aspectos de la coordinación a nivel biológico, ya que los elementos metálicos en los seres vivos están unidos a ligandos polidentados con elevadas masa molecular y estructuras macromoleculares que condicionan la microsimetría de los centros activos.

En el cuerpo humano existen biomoléculas que pueden actuar como ligandos, destacando las proteínas. El comportamiento químico del ion metálico en una metaloproteína no es muy distinto al comportamiento de los complejos más sencillos, aunque la naturaleza macromolecular del ligando proteína puede limitar o modular la reactividad del complejo resultante.

Las proteínas se coordinan con los iones metálicos a través de los grupos dadores presentes en los restos de aminoácidos (histidina, cisteína, glutamato, aspartato, tirosina y metionina). La esfera de coordinación de las metaloproteínas presenta un índice de coordinación bajo y una geometría irregular y además a diferencia de lo que sucede con los ligandos monodentados, no puede organizar alrededor la esfera de coordinación que más le conviene, sino que tiene que adaptarse al entorno preformado de la proteína. El estado entáxico es el estado de tensión en el que se encuentra el ion metálico en una metaloproteína que es más próximo al estado de transición que al estado inicial estable. Este estado produce una disminución de la energía de activación y por lo tanto hace que aumente la velocidad de la reacción, esto explica la gran reactividad de las metaloproteínas en comparación con la de los complejos análogos con ligandos más sencillos.²

Existen dos tipos de metaloproteínas en función de por donde se produzca la unión metalo-proteína. Si se coordina con en la zona superficial de la proteína en la que es fácilmente accesible al disolvente, el complejo es cinéticamente lábil y no muy estable termodinámicamente, estos casos serían proteínas activadas por iones metálicos o complejos metal-proteína. Al contrario, si el metal se encuentra en el interior de la proteína y es poco accesible desde el exterior (cavidad o bolsillo delimitado por aminoácidos), resulta un complejo bastante estable y cinéticamente inerte, estos casos serían las metaloproteínas verdaderas.²

5.1.5 Agente quelante ideal

Un buen ligando en quelatoterapia se caracteriza por tener la capacidad de complejar y secuestrar al ion metálico perjudicial y facilitar su excreción, sin perjudicar la bioquímica normal del resto de los metales. En los casos en los que el metal sea esencial para el cuerpo humano, el agente no debe competir con ninguna posición de enlace del metal esencial, que ponga en riesgo su función y con ello su funcionamiento normal. Al contrario, sucede con los metales tóxicos, en los que el agente secuestrante compite con las posiciones de coordinación. Por este motivo es muy importante que el carácter dador-aceptor del ligando y el metal ($L \rightarrow M$) sean similares en cuanto carácter duro o blando indicado por Pearson.^{1,2,4} Por lo tanto, un quelante ideal debe:

- Ser hidrosoluble, para que tenga mayor facilidad en llegar a los cationes metálicos.
- Resistente a la biotransformación, para no ser degradado cuando sufra el metabolismo

- Capaz de llegar a los depósitos del metal para poder realizar su acción.
- Capaz de formar complejos atóxicos con los metales tóxicos y que pueda ser eliminado disminuyendo la concentración y con ello la toxicidad.
- Ser eliminados con facilidad.
- Tener escasa afinidad por los metales esenciales para no interferir con el correcto funcionamiento del cuerpo humano.

Además, antes de utilizar el agente quelante debemos considerar las características propias del ion metálico tales como su estado de oxidación, tamaño del radio iónico y propiedades ácidas (duro o blando) del catión. También se deben considerar la constante de formación del complejo, así como la solubilidad para saber si se eliminaría correctamente. Para ello se realizan estudios de modelos para determinar los parámetros cinéticos y termodinámicos.^{1,2,}

Cuando se habla de intoxicación por metales, en general nos referimos a metales tales como, arsénico, cadmio plomo o mercurio, los cuales no desempeñan ningún papel en el cuerpo humano y se consideran tóxicos. Sin embargo, la toxicidad también puede ser provocada por metales esenciales en exceso como el cobre o el hierro, que presentan alteraciones en su homeostasis La terapia de quelación en el primer caso se enfocará a la eliminación del elemento tóxico y en el segundo caso a la eliminación y la redistribución del elemento.

También ha de tenerse en cuenta si se trata de una *intoxicación crónica* en cuyo el ion metálico debe ser eliminado del espacio intracelular o de *un proceso agudo* en cuyo caso si se trata con rapidez se eliminará de los fluidos extracelulares.⁴

Para diseñarlo siempre se empezará por variables que aseguren la estabilidad alta. Si pretendemos eliminar los depósitos intracelulares, hay que considerar variables que dirigen la interacción del agente quelante. Este reacciona con los sistemas de membranas de los órganos, dentro de los cuales se encuentra el metal tóxico, para esto el procedimiento es QSAR (relación cuantitativa estructura actividad). De aquí obtenemos correlaciones directas estructura eficacia. Cuando dos agentes quelantes tienen estabilidad dependen de las características estructurales con las que estas moléculas pueden acceder a los depósitos intracelulares. La combinación de estudios in vitro e in vivo permiten mejorar el diseño de agentes quelantes con mayor probabilidad de éxito cuando se ensayan in vivo.^{1,2,5}

