

Trabajo de Fin de Grado

COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN PLATINO

Alumna: **Génesis Daniela Ávila Barón**

Tutora: **Dra. Rita Hernández Molina**

La Laguna, junio 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. CISPLATINO.....	7
2.1. Historia del descubrimiento del cisplatino.....	8
2.2. Mecanismo de acción.....	9
2.3. Indicaciones terapéuticas.....	11
2.4. Limitaciones del cisplatino.....	12
2.5. Reacciones adversas.....	12
2.5.1. Agentes de rescate.....	13
3. Compuestos posteriores al cisplatino.....	13
3.1. Compuestos de nueva generación.....	14
3.1.1. Carboplatino.....	14
3.1.2. Oxaliplatino.....	14
3.2. Compuestos no clásicos.....	15
3.2.1. Nedaplatino.....	16
3.2.2. Lobaplatino.....	16
3.2.3. Heptaplatino.....	17
3.2.4. Satraplatino.....	17
3.2.5. Picoplatino.....	18
4. Conclusiones.....	19
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

RESUMEN

En este trabajo de fin de grado se hace un análisis bibliográfico sobre los complejos antitumorales del platino con actividad antineoplásica. El primer compuesto descubierto fue el cisplatino en los años sesenta por Rosenberg y colaboradores de forma accidental estudiando los efectos de los campos eléctricos en el crecimiento de la célula de *E.coly*. El cisplatino fue aprobado en 1978 por la FDA. Con una amplia indicación terapéutica, el cisplatino se utiliza para tratar diferentes tipos de cáncer de cabeza, cuello, esófago, próstata, ovarios, pulmón, vejiga, testículos, colon, gástrico, mama y melanoma.

Haciendo un recorrido por su mecanismo de acción vemos que la diana farmacológica es el ADN. La exposición repetida al fármaco hace que el cáncer ya tratado se vuelva resistente a dichos compuestos.

Se explican las limitaciones del fármaco entre ellas la cantidad de dosis administrada, relacionada de manera directa con las diferentes reacciones adversas que provocan los fármacos antineoplásicos del cisplatino, incluyendo los agentes de rescate utilizados para reducir ciertos problemas de resistencia y dosificación al paciente.

Posteriormente, se estudia la evolución de los diferentes compuestos antitumorales del cisplatino, como son los compuestos de nueva generación, utilizados para minimizar y potenciar el efecto antitumoral del cisplatino.

El carboplatino y el oxaliplatino presentan diferencias con respecto al cisplatino en cuanto a mecanismos de acción y efectos adversos.

Y finalmente, se abordarán los compuestos no clásicos del cisplatino, como son el Nedaplatino, Lobaplatino, Heptaplatino, Satraplatino y Picoplatino. Abordaremos sus indicaciones y efectos adversos como la nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad, entre otros.

ABSTRACT

In this undergraduate thesis, a bibliographic analysis is made of platinum antitumor complexes with antineoplastic activity. The first compound discovered was cisplatin in the 1960s by Rosenberg and colleagues accidentally studying the effects of electric fields on the growth of *E. coli* cells. It was approved in 1978 by the FDA. With a wide therapeutic indication, cisplatin is used to treat different types of cancer such as head, neck, esophageal, prostate, ovarian, lung, bladder, testicular, colon, gastric, breast, and melanoma.

Taking into account its mechanism of action, the pharmacological target of cisplatin is DNA. The repeated exposure to the drug may cause that cancer become resistant to such compounds.

The limitations of the drug are explained, including the amount of dose administered, directly related to the different adverse reactions caused by antineoplastic drugs of cisplatin, including rescue agents used to reduce certain problems of resistance and dosing to the patient.

Subsequently, the evolution of different antitumor compounds of cisplatin is studied, such as new generation compounds, to minimize and enhance the antitumor effect of cisplatin.

Carboplatin and oxaliplatin differ from cisplatin in terms of mechanisms of action and adverse effects.

And finally, non-classical cisplatin compounds will be addressed, such as nedaplatin, lobaplatin, heptaplatin, satraplatin, and picoplatin, and their indications and adverse effects such as nephrotoxicity, ototoxicity, and neurotoxicity, among others.

OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo principal de este trabajo es hacer un análisis la de bibliografía de los diferentes complejos antitumorales del platino, destinados al uso farmacológico para trata distintos tipos de tumores cancerígenos, analizando y estudiando los fármacos que están en fase de investigación y desarrollo.

Haremos hincapié en el desarrollo histórico de estos fármacos, desde su descubrimiento en los años setenta hasta sus últimos avances, profundizado en su mecanismo de acción, y de cómo los compuestos derivados del platino que son el cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y los compuestos posteriores a esté, se introducen a las células hasta llegar a su diana terapéutica que es el ADN, para poder ejercer una acción antineoplásica.

Analizaremos las limitaciones farmacológicas de este grupo de fármacos, y las reacciones adversas causadas en los órganos de los pacientes al ser tratados con dichos fármacos, así como también veremos los diferentes agentes de rescate utilizados para poder minimizar el daño causado en los órganos y que el uso de estos fármacos sea seguro y eficaz.

Para cumplir con estos objetivos haremos uso de la bibliografía disponible en la biblioteca, así como en el portal de búsqueda de información, puntoQ de la Universidad de La Laguna, cómo en Google Académico, PubMed, analizando los diferentes ensayos, artículos y libros disponibles de la Web.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer abarca enfermedades que se caracterizan por el crecimiento de células anormales que crecen y se multiplican de manera descontrolada en el cuerpo, diseminándose e invadiendo otros tejidos y órganos a través del sistema circulatorio y linfático [1].

