



Universidad
de La Laguna



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TRABAJO FIN DE GRADO **GRADO EN FARMACIA**

USO DE LOS COMPUESTOS METÁLICOS COMO ANTIMICROBIANOS Y ANTIVIRALES

ÁREA DE CONOCIMIENTO: INORGÁNICA

DEPARTAMENTO: QUÍMICA

ALUMNA: SANDRA IGLESIAS COCA

TUTOR: RITA HERNÁNDEZ MOLINA

ÍNDICE

RESUMEN/ ABSTRACT

1. Introducción.
2. Objetivos.
3. Materiales y métodos.
4. Virulencia y patogenicidad.
5. Actividad antimicrobiana de los metales.
 - 5.1 Compuestos arsenicales.
 - 5.1.1 Retrospectiva de los compuestos arsenicales.
 - 5.2 Compuestos de Plata.
 - 5.3 Compuestos de Oro.
 - 5.4 Compuestos de Hierro y Galio.
6. Actividad antiviral de los compuestos metálicos.
 - 6.1 VIH.
 - 6.1.1 Complejos de Poliamina-metal.
 - 6.1.2 Polioxometalatos y su actividad antivírica.
7. Conclusiones
8. Bibliografía.

RESUMEN

Existe una relación directa entre la medicina y la química inorgánica, actualmente en auge debido al avance de la química bioinorgánica. Desde la antigüedad esta disciplina ha sido puesta en práctica. Haremos un breve repaso a la historia de esta ciencia, centrándonos en algunos de los compuestos de mayor relevancia. Será necesario explicar ciertos conceptos como la virulencia y patogenicidad, mecanismos implicados en la expansión de las enfermedades; los compuestos del arsénico servirán como antecedentes para explicar la evolución de la disciplina ya comentada, haciendo especial mención al Salvartán. Con respecto a los compuestos metálicos de la plata, citaremos algunos de los más demandados, destacando la efectividad de la sulfadiazina de plata como profiláctico y tratamiento de infecciones producidas por quemaduras. En el caso del metal oro, destacaremos la importancia de los compuestos del mismo asociados a un antifúngico, el fluconazol. Hablaremos sobre la acción del Galio con un derivado del hierro, poniendo en antecedentes el papel del hierro en el metabolismo de las bacterias y explicando de manera esquemática el efecto de la Desferrioxamina-galio (DFO-Ga) como bactericida.

En último lugar, trataremos el VIH, y desarrollaremos un estudio llevado a cabo en el que se demuestra la actividad y especificidad de ligandos metálicos dinucleares, derivados de compuestos ya comercializados, para el tratamiento y diagnóstico del VIH. También hablaremos de la actividad de los polioxometalatos contra este virus.

ABSTRACT

There is a direct relationship between medicine and inorganic chemistry, currently booming due to the advance of bioinorganic chemistry. Since ancient times this discipline has been put into practice. We will briefly review the history of this science, focusing on some of the most relevant compounds. It will be necessary to explain certain concepts such as virulence and pathogenicity, mechanisms involved in the expansion of diseases; the arsenic compounds will serve as a background to explain the evolution of the discipline already mentioned, with special attention to the Salvartán. With regard to silver metal compounds, we will cite some of the most demanded, highlighting the effectiveness of silver sulfadiazine as a prophylactic and treatment of infections caused by burns. In the case of the compounds of gold, we will highlight the importance of its compounds is associated with an antifungal agent, fluconazole. We will talk about the action of gallium with an iron derivative, putting in background the role of iron in the metabolism of bacteria and explaining schematically the effect of Desferrioxamina-gallium (DFO-Ga) as a bactericide.