5.1.6 Principales agentes quelantes

EDTA(C₁₀H₁₆N₂O₈)

Es uno de los primeros agentes quelantes usados en medicina y forma complejos sumamente estables con multitud de cationes metálicos duros o intermedios, siendo poco específico. Cada nitrógeno que

lo forma tiene un par de electrones libres (ligando amina) y cada ácido acético proporciona un ligando acetato. Se ha usado en la remoción de Pb^{2+} , del Co^{2+} o del Sr^{2+} radiactivo y en tratamientos preliminares de intoxicaciones por Mn^{2+} , pero siempre teniendo en cuenta no eliminar otros iones metálicos esenciales, por ejemplo el Zn^{+} debido a la poca selectividad del agente quelante. Se usa por vía intravenosa ya que por vía oral no es bien absorbido. Uno de los principales problemas que tiene es que afecta al Ca^{2+} de la sangre y se soluciona inyectando la sal mixta de sodio y calcio ($CaNa_2$ -EDTA) que es capaz de intercambiar el calcio por plomo o estroncio, generando complejos muy solubles en agua. A partir de él se han ido sintetizando análogos como TTHA y DTPA (usado en la eliminación del Cu^{2+} y en la eliminación de isotopos de plutonio radiactivos)^{1,2,6,7}

BAL(2,3-dimercapto-1-propanol) ($C_3H_8OS_2$)

Es un quelante que surgió para combatir los efectos tóxicos del gas de guerra lewisita. Compuesto con arsénico, que afecta a los pulmones y al sistema nervioso central, y que tienen la particularidad de afinidad por los grupos $-SH$ bloqueando los grupos en numerosas biomoléculas. El BAL actúa de la misma forma complejando al arsenical a través de sus grupos $-SH$ y formando quelato estable. Este agente quelante desprende un olor desagradable y no es demasiado estable por lo que se tiene que inyectar en una solución oleosa. BAL se dejó de utilizar ya que tiene bastantes efectos adversos y además de que era difícil de administrar. Se empezó a utilizar para intoxicaciones por iones pesados como (Cd^{2+} , Hg^{2+} y Pb^{2+}) y actualmente solo se utiliza en casos agudos, aunque existen mejores agentes quelantes como el UNITIOL para combatir intoxicaciones por Hg^{2+} . También se usa junto con $CaNa_2$ -EDTA para intoxicaciones por Pb^{2+} .^{1,2,6}

D-penicilamina($C_5H_{11}NO_2S$):

Es un producto final del metabolismo de la penicilina que era excretado en la orina de pacientes tratados con ese antibiótico. Esta molécula presenta átomos dadores de nitrógeno, azufre y oxígeno y su uso resulta eficaz para Cu^{2+} , Hg^{2+} y Pb^{2+} y otros muchos iones metálicos. Es importante destacar que, aunque los dos isómeros tienen la misma capacidad coordinante el isómero D es más activo y menos tóxico, ya que isómero L es nocivo para jóvenes por su actividad antipiridoxina. Se utiliza como tratamiento para los excesos de Cu^{2+} asociados a la enfermedad de Wilson. También se utilizan para eliminar los excesos de Hg^{2+} siendo la N-acetil-D-penicilamina especialmente útil para eliminar el catión metilmercurio acumulado en los tejidos cerebrales.^{1,2,6}

Desferrioxamina B($C_{25}H_{48}N_6O_8$)

Es un agente quelante capaz de bloquear la absorción de hierro ya en el tracto gastrointestinal y además puede complejarlo, extrayéndolo de los órganos donde está acumulado. Es conveniente su incorporación lenta al organismo para evitar acumulaciones tóxicas de hierro permitiendo su paulatina excreción urinaria. Es muy frecuente su uso para patologías en las que el tratamiento produce toxicidad

como las talasemias en las cuales por sucesivas transfusiones se produce toxicidad, como veremos más adelante.^{1,2,6}

METALES QUE PRODUCEN INTOXICACIÓN	AGENTES USADOS EN LA TERAPIA DE QUELACIÓN
Hierro	Desferal, Deferiprona y Deferasirox
Aluminio	Feralex-G, Desferal y Deferiprona
Cobre	TETA, BAL y d-pluma
Plomo	BAL, d-pluma, EDTA y DMSA
Mercurio	DMPS
Cadmio	EDTA, DMSA

5.2 USOS CLÍNICOS DE LA QUELATOTERAPIA

5.2.1 ELIMINACIÓN DE METALES TÓXICOS

Los metales son de los tóxicos más antiguos conocidos por el hombre. La toxicidad dependerá del elemento metálico y se ve modificado por diferentes causas, como el tipo de compuesto orgánico y sus características hidro o liposolubles que determinaran su toxicocinética y por tanto la posibilidad de alcanzar dianas. Los principales sistemas que se ven afectados son el gastrointestinal, neurológico, hemático y renal. Los metales pueden ser inactivados y eliminados mediante la administración de sustancias quelantes que producen con ellos moléculas complejas, atóxicas y excretables.^{4,5}

En los humanos el contacto con los metales se produce a través de agua, alimentos, exposición profesional y menos comúnmente con fines homicidas. Los elementos metálicos se encuentran en agua y alimentos, como metales esenciales, pero resultan tóxicas cuando la concentración excede unos límites o cuando se trata de alguno de los elementos no esenciales.^{4,5,7}

Los metales entran al organismo por tres vías de entrada la digestiva, la respiratoria y menos importante la cutánea. La vida media de los compuestos metálicos en el organismo varía en función del elemento. Las muestras biológicas que más se utilizan para detectar la presencia de compuestos metálicos en el organismo son sangre, orina y pelo, siendo las dos primeras para determinar una exposición reciente y el pelo para determinar una exposición anterior en el tiempo.