Las células cancerosas pueden formar tumores o propagarse a través de un proceso llamado metástasis, hay muchos tipos de cáncer, cada uno con diferentes causas, síntomas tratamientos farmacológicos [2].

Este tipo de enfermedad es tratado con diversos procedimientos terapéuticos como la cirugía, radioterapia que es eficiente en las primeras etapas de desarrollo, terapia hormonal, inmunoterapia, y quimioterapia, usando fármacos para destruir las células anormales para detener su crecimiento y división celular [2].

Durante décadas se han utilizados metales en medicina (**Tabla 1**). Los compuestos antitumorales basados en el platino, que es un elemento químico que pertenece al grupo de los metales de transición y se encuentran en el grupo 10 de la tabla periódica, son útiles en variedad de aplicaciones, entre ellas el campo de la medicina. La actividad antitumoral del cisplatino fue descubierta por serendipia al utilizar unos electrodos de platino en una investigación basada en la división celular.

De dichas investigaciones surgen los compuestos derivados del platino siendo el fármaco quimioterapéutico más utilizado el cisplatino, cis-diaminodicloroplatino (II), utilizado en cánceres de vejiga, pulmón, ovarios y testículos, entre otros, debido a su capacidad de enlazarse con bases purínicas del ADN, causando daños e induciendo la apoptosis en las células cancerosas [3].

Causando importantes efectos adversos tras su administración, como es la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad entre otros.

Posteriormente en la búsqueda de una menor toxicidad y limitaciones causada por el cisplatino, surgen los complejos de nueva generación como el carboplatino y el oxaliplatino.

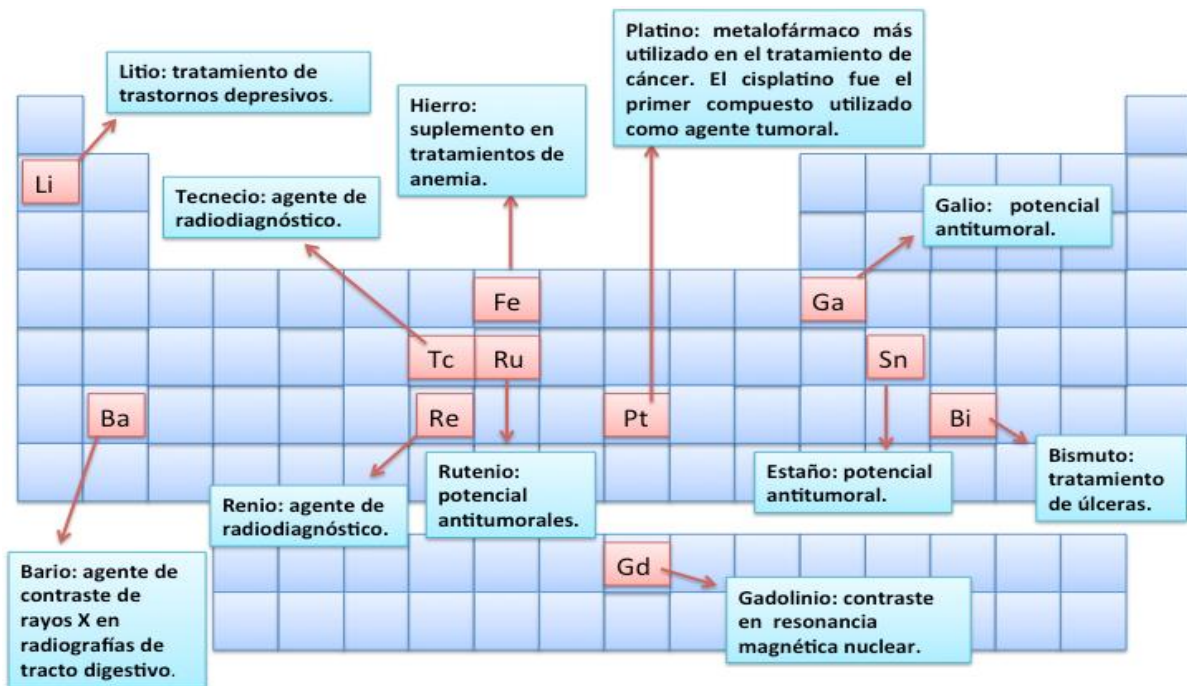


Tabla 1. Periódica de metales en medicina.

2. CISPLATINO

El cisplatino o el cis-diaminodicloroplatino (II) (**Figura 1**) se introduce en la célula (**Figura 2**) por difusión pasiva como dicloro, formando complejos monohidratados, este utiliza transportadores catiónicos como las proteínas de cobre (CTR1) que abundan en los órganos en los que suele acumularse dicho fármaco [4,5].

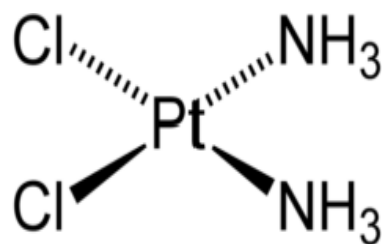


Figura 1. Estructura de la molécula de cisplatino, cis-diaminodicloroplatino (II).