Finally, we will treat HIV, and develop a study carried out in which the activity and specificity of dinuclear metal ligands, derived from compounds already

marketed, for the treatment and diagnosis of HIV are demonstrated. We will also talk about the activity of polioxometalates against this virus

1. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica del uso de los compuestos metálicos como sistemas antimicrobianos y antivirales, desarrollando algunos de los efectos que producen determinados metalofármacos en el organismo y su uso como tales en la actualidad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Hemos utilizado la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
2. Para la búsqueda de datos hemos usado las siguientes palabras y combinaciones de palabras clave: metal compounds such as antimicrobials and antivirals, metal compounds, metals use as drugs, metal compounds, metals complexes as antimicrobial agents, treatment of infectious diseases, HIV RNA, dinuclear metallic ligands. Entre otras.

3. INTRODUCCIÓN

La química bioinorgánica se define como la disciplina encargada del estudio de las relaciones que existen entre los compuestos inorgánicos y los procesos biológicos; el surgimiento de la misma determinó la importancia de los metales en la biología y en la salud. Ejemplos como el cadmio, mercurio, rutenio, platino, vanadio... cuyos compuestos pueden tener efectos tóxicos, pero existen otros, también de importancia farmacológica, incluso utilizados como elementos de diagnóstico. Muchos de los elementos del Sistema Periódico, son usados en el diseño de nuevas drogas, elementos de diagnóstico, algunos con efectos tóxicos, otros con gran importancia farmacológica. El uso y estudio de los compuestos metálicos en Medicina se remonta a la Antigüedad. (1)(2)

No es hasta el siglo XIX, con Robert Koch (1843-1910) cuando se empiezan a estudiar los cm con bases científicas. Demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal in vitro para el bacilo de la tuberculosis, iniciando así la moderna utilización de compuestos de oro en Medicina; pocos años después se demostró que derivados del oro eran efectivos en el tratamiento de artritis reumatoides.

Paul Ehrlich (1854-1915), fue otro de los pioneros en este campo pues descubrió el compuesto arsenical de la arsfenamina (Salvarsán) para el

tratamiento de la sífilis. Desde el punto de vista farmacológico, estos descubrimientos propiciaron la síntesis de antibacterianos, introducción de conceptos como quimioterapia, y sobre todo la vinculación de la estructura química de los cm con su actividad farmacológica, base fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos. En este marco apareció el concepto de "bala mágica" (sustancia dirigida de modo específico contra el germen infeccioso). (3)

Pero sin duda el descubrimiento reciente más importante y que puso en marcha definitivamente, y de forma explosiva, a la Química Inorgánica Medicinal fue el hallazgo de la actividad antitumoral del complejo cis-diclorodiamino-platino(II) por Barnett Rosenberg (1926) en 1969.

En la actualidad, existen diversos compuestos metálicos cuya actividad es esencial para el buen funcionamiento de organismos, por lo que se han buscado técnicas lo más adecuadas posibles para manejarlos. De gran importancia es saber que existen compuestos metálicos cuyos niveles no están bien regulados en el organismo, pudiendo resultar tóxicos, motivo por el cual se buscan procesos adecuados para su redistribución o eliminación. Puede ocurrir el caso contrario, que existan deficiencias de compuestos metálicos esenciales, por lo que también hay técnicas de estudio que buscan rutas alternativas para encontrar la adecuada suplementación. Por lo explicado, podíamos decir que la química bioinorgánica centra su actividad actualmente en tres aspectos fundamentales:

1. Quelatoterapia
2. Suplementación de compuestos metálicos esenciales.
3. Uso de diversos compuestos metálicos como fármacos.