Entre los elementos metálicos más tóxicos se encuentran los metales pesados Pb, Hg y el semi-metal As. El estado de oxidación influye mucho en la toxicidad (As III es más tóxico que As V y el Cr VI es más peligroso que el Cr III). Las dianas de los metales tóxicos como ya hemos visto suelen ser las metaloproteínas y casi siempre afectando a procesos bioquímicos, membranas celulares y orgánulos, ejerciendo su efecto salvo contadas excepciones por interacción del ion metálico libre con la diana. Se genera un estrés oxidativo inducido por metales tóxicos debido a procesos como el bloqueo de grupos

esenciales, desplazamiento de un ion metálico esencial, modificación de la conformación activa de las metaloproteínas o ruptura de las biomembranas.⁴

La toxicidad que pueden producir puede ser aguda o crónica en función de la dosis y la exposición. La aguda por metales es poco frecuente y se produce en altas dosis durante un breve periodo de tiempo. Estas intoxicaciones se producen por causas suicidas u homicidas. Las intoxicaciones crónicas suelen ser de carácter laboral y están disminuyendo su número con el control que realizan las empresas. Las exposiciones a dosis bajas a largo plazo, procedentes de fuentes alimentarias o ambientales y producen los síntomas típicos de intoxicación a largo plazo. Otro efecto a largo plazo sería la carcinogénesis que producen algunos elementos como el níquel, arsénico, cadmio, cromo VI y berilio.⁴

Plomo (II y III): La principal fuente de exposición al plomo ha sido la gasolina, pero actualmente las exposiciones a plomo se producen en minería, fundiciones, fabricación de pinturas, tuberías, plaguicidas o soldaduras. Se acumula en el organismo dando lugar a una intoxicación crónica, penetrando por todas las vías y permaneciendo en huesos y dientes. Debido a su similitud con el Ca^{2+} , utiliza e interfiere los canales de éste y su eliminación se produce por orina y heces cuando no es absorbido. Las principales dianas del plomo son sistemas enzimáticos con grupo -SH más concretamente los dependientes de zinc (delta-aminolevulínico deshidrasa y la ferroquelatasa). Además, produce toxicidad por su similitud con el Ca^{2+} , interfiriendo en vías metabólicas de la mitocondria y en el metabolismo energético como en los canales Ca^{2+} dependientes de voltaje, inhibiendo la neurotransmisión sináptica y activando la protein kinasa, que provocará una encefalopatía aguda. En los niños pueden verse afectado su desarrollo psicomotor, relacionado con bajas dosis, por la inmadurez de los capilares y la de la barrera hematoencefálica. En la intoxicación aguda se produce los mismos síntomas que en la crónica, pero de manera más rápida y estos son encefalopatía aguda, insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales y hemólisis. El tratamiento de la intoxicación aguda por ingestión se realiza un lavado gástrico y se empieza con la terapia de quelación a base de EDTA, BAL que tiene la ventaja de atravesar la barrera hematoencefálica y que actúa en los espacios intra y extracelulares. En las intoxicaciones crónicas se utiliza los mismos agentes o bien D-penicilamina y se verificará la eliminación del complejo de plomo por la orina.^{3,4,8}

Mercurio (0, I y II): líquido y volátil temperatura ambiente. Las principales fuentes de contaminación son la actividad minera, residuos industriales, fungicidas, baterías y laboratorios. Los compuestos orgánicos (valencia +2) son los más tóxicos por su mayor capacidad de penetrar en el SNC. El Hg elemental se absorbe principalmente por inhalación, pasa a la sangre y es oxidado a ion mercuríco por catalasas de los peroxisomas, en un proceso reversible. El Hg no oxidado es capaz de cruzar la BHE y la placenta. Su eliminación es urinaria y digestiva y cierta eliminación pulmonar. El Hg inorgánico es el principalmente implicado en intoxicaciones agudas y se distribuye en la sangre sin atravesar la BHE.