Estas moléculas antitumorales son administradas al paciente vía intravenosa, en única dosis, formulada como una solución acuosa que contienen NaCl con un pH de 4,0 utilizando cantidades de NaOH y HCl para ajustarlo [5].

Una vez que el fármaco se encuentra en el torrente sanguíneo, el cisplatino que tiene un centro metálico, puede unirse con los grupos tioles a las proteínas del torrente sanguíneo como la albúmina, hemoglobina, entre otras, a fosfolípidos de la membrana

celular, aminoácidos como la cisteína, moléculas de glutatión o las metalotioneínas; y esta unión del cisplatino con biomoléculas hace que se desarrollen resistencias al tratamiento por diversos mecanismos de eliminación vía renal, y que ocurran una serie de efectos adverso indeseados en el paciente [6].

Aunque se detectan niveles altos de cisplatino en la orina hasta 4 semanas después de la administración en ciertos tejidos del cuerpo, este se elimina mayormente por vía renal. Acabada la perfusión del fármaco un 40% del cisplatino se excreta las primeras 24 horas tras la administración.

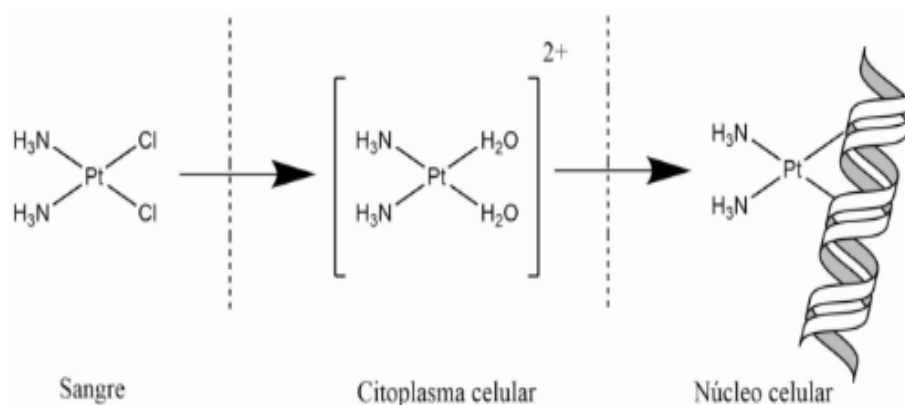


Figura 2. Introducción del cisplatino a la célula.

2.1 Historia del descubrimiento del cisplatino

Como en muchos otros casos de la historia de la Ciencia, el descubrimiento de la actividad antitumoral de ciertos complejos de platino fue, en cierto modo, fortuito [7]. A principio de la década de 1960 Barnett Rosenberg y colaboradores, a través del experimento de campos eléctricos oscilatorios sobre poblaciones de bacterias de *Escherichia coli*, un cultivo de ésta, fue suspendida en una solución de cloruro de amonio, utilizándolo como un electrolito entre dos electrodos de malla de platino [7], descubriéndose que las bacterias dejaban de dividirse, pero seguían creciendo hasta llegar a filamentos, y esto se debía a la influencia del campo eléctrico sobre compuestos del platino, a través del metal de los electrodos y por efecto de la corriente eléctrica y del electrolito NH₄Cl [7,8].

Se llevó a cabo diferentes estudios de los posibles mecanismos de acción, resultando en la formación de los complejos de Pt (II) y Pt (IV). Estos dos compuestos formaban, respectivamente, un complejo cuadrado cis-planar, el cis-[PtCl₂(NH₃)₂] y un complejo octaédrico, el cis-[PtCl₄(NH₃)₂], responsables del crecimiento del filamento y de la inhibición de la replicación [8].

Se realizaron estudios de sus isómeros geométricos (cis y trans) descubriendo que el compuesto más activo resulto ser el cisplatino o cis-DDP, con un gran espectro.

En 1972 se comienzan a hacer los ensayos clínicos en humanos, sin llegar al uso clínico de estos compuestos, por sus efectos secundarios tóxicos, como la nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad hematológica y neuropatológica. Estudiándose en cánceres de testículos y ovarios que tenían una tasa de supervivencia del 5%, alcanzando hoy en día una tasa de supervivencia del 80-90%. Posteriormente fue utilizada esta droga para cánceres de vejiga, cuello, cabeza y pulmón [8,9].

2.2 Mecanismo de acción

El cisplatino es administrado por vía intravenosa al paciente cada 3-4 semanas, una vez incorporado a la sangre una buena cantidad se excreta por los riñones, provocando una nefrotoxicidad. La otra parte que evoluciona en la vía celular se excreta y se degrada por el hígado [9].

En el plasma el cis-platino interacciona con proteínas plasmáticas como la albúmina del suero humano, que contiene varios residuos de metionina, histidina y restos de cisteína. Estos aductos formados son responsables de daños en la célula, plasmados en la (Tabla 2) [9,10].

ESTRUCTURA DAÑADA	CONSECUENCIA
Proteínas de membrana	Alteración de fluidez de la misma
Proteínas con dedos de Zinc	Relacionadas con expresión de genes, se impide su correcto funcionamiento
Tubulina	Alteración de estructuras formadas en la fase de mitosis
Tiorredoxina reductasa	Daño y destrucción de células ciliadas cocleares
Mitocondria	Formación de especies reactivas de oxígeno
Lisosomas	Proteasas liberadas al medio intracelular
Retículo Endoplasmático	Proteínas mal plegadas

Tabla 2. Ejemplo de estructuras atacadas por el cisplatino y otros compuestos antitumorales.