Debido a la extensión del tema, nos centraremos en algunos de los elementos de la tabla periódica, considerándolos de gran importancia por su actividad como antimicrobianos y antivirales: el Oro, Mercurio, Arsénico. (1)(2)(4)(5)(6)(7)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|--|--|--|---|---|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|---|---|---|---|-------------------------------------|---|--|--|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---|---|--------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| 1 H Hydrogen 1.00794 | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 He Helium 4.003 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 Li Lithium 6.941 | 4 Be Beryllium 9.012182 | | | | | | | | | | | 5 B Boron 10.811 | 6 C Carbon 12.0107 | 7 N Nitrogen 14.00674 | 8 O Oxygen 15.9994 | 9 F Fluorine 18.9984032 | 10 Ne Neon 20.1797 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 Na Sodium 22.989770 | 12 Mg Magnesium 24.3050 | | | | | | | | | | | 13 Al Aluminum 26.981538 | 14 Si Silicon 28.0855 | 15 P Phosphorus 30.973761 | 16 S Sulfur 32.066 | 17 Cl Chlorine 35.4527 | 18 Ar Argon 39.948 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 K Potassium 39.0983 | 20 Ca Calcium 40.078 | 21 Sc Scandium 44.955910 | 22 Ti Titanium 47.867 | 23 V Vanadium 50.9415 | 24 Cr Chromium 51.9961 | 25 Mn Manganese 54.938045 | 26 Fe Iron 55.845 | 27 Co Cobalt 58.933200 | 28 Ni Nickel 58.6934 | 29 Cu Copper 63.546 | 30 Zn Zinc 65.39 | 31 Ga Gallium 69.723 | 32 Ge Germanium 72.61 | 33 As Arsenic 74.92160 | 34 Se Selenium 78.96 | 35 Br Bromine 79.904 | 36 Kr Krypton 83.80 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37 Rb Rubidium 85.4678 | 38 Sr Strontium 87.62 | 39 Y Yttrium 88.90585 | 40 Zr Zirconium 91.224 | 41 Nb Niobium 92.90638 | 42 Mo Molybdenum 95.94 | 43 Tc Technetium (98) | 44 Ru Ruthenium 101.07 | 45 Rh Rhodium 102.90550 | 46 Pd Palladium 106.42 | 47 Ag Silver 107.8682 | 48 Cd Cadmium 112.411 | 49 In Indium 114.818 | 50 Sn Tin 118.710 | 51 Sb Antimony 121.760 | 52 Te Tellurium 127.60 | 53 I Iodine 126.90447 | 54 Xe Xenon 131.29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 55 Cs Cesium 132.90545 | 56 Ba Barium 137.327 | 57 La Lanthanum 138.9055 | 58 Ce Cerium 140.116 | 59 Pr Praseodymium 140.90765 | 60 Nd Neodymium 144.24 | 61 Pm Promethium (145) | 62 Sm Samarium 150.36 | 63 Eu Europium 151.964 | 64 Gd Gadolinium 157.25 | 65 Tb Terbium 158.92534 | 66 Dy Dysprosium 162.50 | 67 Ho Holmium 164.93032 | 68 Er Erbium 167.26 | 69 Tm Thulium 168.93421 | 70 Yb Ytterbium 173.04 | 71 Lu Lutetium 174.967 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 87 Fr Francium (223) | 88 Ra Radium (226) | 89 Ac Actinium (227) | 104 Rf Rutherfordium (261) | 105 Db Dubnium (262) | 106 Sg Seaborgium (263) | 107 Bh Bohrium (262) | 108 Hs Hassium (265) | 109 Mt Meitnerium (266) | 