Las formas orgánicas se absorben por todas las vías, el $\text{CH}_3\text{-Hg}$ se distribuye ampliamente por los tejidos con preferencia por los tejidos ricos en lípidos como el cerebro, y es eliminado por las heces experimentando ciclo enterohepático. La toxicidad está determinada por su gran afinidad por los grupos $-\text{SH}$ y también con grupos amida, carboxilo y fosforilo, lo que provoca graves daños en proteínas con actividad enzimática, de transporte o estructurales. Las intoxicaciones agudas se producen por ingestión o por inhalación y producen síntomas gastrointestinales y respiratorios en función de la vía de exposición. La intoxicación crónica afecta al sistema nervioso central principalmente caracterizándose por síntomas como temblores involuntarios, alteraciones de la conducta y de estado de ánimo, pero también afecta a mucosas, hígado y riñón. El tratamiento varía en función de las condiciones de exposición. La ingestión del mercurio metal de un termómetro no requiere tratamiento salvo elevadísimas dosis, la inhalación de altas dosis de vapor requiere soporte respiratorio y la ingestión de dosis tóxicas de derivados orgánicos o inorgánicos indica un lavado gástrico. Cuando se confirma analíticamente la absorción sistémica de una dosis tóxica se comienza el tratamiento quelante, siendo el antídoto más adecuado el BAL y la penicilamina, aunque esta no suele estar indicada debido a la intolerancia digestiva de los pacientes.^{3,4}

Arsénico (III y V): es un metaloide. Forma compuestos trivalentes y pentavalentes inorgánicos, y trivalentes orgánicos. Podemos encontrar arsénico en plaguicidas, conservantes, aditivos alimentarios de animales, en la industria, en aleaciones y en medicamentos. La combustión de carbón y la fundición de metales son las principales fuentes de arsénico en el aire. La toxicidad del arsénico depende de su estado de oxidación y su solubilidad (el pentavalente es menos tóxico que el trivalente). El arsénico se absorbe por todas las vías con la eficacia suficiente para producir toxicidad. Cuando llega a la sangre se une a los hematíes y a las proteínas plasmáticas y en una exposición aguda afecta más a órganos como hígado y riñón, pero en una exposición crónica se alcanzan altas concentraciones en la piel, pelo y uñas por el rico contenido en cisteína. La principal ruta de eliminación es a través de la orina. El arsénico tiene unos mecanismos fundamentales de acción tóxica que serían la interacción con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, alterando varias rutas enzimáticas: el arsénico trivalente inhibe la piruvato deshidrogenasa disminuyendo la producción de ATP y acetilcoenzima A en el ciclo del ácido cítrico. Otro mecanismo de toxicidad consiste en la sustitución del fósforo en varias reacciones bioquímicas, el AsO_4^{3-} compite con el PO_4^{3-} en los sistemas de transporte intracelular y desacopla la fosforilación oxidativa formando ADP-arsenato en vez de ATP. El arsénico es un agente carcinogénico causante de tumores en la piel y el pulmón. Se pueden dar intoxicaciones agudas y crónicas, las agudas son poco frecuentes mientras que las crónicas han adquirido un nuevo protagonismo debido al problema causado en diferentes lugares por el problema del consumo de agua contaminada. La intoxicación aguda se caracteriza por la aparición de síntomas gastrointestinales (vómitos, diarreas)

produciendo un shock hipovolémico por deshidratación y vasodilatación generalizada. Además, afecta al corazón produciendo taquiarritmias y también afecta al SNC llegando incluso al coma. En ocasiones se produce incluso un fallo multiorgánico que conlleva la muerte. La intoxicación crónica es difícil de detectar ya que los síntomas iniciales son poco característicos como anorexia, debilidad o malestar general y hasta la aparición de síntomas más o menos evidentes como dermatitis, estomatitis, neuropatía periférica y alteraciones hematológicas. El tratamiento de la intoxicación aguda debe ser muy energético siendo tratado con rehidratación, bicarbonato y monitorización cardiaca. En intoxicaciones por vía oral hay que realizar un lavado gástrico seguido de la administración del carbón activo. El quelante de elección es el BAL y también podríamos usar la penicilamina siempre teniendo en cuenta la posible intolerancia digestiva. ⁴

Cadmio(II): En la actualidad las principales fuentes de contaminación son por el proceso de fabricación de células fotoeléctricas, baterías eléctricas, pinturas y reactores nucleares principalmente. El cadmio es un tóxico que actúa en intoxicaciones agudas, ya que en crónicas a niveles bajos de cadmio estamos protegidos por las metaloproteínas, ricas en azufre y regulan el metabolismo del zinc. Los grupos -SH de estas proteínas pueden complejar casi todos los cationes Cd^{2+} ingeridos y ser eliminados por la orina. Si la cantidad de metal excede la máxima que es capaz de eliminar se acumulará en órganos como riñones e hígado. El cadmio no se biomagnifica, pero si es un tóxico acumulativo ya que si no se elimina rápidamente su semivida puede ser de varias décadas. Se puede absorber por vía respiratoria, oral o cutánea, atraviesa las membranas utilizando los canales de Ca^{2+} y se acumula en órganos como hígado, riñones y musculo (unido a metalotieninas produciendo una larga vida media de 10-30 años). Se elimina sobre todo en la orina y no es absorbido en las heces. Tiene acción carcinogénica y teratogénica. El cadmio actúa como inhibidor en numerosos procesos celulares y afecta notablemente el metabolismo de algunos metales esenciales (Cu, Fe, Se, Ca). Al tener mucha similitud con el Ca^{2+} , el Cd^{2+} se incorpora a los tejidos óseos originando en la misma gran fragilidad y deformaciones dolorosas (Itai-Itai). También produce inhibición enzimática de enzimas que utilizan Zn tales como la carboxipeptidasa o la fosfatasa alcalina, por ejemplo. Para la intoxicación por cadmio se usaría en la terapia de quelación los agentes quelantes EDTA y DMSA. ^{3,8}