Una vez en el interior celular el cisplatino atraviesa la membrana celular por difusión pasiva en forma de dicloro y la forma monohidroxo del fármaco, ambas neutras y sin carga, por lo tanto, serán más lipofílicas. Una vez en el interior de la célula el cisplatino reacciona con el H₂O, debido a la baja concentración de los iones cloruro [10].

La resistencia al cisplatino se basa en bloquear el ingreso del cisplatino a la célula o eliminarlo para provocar una disminución del fármaco, para que no se lleve a cabo el objetivo que es la interrupción de las funciones celulares. Diversos estudios demuestran que el cisplatino utiliza una proteína transportadora de cobre (CTR1) para entrar en la célula [10].

El objetivo principal del cisplatino es el ADN, unido a la doble hebra formando enlaces con los nitrógenos de las nucleobases, unido al N1 y N7 de la adenina, el N3 de la citosina y el N7 de la guanina con una unión muy fuerte. Estas uniones dan como resultado aductos bifuncionales que ejercen una torsión al ADN evitando así la replicación y dando lugar a una apoptosis celular (**Figura 3**) [11].

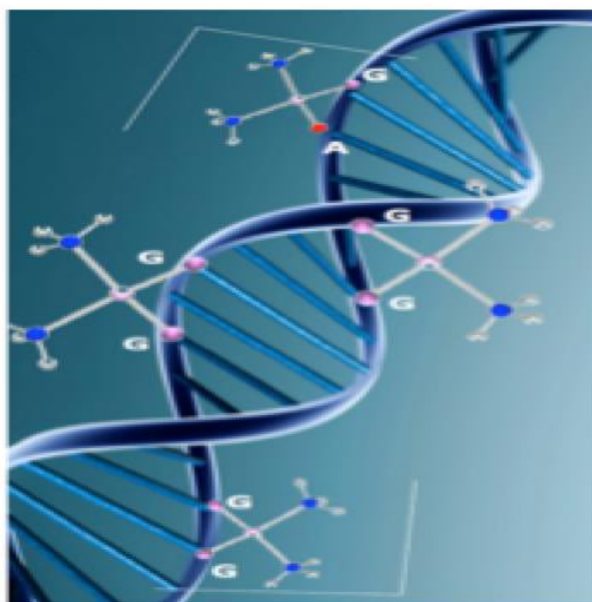


Figura 3. Uniones del cisplatino al ADN, por medio de dos guaninas contiguas de una misma hebra o con una adenina.

Esta interacción molecular conduce a uniones (**Figura 4**) tipo:

- Unión monofuncional
- Unión entre cadenas
- Unión DNA/proteína
- Unión a N7 y O6 de una guanina
- Unión a N7 de dos guaninas separadas por una tercera base
- Unión a dos bases diferentes

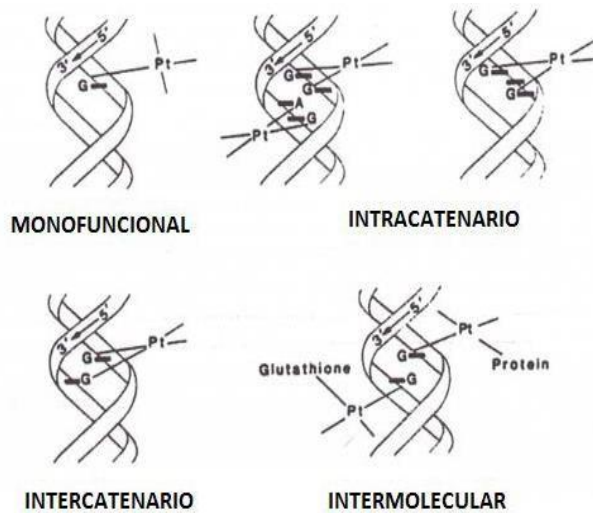


Figura 4. Tipos de aductos formados por el ADN-Pt.

Existen otras dianas que son objetivo del cisplatino, causando daños en diferentes proteínas plasmáticas (**Tabla 3**).

.....OTRAS DIANAS CELULARES DEL CISPLATINO.....
FOSFATINAS → Induce factores de transcripción implicados en apoptosis (Unión del platino al azufre)
PROTEÍNA INTERCAMBIADORA DE Na^+/H^+ → Induce apoptosis al inhibir la proteína (Lento respecto a la platinación de ADN)
PROTEÍNAS ZINC FINGER (ZFP) → Inhibición de la expresión génica de la célula
GTP → Inhibición de la formación de microtúbulos al unirse al N-7 de GTP (Fuente de energía necesaria para el ensamblaje de la tubulina)
ÁTOMOS DONANTES O, N y S → Destaca el grupo <u>tioéter</u> de la metionina

Tabla 3. Unión del cisplatino a otras dianas celulares.

2.3 Indicaciones terapéuticas

El cisplatino está indicado para numerosos tipos de cánceres tales como: cáncer testicular, ovárico, de cabeza y cuello, de estómago, pulmonar, de mama, de próstata, de cervix, melanomas, de esófago, linfomas de Hodgkin y no de Hodgkin, melanomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, entre otros [12,13].

2.4 Limitaciones del cisplatino

Uno de los posibles fracasos terapéuticos en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer es la resistencia de las células a dichos fármacos y tóxicos. Dicha resistencia puede ser adquirida y está relacionada con la exposición repetida del fármaco al organismo y una resistencia intrínseca cuando el organismo es inmune al fármaco e impide el tratamiento oncológico.