110 Ds Darmstadtium (269) | 111 Rg Roentgenium (272) | 112 Cn Copernicium (277) | 113 Nh Nihonium (284) | 114 Fl Flerovium (289) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tbody> <tr> <td>58 Ce Cerium 140.116</td> <td>59 Pr Praseodymium 140.90765</td> <td>60 Nd Neodymium 144.24</td> <td>61 Pm Promethium (145)</td> <td>62 Sm Samarium 150.36</td> <td>63 Eu Europium 151.964</td> <td>64 Gd Gadolinium 157.25</td> <td>65 Tb Terbium 158.92534</td> <td>66 Dy Dysprosium 162.50</td> <td>67 Ho Holmium 164.93032</td> <td>68 Er Erbium 167.26</td> <td>69 Tm Thulium 168.93421</td> <td>70 Yb Ytterbium 173.04</td> <td>71 Lu Lutetium 174.967</td> </tr> <tr> <td>90 Th Thorium 232.0381</td> <td>91 Pa Protactinium 231.03588</td> <td>92 U Uranium 238.0289</td> <td>93 Np Neptunium (237)</td> <td>94 Pu Plutonium (244)</td> <td>95 Am Americium (243)</td> <td>96 Cm Curium (247)</td> <td>97 Bk Berkelium (247)</td> <td>98 Cf Californium (251)</td> <td>99 Es Einsteinium (252)</td> <td>100 Fm Fermium (257)</td> <td>101 Md Mendelevium (258)</td> <td>102 No Nobelium (259)</td> <td>103 Lr Lawrencium (262)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | | | | | | | | | | 58 Ce Cerium 140.116 | 59 Pr Praseodymium 140.90765 | 60 Nd Neodymium 144.24 | 61 Pm Promethium (145) | 62 Sm Samarium 150.36 | 63 Eu Europium 151.964 | 64 Gd Gadolinium 157.25 | 65 Tb Terbium 158.92534 | 66 Dy Dysprosium 162.50 | 67 Ho Holmium 164.93032 | 68 Er Erbium 167.26 | 69 Tm Thulium 168.93421 | 70 Yb Ytterbium 173.04 | 71 Lu Lutetium 174.967 | 90 Th Thorium 232.0381 | 91 Pa Protactinium 231.03588 | 92 U Uranium 238.0289 | 93 Np Neptunium (237) | 94 Pu Plutonium (244) | 95 Am Americium (243) | 96 Cm Curium (247) | 97 Bk Berkelium (247) | 98 Cf Californium (251) | 99 Es Einsteinium (252) | 100 Fm Fermium (257) | 101 Md Mendelevium (258) | 102 No Nobelium (259) | 103 Lr Lawrencium (262) |
| 58 Ce Cerium 140.116 | 59 Pr Praseodymium 140.90765 | 60 Nd Neodymium 144.24 | 61 Pm Promethium (145) | 62 Sm Samarium 150.36 | 63 Eu Europium 151.964 | 64 Gd Gadolinium 157.25 | 65 Tb Terbium 158.92534 | 66 Dy Dysprosium 162.50 | 67 Ho Holmium 164.93032 | 68 Er Erbium 167.26 | 69 Tm Thulium 168.93421 | 70 Yb Ytterbium 173.04 | 71 Lu Lutetium 174.967 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 90 Th Thorium 232.0381 | 91 Pa Protactinium 231.03588 | 92 U Uranium 238.0289 | 93 Np Neptunium (237) | 94 Pu Plutonium (244) | 95 Am Americium (243) | 96 Cm Curium (247) | 97 Bk Berkelium (247) | 98 Cf Californium (251) | 99 Es Einsteinium (252) | 100 Fm Fermium (257) | 101 Md Mendelevium (258) | 102 No Nobelium (259) | 103 Lr Lawrencium (262) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Figura 1. En esta tabla destacamos los compuestos metálicos que nombramos a lo largo del desarrollo de este trabajo, así como su utilidad como antimicrobianos y antivirales.