Intoxicación interna con uranio: En intoxicaciones con uranio ya sea por inhalación, heridas o ingestión el radionucleido pasa a la circulación sanguínea, desde donde se distribuye a diferentes tejidos y órganos, depositándose preferentemente en riñón y hueso y se elimina mayoritariamente a través de la orina. Los efectos producidos sobre el paciente dependerán de la dosis, la vía de exposición, la forma química en que se encuentre el uranio, así como el tiempo de exposición. Los procedimientos que se usan durante el tratamiento tienen la misión de reducir las dosis absorbidas de radiación y el riesgo de potenciales efectos sobre la salud. ⁹

El tratamiento de elección en caso de intoxicación uranio es la administración de NaHCO_3 , aunque su uso ha sido debatido por varios autores. Se están investigando diversas sustancias capaces de quelar al ion uranilo y que sean capaces de eliminarlo más rápidamente, destacando principalmente los estudios sobre dos sustancias como el ácido fítico y el etidronato, ya que en ensayos in vitro son dos compuestos que tienen una gran capacidad para quelarlo. Tras la realización de pruebas in vivo se llegó a la conclusión que el etidronato aumenta la excreción urinaria, ya que es un bifosfato que disminuye la cantidad de uranio acumulada en el riñón. El principal problema de esta sustancia es que debido a la rápida distribución por el cuerpo del uranio su acción queda limitada a cuando este se encuentra en circulación, perdiendo eficacia con el paso del tiempo ya que se encontraría unido a ligandos en las células de los órganos diana. El ácido fítico tras estudios in vivo sugiere que no es efectivo para acelerar la excreción urinaria del uranio, pese a sus grandes resultados in vitro.

5.2.2 ELIMINACIÓN DE ELEMENTOS ESENCIALES QUE PRESENTAN CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS ANÓMALAS

Hierro: hemocromatosis, hemosiderosis y talasemia

La hemocromatosis es un trastorno de la acumulación progresiva del hierro y que lleva a una hemosiderosis (sobrecarga de hierro) y que si no se recibe tratamiento ocasiona daño tisular conocido como hemocromatosis. Produce alteraciones patológicas como la cirrosis hepática, artritis, diabetes mellitus, pigmentación bronceada, hipogonadismo e insuficiencia cardiaca debido a que se depositan moléculas de hierro en estos órganos. También se puede producir una sobrecarga secundaria de hierro causada por otras patologías como talasemia mayor, anemia sideroblástica, porfiria cutánea tardía, enfermedades hepáticas crónicas y el uso crónico de transfusiones sanguíneas o la aplicación en exceso de hierro parenteral.¹⁰

El tratamiento en la talasemia mayor son las constantes transfusiones para elevar los niveles de Hb y consecuencia de estas transfusiones que sufren los pacientes talasémicos pueden tener una sobrecarga de hierro, al igual que sucede en las hemocromatosis hereditarias o en las enfermedades donde se produce una sobrecarga de hierro adquirida. Esto se debe a la incapacidad de la ferritina para el almacenamiento y desintoxicación de todo el hierro del torrente sanguíneo y por tanto el hierro libre se acumula en los tejidos. Esta situación puede desembocar en hemocromatosis pudiendo unirse a compuestos de hidroxilo y originando compuestos como peróxidos. Debido al incremento de los niveles de hierro que se produce en el organismo, los tratamientos estrictamente indispensables son los agentes quelantes para que formen complejos y eliminen parte del hierro perjudicial.^{5,10}

Dado que el Fe que es esencial para muchas funciones fisiológicas en el organismo, 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. Con las terapias actuales obtener unos niveles seguros de Fe tisular suele llevar meses o incluso años, debido a la poca capacidad para remover el Fe en los tejidos. Aunque no se corresponde con la concentración en los tejidos se toma como referencia la concentración hepática para evitar la toxicidad en el miocardio que es la principal causa de muerte en pacientes con hemocromatosis. El objetivo de la terapia de quelación es movilizar el Fe unido o no unido a la transferrina intracelular y hierro lábil hepatocelular a través de la quelación. Por otro lado, la movilización del Fe procedente del metabolismo de los eritrocitos, que ocurre en macrófagos se libera y es captado por el quelante para su eliminación a través de la orina.^{5,11,12} Los primeros tratamientos comenzaron con carboxilatos de poliamina tales como el EDTA, que producía una buena aproximación para el tratamiento, pero no eran suficientemente selectivos para el hierro y eliminaban otros metales, como el calcio o el cinc. El primer agente quelante usado de manera específica fue la desferrioxamina B, es altamente selectivo para el hierro siendo mucho menos para otros elementos. Los tres grupos hidroxamato del compuesto coordinan fuertemente al hierro y la estructura lo envuelve al Fe^{3+} originando un entorno octaédrico. La desferrioxamina B tiene baja solubilidad en agua y no se une fuertemente a la hemoglobina. Los inconvenientes de su uso y por los que se buscaron alternativas fueron su coste de preparación, tiene efectos secundarios a largo plazo (reacciones alérgicas, afectación pulmonar y neurológica) y no es adecuada por vía oral. El complejo de hierro se excreta por vía biliar a través del intestino. Se produjo una modificación al unirse a un polímero de almidón que no causaba los efectos adversos agudos.^{5,11}