Se podría contrarrestar dicha resistencia aumentando la dosis del cisplatino, pero como es una molécula con un estrecho intervalo terapéutico esta nos produciría toxicidad severa [14].

Por consiguiente, el mecanismo de resistencia se debe a las propiedades de las membranas de esas células que dificultan el acceso del compuesto de platino al interior celular. El mecanismo de resistencia se asocia a la afinidad del cisplatino con moléculas con grupos tiol, como es el glutatión o la melatonina.

2.5 Reacciones adversas

A pesar de su eficacia en distintos tipos de cánceres, como el de testículo y el de ovario, entre otros, el cisplatino ocasiona efectos colaterales debido a su acción antitumoral en células sanas. Estos efectos colaterales incluyen diversos efectos tóxicos, como desorden gástrico, que se abordan mediante procesos de prehidratación con una solución salina al 0,9% y posthidratación o infusión al paciente [15].

En cuanto a la nefrotoxicidad, ésta dependerá de la cantidad de dosis administrada y acumulada, observándose en orina cantidades de glucosa y concentraciones de proteína, siendo esta, señal de una disfunción tubular proximal, y que se trata con diuresis inducida [16-18].

Otro de sus tantos efectos adversos (**Tabla 4**) es la hepatotoxicidad. En diferentes estudios se muestra el incremento de la peroxidación de los lípidos alterando los niveles de tiol en el tejido [19].

EFEECTO ADVERSO	OBSERVACIONES
Náuseas y vómitos	Se recetan antieméticos con el tratamiento
Nefrotoxicidad	Efecto limitante de la dosis Presenta orina oscura.
Leucopenia y anemia	Debilidad y más probabilidad de infección del paciente
Neuropatía periférica	Disminución de la sensación y parestesia. En tratamientos prolongados con dosis elevadas, puede llegar a ser irreversible
Ototoxicidad	Precedido por la destrucción de células ciliadas externas cocleares Puede desembocar en sordera de alta frecuencia y zumbido en los oídos
Alteraciones del gusto	Acompañado de sabor metálico
Alteración en valores hepáticos	Reversibles al frenar tratamiento

Tabla 4. Toxicidades causadas por la molécula del cisplatino.

2.5.1 Agentes de rescate

Los agentes de rescate son administrados juntos con el cisplatino para minimizar sus efectos tóxicos [19].

El cisplatino es una molécula ácido débil y los agentes de rescate tienen en su estructura grupos sulfuro que actúan como base débil para crear un enlace de alta estabilidad entre estos dos compuestos, para así, aumentar la excreción del cisplatino que no ejerce su acción antitumoral en células cancerígenas, aumentando la excreción de este vía renal.

3. Compuestos posteriores al cisplatino

Debido a la toxicidad provocada por el cisplatino, la búsqueda de compuestos de segunda y tercera generación se centró en investigar compuestos que produjesen menos toxicidad y en aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de dichas moléculas.

3.1. Compuestos de nueva generación

3.1.1. Carboplatino

El Carboplatino (**Figura 5**) posee en su estructura un anillo dicarboxilato de 6 miembros que, debido al efecto quelante, lo hace menos reactivo químicamente que el cisplatino [20,21].

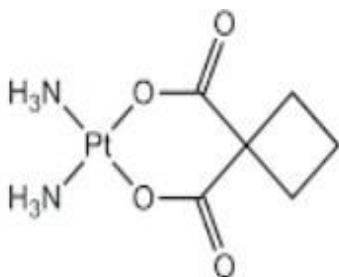


Figura 5. Estructura del Carboplatino.

Es denominado segundo fármaco anticancerígeno, aunque es mucho menos ototóxico y nefrotóxico que el cisplatino, es mielosupresivo, lo que conduce a una reducción en el recuento de células blancas en la sangre, (trombocitopenia) exponiendo al paciente a diversas infecciones en varios órganos.

Se utiliza en el tratamiento contra el cáncer de cabeza, cuello, ovario, mama, células pulmonares pequeñas, testiculares, vejiga y tumores cerebrales [20,21].

3.1.2. Oxaliplatino

Estructuralmente el oxaliplatino (**Figura 6**) presenta tres formas del ligando 1,2-diaminociclohexano conocido como (DACH), dos formas del isómero trans y una forma del isómero cis (**Figura 7**) [22].

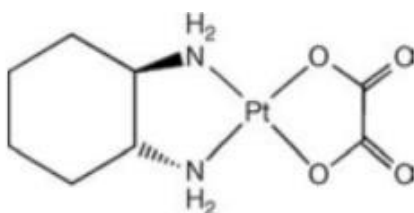


Figura 6. Estructura del Oxaliplatino.