4. VIRULENCIA Y PATOGENICIDAD

Es necesaria que se produzca una interacción entre el hospedador y el agente causante de la enfermedad; se explicará de manera general el mecanismo de patogenidad y la interacción del patógeno-hospedador.

Para que la bacteria patógena causante de la enfermedad, pueda ejercer su acción en el hospedador, debe cumplir una serie de requisitos:

- Debe obtener los requerimientos nutricionales adecuados.
- Evadir los mecanismos de defensa del hospedador.
- Debe ser capaz de reproducirse.
- Producir el daño.

La capacidad para dañar al hospedador distingue a la patogenidad de la infectividad. Las bacterias patógenas pueden producir daño en el hospedador al menos por tres vías:

- Producción de toxinas.
- Estimulación directa de citocinas.
- Inducción de reacciones inmunológicas. (8)(9)

5. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS COMPUESTOS METÁLICOS

Las terapias antimicrobianas basadas en metales son muy prometedoras como alternativas a los antibióticos, pero su potencial de toxicidad limita sus aplicaciones. Se debe tener cuidado para proteger la salud humana y minimizar el daño que podría ocurrir a los ecosistemas naturales como resultado del uso comercial de estas terapias. (4)(10)

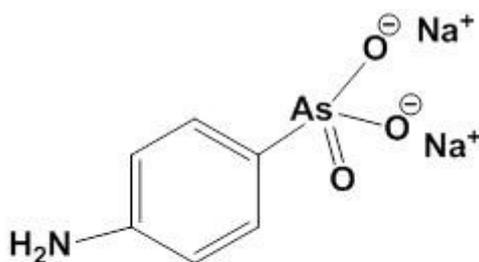
5.1 COMPUESTOS ARSENICALES

5.1.1 RETROSPECTIVA DE LOS COMPUESTOS ARSENICALES

En el año 1858, David Livingston usó la Solución Fowler, un preparado de arsenito potásico $KAsO_4$ al 1% como remedio para la mordedura de la mosca tsé-tsé, encargada de la transmisión de la enfermedad del sueño, patología causada por un número limitado de especies del género *Trypanosoma*. Los resultados no fueron los esperados puesto que la parasitosis se expandió de manera epidémica.

Años después mediante la inyección con sal sódica del ácido arsenioso (AsO_4H_3) administrada a ratones previamente infectados, se logró una rápida desaparición de los tripanosomas de la sangre periférica de los ratones, lamentablemente los parásitos reaparecían causando la muerte de los roedores.

Posteriormente se sintetizó la sal sódica de la meta anilida del ácido fenilarsénico, Atoxyl®, compuesto arsenical menos tóxico hasta entonces. Se detectaron diversos efectos adversos, puesto que para ser eficaz se debía administrar a altas dosis, produciendo graves daños en el nervio óptico (neuritis óptica).



ATOXYL®
4-Aminofenil-arsonato sódico

Figura 2. Atoxyl. 4-Aminofenil-arsonato sódico

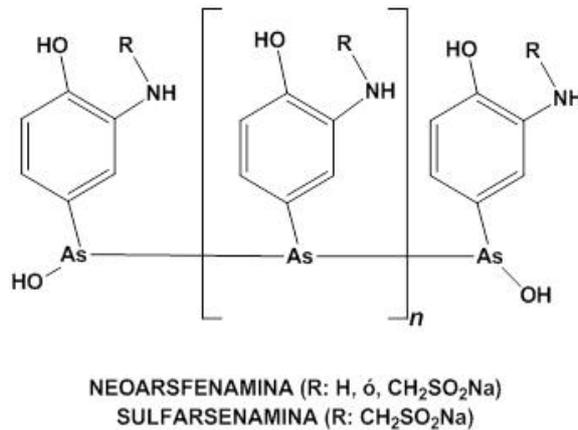


Figura 3. Neoarsfenamina. Sulfarsenamina.

Comenzaron a sintetizarse numerosos derivados arsenicales, pero todos poseían diversos grados de toxicidad y ninguno mostraba eficacia terapéutica superior. En 1910 de la mano de Paul Ehrlich, se descubrió la Arsfenamina (Salvarsán®), administrándose como sal sódica, se inyectaba la suspensión repetidas veces durante varios días hasta alcanzar una dosis total acumulada de 5 gramos de Arsfenamina. Este compuesto y sus análogos, fueron el tratamiento estándar de la sífilis hasta el final de la 2ª Guerra Mundial. (1)(8)(10)(11)(12)(13)