En la búsqueda de nuevos agentes se diseñó la deferiprona que muestra alta selectividad para el hierro. Este compuesto no elimina hierro de la hemoglobina y los citocromos, sino que compite eficazmente con las posiciones de coordinación de la albumina más débiles de la sangre. Tiene una afinidad similar por el hierro de las transferrinas, por lo que puede reducir los niveles de hierro sin afectar en gran medida la absorción esencial en la medula ósea. Se ha considerado la posibilidad de utilizar sinérgicamente los dos tratamientos ya mencionados y parece beneficioso ya que disminuyen la cantidad de efectos adversos y el número de infusiones semanales. Estudios recientes indican que el uso de deferiprona prolongadamente mejora la función cardíaca.^{5,11}

Con el fin de minimizar la capacidad de $Fe^{3+/2+}$ en reacciones de óxido-reducción no deseadas, se buscaron agentes secuestrantes capaces de saturar la esfera de coordinación de hierro para evitar la aproximación de sustratos reactivos. Por lo que sería necesario aumentar el tamaño del ligando secuestrador y cambiar a quelación tridentada o hexadentada. Ejemplos de estos agentes tridentados serían desferritiocina, que se vio que en estudios en animales era oralmente disponible y disminuía la sobrecarga aguda de hierro, pero también se observó la presencia de efectos secundarios a largo plazo. Actualmente se están estudiando posibles análogos como alternativas menos tóxicas. Entre estos

destaca el deferasirox del que se están haciendo ensayos clínicos y que parece bien tolerado y que produce una excreción hierro dependiente de la dosis por las heces. Tiene la ventaja de que se administra por vía oral y una vez al día.^{5,11}

Enfermedad de Wilson

Es un trastorno congénito, determinado por una alteración metabólica del hepatocito que conlleva una disminución significativa y permanente de la ceruloplasmina (principal transportadora del cobre). Debido al déficit de ésta, se produce una acumulación progresiva de cobre en hígado, cornea, túbulo renal y cerebro que conducen a las diferentes formas de la enfermedad.^{5,13,14}

El cobre es un metal esencial para el funcionamiento de muchas enzimas y lo proporcionan en cantidad suficiente alimentos como nueces, marisco o chocolate. Es fundamental en la movilización tisular del hierro, metabolismo oxidativo, desintoxicación de radicales libres y maduración del tejido conectivo. Se absorbe en el duodeno y en el estómago principalmente y luego es transportado vía porta y al hígado. En la sangre la mayoría del cobre está en forma de ceruloplasmina (contiene 6 átomos de cobre por molécula) y es sintetizada por la apoceruloplasmina, este proceso es dependiente de la ATPasa denominada ATP7B, de localización trans-Golgi que funciona como una bomba de cobre y cuya disfunción impide la correcta eliminación biliar del mismo. Las mutaciones producidas en esta proteína provocan la acumulación anormal de cobre en los hepatocitos y a la imposibilidad de la célula de metabolizar el metal. Las manifestaciones clínicas están en función de los órganos que se ven afectados: *hígado* ⇒ elevación de las enzimas hepáticas, hipertensión portal, ictericia, hepatitis; *neurológicas o SN* ⇒ trastornos psiquiátricos, tremor, disfagia; *oculares* ⇒ decoloración amarillenta de la córnea, anillo Kayser Fleischer; *hematológicas* ⇒ alteración de las enzimas que usan cobre como será la glucosa-6- fosfatodeshidrogenasa y la piruvatoquinasa y *renales* ⇒ reducción de la filtración glomerular. Para su diagnóstico se determina la elevación del cobre excretado en orina y sobre todo la medida de cobre hepático.^{5,13,14}

En este caso se utiliza la terapia de quelación para crear un balance de cobre negativo, evitando el avance de la enfermedad, evitando la aparición de síntomas en pacientes presintomáticos o aliviando los mismos cuando la enfermedad se manifiesta de manera más brusca. La terapia de quelación en este caso no puede solucionar la causa subyacente de la enfermedad por lo tanto tendrá que seguir este tratamiento a lo largo de la vida del paciente. Esto es importante tenerlo en consideración ya que los niveles aceptables en la intoxicación aguda no son aceptables cuando se da la intoxicación crónica.