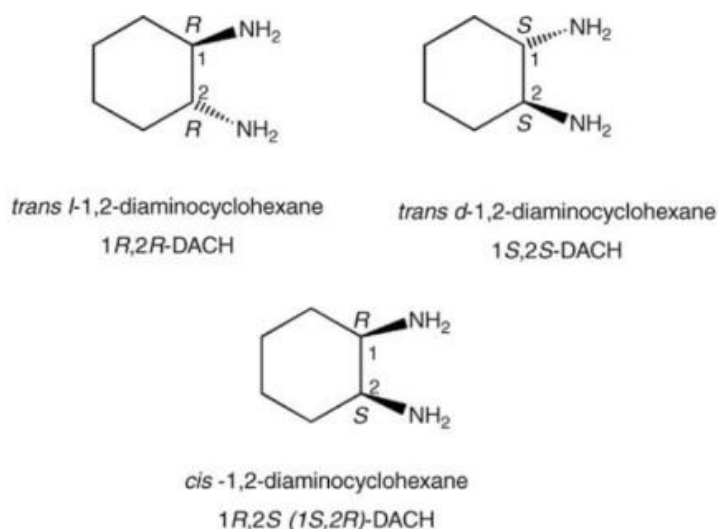


Figura 7. Estructura de los tres isómeros del Oxaliplatino.

Se utiliza en conjunto con el 5-fluorouracilo (5-FU) o el leucovorin para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, también para tumores resistentes al cisplatino, ya que tiene menos toxicidad nefrotóxica que el cisplatino, siendo este menos mielosupresor que el carboplatino [23,24].

El fármaco que se administra por infusión IV del oxaliplatino es el Eloxatin, conteniendo 5 mg/ml en agua, cada 2-6 horas. Para poder ingresar a la célula, el oxaliplatino utiliza transportadores catiónicos orgánicos. Además, presenta una fuerte interacción con las proteínas del torrente sanguíneo, lo que hace que después de 24 horas de la administración, el 80% del compuesto se encuentre unido a biomoléculas del plasma [25]. Cabe destacar que el oxaliplatino tiene una limitación de dosis, no pudiendo superar los 1.000 mg/m² [26], y su toxicidad es disminuida por la presencia del fármaco antiulceroso cimetidina.

Una limitación del oxaliplatino es que induce neuropatía periférica, debido a la formación de complejos del ligando oxalato liberados por el fármaco, afectando el tacto y la sensación de frío provocando entumecimiento y hormigueo, lo cual ocurre tras una exposición aguda (breve), siendo esta reversible [27].

3.2. Compuestos no clásicos

Son compuestos posteriores al cisplatino, usado en diferentes regiones, pero no han sido aprobados para uso clínico en Estados Unidos.

3.2.1. Nedaplatino

El nedaplatino (**Figura 8**) se utiliza clínicamente en Japón para el tratamiento de carcinomas de ovario y cuello uterino, tumores de cabeza y cuello y cáncer de esófago y vejiga [28,29].

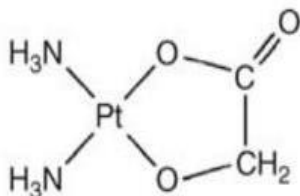


Figura 8. Estructura del Nedaplatino.

No utiliza cationes transportadores para entrar en la célula, es en cierto modo similar al carboplatino en que no parece utilizar transportadores de catiónicos orgánicos para entrar en la célula. Actúa en el paciente como mielosupresor, limitando así la dosis que se puede administrar [29].

El Nedaplatino estructuralmente contiene ligandos permanentes que son dos moléculas de cis-amoniaco, aportándole mayor solubilidad en agua [28,29].

3.2.2. Lobaplatino

El lobaplatino (**Figura 9**) tiene uso clínico en China, usado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, y leucemia mieloide [28,29].

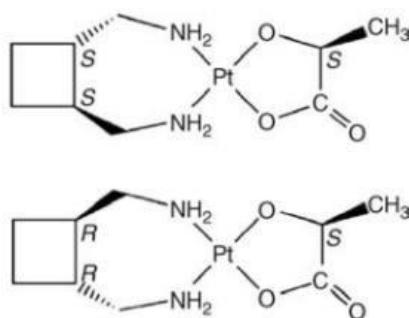


Figura 9. Estructura del lobaplatino,(R,R/S,S)-(1,2-ciclobutanedimetanamina)[(2S)-2-hidroxiopropanoato, O.O'loblatino(II)

Este presenta en su estructura una mezcla de dos compuestos que son diastereoisómeros entre sí, formando un anillo quelato de siete miembros con el ion platino. Es eliminado a través del riñón por filtración glomerular. Tiene dosis limitante ya que presenta trombocitopenia gastrointestinal leve en función de la dosis [29].

3.2.3. Heptaplatino

El heptaplatino (**Figura 10**) tiene uso clínico en Corea del Sur, junto al paclitaxel, que es un inhibidor de la división celular, para el tratamiento contra el cáncer de cabeza, cuello y gástrico. Presenta nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y mielosupresión en función de la dosis administrada al paciente [29].

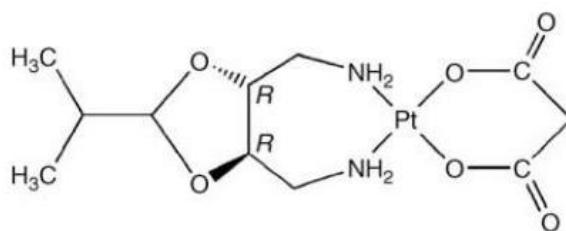


Figura 10. Estructura del Heptaplatino.

Contiene en su estructura una diamina de siete miembros, con altas cantidades de metalotioneína ricas en cisteína que le confieren eficacia contra líneas de cánceres resistentes al cisplatino [29].

3.2.4. Satraplatino

El satraplatino (**Figura 11**) se encuentra en fase de ensayo clínico en Estados Unidos, solo o en combinación con otros agentes. Es utilizado en el tratamiento de cáncer de pulmón, neoplasias malignas y cáncer de próstata. Se toma por vía oral, en forma farmacéutica sólida (píldora) [29].