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 se usa en pacientes que son asintomáticos y en los sintomáticos

previene y repara los efectos perjudiciales consecuencia del exceso de cobre. El uso de la D-penicilina provoca reacciones tóxicas y efectos secundarios en un 10% de los pacientes y en los pacientes neurológicos sufren un empeoramiento. Una alternativa para evitar las reacciones adversas consiste en el uso de trietilentetramina que provoca menos efectos secundarios y en China se usa meso-2,3-dimercaptosuccinico con buenos resultados incluso en las últimas fases de la enfermedad.^{13,14}

Otro posible tratamiento se produce a base de acetato de zinc. Con este se consigue excretar mayor cantidad de cobre en las heces y haciendo que el balance de cobre eliminado sea negativo. Este efecto se basa en la síntesis de las metalotieninas que son inducidas por el Zn en el epitelio del intestino delgado. La metalotienina se une al cobre y el complejo se excreta en las heces junto con las células intestinales. Se ha incrementado su uso como terapia de mantenimiento tanto en niños como en adultos y resulta seguro para pacientes con problemas neurológicos.^{13,14}

Aún en fase de estudio está el tetratiomolibdato que provoca la deficiencia de cobre en rumiantes y su mecanismo consiste en bloquear la absorción de cobre en el intestino aumentando su excreción fecal. Este tratamiento no parece que cause un deterioro mental, pero resulta perjudicial para el sistema esquelético de los animales. Puede resultar interesante para pacientes con intolerancias.^{13,14}

Enfermedades neurodegenerativas Alzheimer y Parkinson

Las enfermedades neurodegenerativas engloban un grupo de patologías que afectan al cerebro y que acaban en una muerte neuronal extensa y que conlleva a un deterioro de la función cerebral. El papel de los iones metálicos en la neurodegeneración es complicado de saber ya que el carácter multifactorial de la patología y el ligero aumento global en la concentración de metales, hace difícil asignar papeles claros a los diversos agentes. En estas enfermedades se produce un desequilibrio metálico establecido y que suscitó el interés de los investigadores del posible papel de los iones metálicos en la etiología de la enfermedad.^{5,15}

La enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad neurodegenerativa más común que causa demencia entre la población envejecida. Se trata de un trastorno que se calcula que afecta a 36 millones de personas en todo el mundo y que tiene una tendencia a seguir creciendo en el futuro. Se caracteriza por la disminución lenta y progresiva de la memoria y la capacidad cognitiva, junto con los cambios de humor y la personalidad.^{5,15}

Actualmente hay tres hipótesis para explicar la enfermedad. La primera la hipótesis amiloide siendo la más aceptada en la que se considera que la enfermedad se inicia por acumulación o depósito del péptido B-amiloide. Por otro lado, estaría la hipótesis colinérgica que se basa en la correlación entre el déficit colinérgico y la pérdida de capacidades cognitivas y es para la única que se administran medicamentos. Por último, existe la hipótesis de los radicales libres que nos dice que el cerebro es más

vulnerable de lo común a las especies reactivas de oxígeno, ya que metaboliza una gran cantidad de oxígeno y tiene una capacidad antioxidante limitada.

La investigación sobre el papel de los metales en la enfermedad de Alzheimer ha avanzado mucho en el último cuarto de siglo. La investigación comenzó a principios de los años noventa, demostrándose que los iones zinc y cobre son capaces de acelerar la agregación del péptido β -amiloide. En los enfermos por esta enfermedad se han encontrado niveles anormales de zinc, hierro, aluminio y cobre, en regiones como el hipocampo, amígdalas, bulbos olfativos y neocórtex. Esto es consecuencia de una descomposición de los mecanismos encargados de mantener la homeostasis de iones metálicos en el cerebro (citocromo C oxidasa, Cu/Zn superóxido dismutasa...).^{15,16}

Estudios previos que indicaban que los metales estaban implicados en los depósitos de β -amiloide, se confirmaron cuando se encontró este péptido en el tejido cerebral de fallecidos con Alzheimer y se consiguió redisolverse a la forma acuosa tras usar agentes quelantes como la D-penicilamina y trientina. Por esta razón el uso de la quelatoterapia es una nueva línea de investigación para esta patología, realizando un examen *in vitro* de pequeñas moléculas con capacidad de alterar la agregación del péptido β -amiloide y por tanto reducir su toxicidad formando complejos. Actualmente solo se utilizan fármacos que están dirigidos a ralentizar los síntomas cognitivos.^{15,16}

Por último y en fase de estudio también se está investigando el uso de sistemas de nanopartículas con agentes de quelación, sobre todo para tratar patologías donde se tenga que cruzar la BHE. Se obtendrían dos ventajas principalmente, la primera es que los quelantes no necesitan ser lipófilos para cruzar la BHE, la segunda es que el carácter lipofílico del quelante ya no contribuye a la posible toxicidad.¹⁷

Enfermedad de Parkinson

Es una enfermedad neurodegenerativa que presenta la segunda mayor incidencia después de la enfermedad de Alzheimer. No existe una causa clara que explique el origen y los síntomas más comunes son disfunciones motrices, originados por el daño de las neuronas en un sector localizado del mesencéfalo. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en esta área llamada pars compacta, conlleva la disminución de los niveles de dopamina, neurotransmisor involucrado en el sistema motor y en las funciones de equilibrio del organismo. Existen otras manifestaciones como la demencia y la depresión.^{5,15}