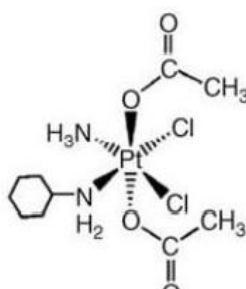


Figura 11. Estructura del Satraplatino.

El satraplatino es un profármaco anticancerígeno de complejo metálico de Pt (IV) que penetra al estómago en su totalidad, se introduce en la sangre distribuyéndose a todo el organismo, pasando a Pt (II) con amoníaco, ciclohexilamina y dos ligandos cloruro, debido a que es reducido por diversos componentes, paso importante en su unión al ADN [29-32].

3.2.5. Picoplatino

El picoplatino (**Figura 12**) es activo contra líneas celulares resistentes al cisplatino, es administrado por vía intravenosa y vía oral teniendo una buena biodisponibilidad [29].

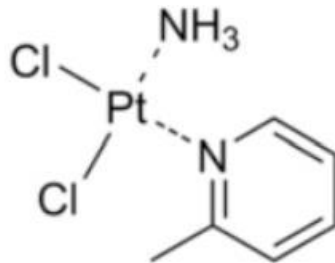


Figura 12. Estructura del Picoplatino.

Es utilizado solo o en combinación. Está bajo ensayo clínico en Estados Unidos, para tratar tumores, linfomas, cáncer colorrectal y de próstata. Presenta efectos adversos como náuseas, anorexia y sabor metálico en la boca [29].

Se han creado nuevos medicamentos de última generación con el objetivo de reducir la toxicidad presente en el cisplatino y lograr una acción farmacológica en diferentes órganos del cuerpo, en la (**figura 13**) vemos representada la evolución del platino a lo largo de los años.

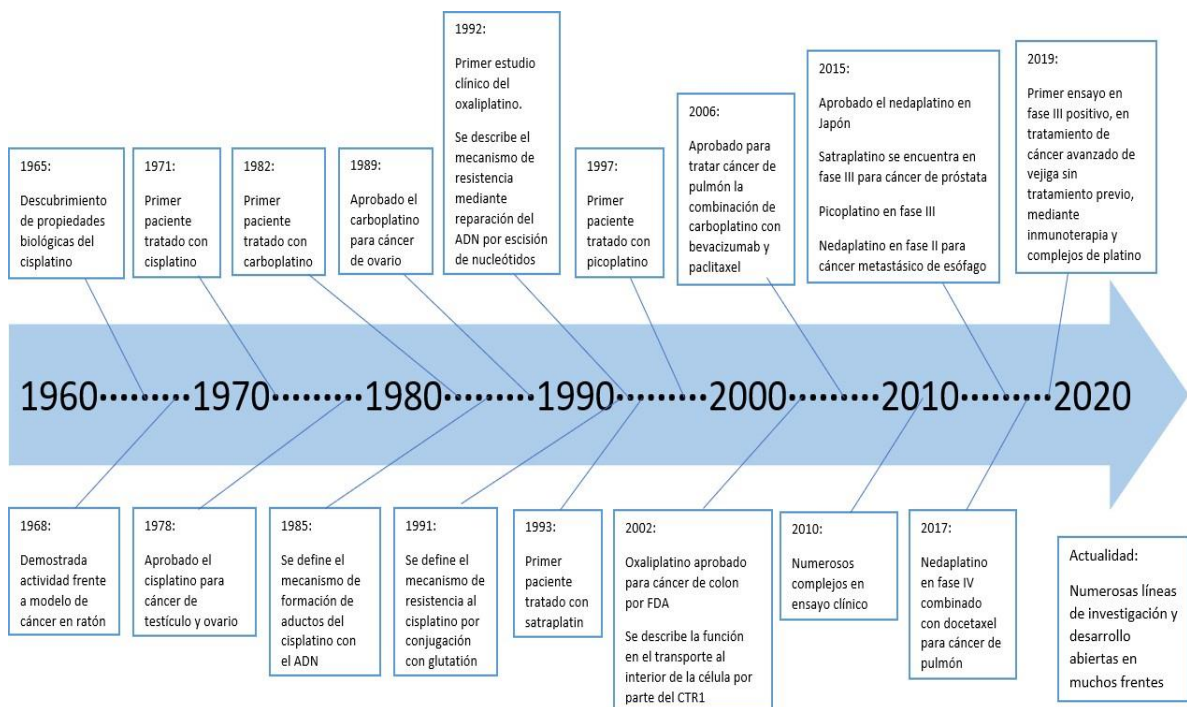


Figura 13. Evolución de los complejos de platino, desde su descubrimiento hasta la actualidad.

4. Conclusiones

Desde el descubrimiento de los compuestos de platino y de las propiedades antitumorales en los años sesenta hasta hoy en día, los compuestos de platino han demostrado ser una terapia altamente eficaz, para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer, manteniéndose constante en el tiempo las investigaciones y desarrollo de este grupo de fármacos.

Los derivados del platino como el cisplatino (no es el único fármaco utilizado como agente antineoplásico), el carboplatino y el oxaliplatino tienen eficacia terapéutica, para ser empleados en tratamientos de cáncer de cabeza, cuello, entre otros.