Se ha observado en estudios *in vitro* que a concentraciones altas el Cu^{2+} y Fe^{3+} se unen a la proteína α -sinucleína y aumentan su fibrilación. Además, esta proteína se une a otros iones tales como Mn^{2+} , Co^{2+} y Ni^{2+} . Actualmente 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, como la desferrioxamina, deferiprona y deferasirox que podrían tener una acción potencial para la enfermedad

de Parkinson. En animales se ha demostrado que estos son capaces de cruzar la BHE y actuarían como neuroprotectores, ya que se vio como normalizaba el metabolismo de la dopamina en el cuerpo estriado, aumento la preservación de las células dopaminérgicas y se reducía la formación de radicales hidroxilos. Dichos resultados están permitiendo que se realice un ensayo clínico con pacientes con Parkinson, ya que son capaces de cruzar la BHE e inducir neuroprotección.^{5,15,18}

Antibióticos macrocíclicos

Una visión más amplia del concepto de quelatoterapia podría ser el uso de fármacos capaces de secuestrar iones metálicos con el fin de interrumpir un proceso bioquímico no deseado como en este caso sería la actividad antibiótica, utilizando ligandos para el Na^+ y para el K^+ . En este caso la función del fármaco no sería promover la excreción del ion diana sino dificultar el uso de las bacterias de este y conseguir así un efecto antibacteriano. Los antibióticos que siguen este proceso son la nonactina, que son capaces de formar selectivamente complejos con K^+ y transportarlo a través de las membranas celulares. De este modo estaríamos cambiando la permeabilidad de la membrana K^+ , alterando la fosforilación oxidativa e inhibiendo procesos vitales para la vida de las bacterias. Otro antibiótico que actúa de manera similar es la valinomicina.⁵

6 CONCLUSIONES

- ✓ La quelatoterapia se usa en patologías o intoxicaciones en la que se produce un desequilibrio de iones metálicos. Su uso es importante en intoxicaciones por metales, ya que es un tratamiento eficaz para disminuir su concentración y con ello la toxicidad.
- ✓ El quelante ideal es un ligando polidentado que coordina al metal por dos átomos dativos interaccionando de manera muy específica con sistema inorgánicos causantes de desórdenes fisiológicos
- ✓ El agente quelante debe ser hidrosoluble, capaz de penetrar en los tejidos de almacenamiento de metales tóxicos y tener baja afinidad por los centros activos de sistemas esenciales.
- ✓ El agente quelante debe competir con los metales por los grupos reactivos fisiológicos para evitar o revertir sus efectos tóxicos e incrementar su excreción
- ✓ Los quelatos resultantes que se formen en el organismo deben ser solubles en agua y excretarse intactos en gran parte por la orina a una velocidad superior a la del propio metal
- ✓ La terapia de quelación inicialmente ha estado orientada a remover metales pesados que alteran el sistema enzimático antioxidante, controlando la peroxidación lipídica y disminuye la adhesividad de las plaquetas disminuyendo así la concentración de radicales libres.

- ✓ Actualmente se está investigando mucho la utilidad de los agentes quelantes en patologías en la que se produce un exceso de iones metálicos esenciales que provocan toxicidad bien por anomalías genéticas, o como por ejemplo la acumulación de calcio en procesos como la arterioesclerosis.
- ✓ Con el paso del tiempo 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.

7 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.
- 6- Robles J, Pastor A. Toxicología química. Revista de química. 1993; 3:49-62
- 7- Lavado J. EDTA y la terapia de quelación. Moleola (Revista de Química de la Universidad Pablo de Olavide).2012;1:27-29
- 8- Nava-Ruíz C, Méndez-Armeta M. Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio). Arch Neuroclen.2011; 16(3):140-147.
- 9- Cebrián D, Tapia A, Real A, Morcillo M.A. Estudio de potenciales agentes quelantes para decorporación de uranio tras contaminación interna. (informe técnico);2005.
- 10- León-González MG, Zárate-Sánchez T, Vargas-Trujillo S, Aguilar E, Martínez-Bistrain A, Palacios-López C et al. Hemocromatosis. Revista Médica del Hospital General de México.2001;64 (4):246-250.
- 11- López N. Terapia de quelación del hierro. Rev Mex Med Tran. 2010;3(1):80-86.
- 12- T. Taher A, M. Musallam K, Karimic M, D. Cappellini M. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. Blood Reviews. 2012; 26S: S24–S27.
- 13- Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. Gastroenterol Hepatol. 2003;26(1):42-51.
- 14- Duarte T. Enfermedad de Wilson. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2009;68(590):373-375.
- 15- Ward R.J, Dexter D.T, Crichton R.R. Chelating Agents for Neurodegenerative Diseases. Current Medical Chemistry.2012;19:2760-2772.
- 16- Budimir A. Metal ions. Alzheimer's disease and chelation therapy. Acta Pharm. 2011;(61):1-14
- 17- Gang, L, Garret M, Men P, Zhu X, Perry G, Smith M. Nanoparticle and other metal chelation therapeutics in Alzheimer. Biochimica et Biophysica. Acta 1741.2005:246-252.
- 18- Borrego L. Nuevas aproximaciones en la enfermedad de Parkinson. Revista de Comunicación Vivat Academia.2003;(48):1-11.