Las investigaciones y el desarrollo de esta clase de fármacos han sido constante en el tiempo, proporcionando una alternativa terapéutica eficaz, siempre orientado a minimizar su mayor desventaja en cuanto a las dosis máximas administradas, como en los efectos secundarios causados por estos fármacos en el organismo.

Hoy en día, los compuestos no clásicos están en fase de ensayo y en un futuro podrían pasar a ser comercializados y utilizados en muchos más países, ampliando así los tratamientos para diversos tipos de cánceres.

Por lo tanto, el futuro de estos fármacos parece prometedor a medida que se conocen más mecanismo de acción y se desarrollan medicamentos más efectivos, seguros y menos perjudiciales para los pacientes, siendo esta una opción viable para futuros tratamientos contra el cáncer y para ampliar el uso de la química inorgánica.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>.
- [2] <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>.
- [3] <https://www.cisplatin.org/effects.htm>.
- [4] Florea, A.M, Büsselberg, D., *Cancers* 3, 2011, 1351-71
- [5] Gómez - Ruiz S. *Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales*. *An. Quím.* 2010; 106(1):13-21.
- [6] Gateley, D.P. y Howell, S.B (1993) *Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: A review*. *British Journal of Cancer* 67, 1171-1176.
- [7] J.Baran, E. (1994). *Química bioinorgánica*. Madrid: Mc Graw Hill.
- [8] J.Sergio Casas, V. M. (2002). *Química bioinorgánica*. Madrid: Síntesis.
- [9] Sancho-Martínez SM, Prieto-García L, Prieto M, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. *Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: an integrated view*. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):35-55.

- [10] Dabrowiak JC. *Platinum drugs for treating cancer*. En: Wiley, editor *Metals in Medicine*. 2nd Ed. Wiley – Blackwell; 2017. p 91-156.
- [11] Ahmad S. *Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes*. *Chem Biodivers*. 2010;7(3):543-566.
- [12] <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cisplatino.aspx>
- [13] Brown A, Kumar S, Tchounwou PB. *Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers*. *J Cancer Sci Ther*. 2019;11(4):97. Epub 2019 Apr 8. PMID: 32148661; PMCID: PMC7059781.
- [14] Siddik ZH. *Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance*. *Oncogene*. 2003;22(47):7265-7279.
- [15] Ronald, P., Raghu, K., Ganesa, R., William. B., *Toxins*, 2(11), 2010, 2490.
- [16] Dammeyer P, Hellberg V, Wallin I, et al. *Cisplatin and oxaliplatin are toxic to cochlear outer hair cells and both target thioredoxin reductase in organ of Corti cultures*. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(5):448-454.
- [17] Hartmann JT, Lipp HP. *Toxicity of platinum compounds*. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(6):889-901.
- [18] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. *Platinum neurotoxicity pharmacogenetics*. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-16.
- [19] Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, NA y Nugent, KM (2007). *Nefrotoxicidad del cisplatino: una revisión*. *The American Journal of the Medical Sciences*, 334, 115-124.
- [20] Aguilar O, Rodrigo R, Sánchez J, López H., Barba-Behrens N. *Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro*. *Educación química*. 2012;23(1):33-40.
- [21] Neidle, S., Ismail, I.M., and Sadler, P.J. (1980) *The structure of the antitumor complex cis-(diammino)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-Pt(II): X-ray and NMR studies*. *J. Inorg. Biochem.*, 1980;13(1):205–212.
- [22] Bruck MA, Bau R, Noji M, et al. *The crystal structures and absolute configurations of the anti-tumor complexes Pt(oxalato)(1R,2R-cyclohexanediamine) and Pt(malonato)(1R,2- Ryclohexanediamine*. *Inorg Chim Acta*, 1984;92(1):279–284.
- [23] Argyriou, A.A., Polychronopoulos, P., Iconomou, G. et al. (2008) *A review on oxaliplatin induced peripheral nerve damage*. *Cancer Treatment Reviews*, 34, 368–377.
- [24] Cersosimo, R.J. (2005) *Oxaliplatin-associated neuropathy: a review*. *Annals of Pharmacotherapy*, 39, 128–135.
- [25] M.A. Graham, G.F. Lockwood, D. Greenslade, S. Brienza, M. Bayssas, E. Gamelin, *Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: A critical review*, *Clin. Cancer Res.*, 6 (2000) 1205–1218.
- [26] <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo6.pdf>
- [27] <https://seeo.org/fichas/oxaliplatino/>

- [28] Dilruba S, Kalayda GV. *Platinum-based drugs: past, present and future*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(6):1103-1124.
- [29] James C. Dabrowiak. *Metals in medicine*. 1th. Ed. Department of Chemistry, Syracuse University, New York, USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
- [30] Carr, J.L., Tingle, M.D., and McKeage, M.J. (2006) *Satraplatin activation by hemoglobin, cytochrome C and liver microsomes in vivo*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 57, 483– 490.
- [31] Wong, E. and Giandomenico, C.M. (1999) *Current status of platinum-based antitumor drugs*. *Chemical Reviews*, 99, 2451–2466.
- [32] Giandomenico, C.M., Abrams, M.J., Murrer, B.A. et al. (1995) *Carboxylation of kinetically inert platinum (IV) hydroxy complexes*. An entree into orally active platinum (IV) antitumor agents. *Inorganic Chemistry*, 34, 1015–1021.

Ficha técnica:

Cisplatino: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62107/FT_62107.html

Carboxiplatino https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62123/FT_62123.pdf

Oxaliplatino: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69518/FT_69518.html