5.2 COMPUESTOS DE PLATA

Este metal y sus derivados poseen propiedades determinantes como bactericidas. Se ha utilizado por vía tópica demostrando su eficacia contra organismos aislados resistentes a antibióticos. Debido a su baja toxicidad sobre células humanas en comparación con la toxicidad producida en las bacterias, tiene múltiples aplicaciones, no se conocen los mecanismos de acción de los efectos bactericidas. (12)(13)

Existen diversos compuestos de plata administrados por vía tópica para el tratamiento de las heridas:

- Nitrato de plata. (líquido)
- Sulfadiazina de plata. (crema)
- Apósitos revestidos de plata. (apósito) (14)

En un estudio realizado, se comparó la eficacia de los apósitos recubiertos de plata, sulfadiazina de plata 1% y acetato de clorhexidina al 0,5% para demostrar el efecto antibacteriano contra *Pseudomonas aureginosa* en heridas de quemaduras en un estudio con ratas.

La conclusión derivó en que, aunque todos los tratamientos fueron efectivos contra los agentes infecciosos, en el caso de la Sulfadiazina de plata, mostró diferencias significativas en las concentraciones medias en comparación con los otros dos tratamientos que apenas diferían. Con esto se llegó a la conclusión que la Sulfadiazina de plata es el agente más eficaz en el tratamiento de heridas por quemaduras de esta especie. Los apósitos de plata se pueden considerar como una opción de tratamiento debido a su peculiar capacidad de acotar la frecuencia de reemplazo de los apósitos en las quemaduras. (14)

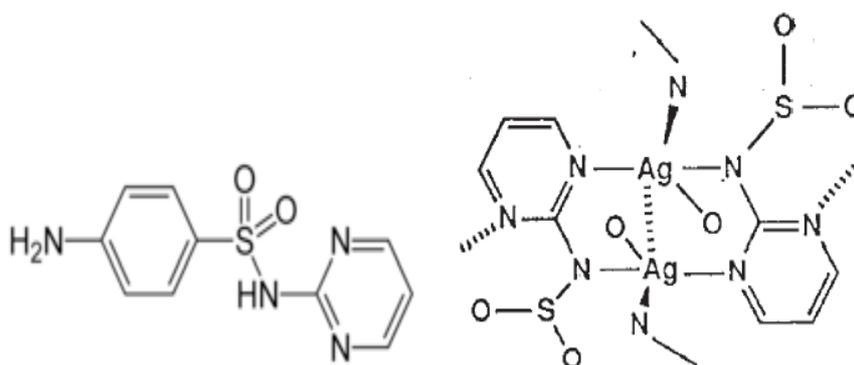


Figura 4. Estructura de la Sufadiazina y su complejo de Ag (I)

5.3 COMPUESTOS DE ORO

El uso de fármacos que contienen sales de oro se conoce como Crisoterapia. Robert Koch (1894-1910) demostró que el complejo $K[Au(CN)_2]$ era letal in vitro para el bacilo causante de la tuberculosis, diferentes experimentos demostraron que este complejo era también efectivo en el tratamiento de artritis reumatoide. (1)(2)(5)

Inicialmente se usaron drogas con tio-complejos de Au(I); complejos poliméricos, generalmente con estructuras en forma de cadenas o anillos. En ellos se incluye el sulfuro de oro (I) coloidal.

Se prepararon químicamente nano partículas de oro (Au) y se caracterización mediante Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y espectros UV. Se hicieron diferentes estudios de las actividades antimicrobianas contra las principales especies patógenas, observándose que la actividad antifúngica era creciente si el Fluconazol se cubría con cierta cantidad de las nanopartículas de Au aumentando de esta manera la zona de inhibición bacteriana. Estos fueron los resultados al añadir 40 microlitros de nanopartículas de Au en la zona de inhibición de las diferentes especies:

- *A.niger*: 14mm
- *C.albicans*: 13 mm
- *A.flavus*: 12 mm

Con este experimento, se ratificó el hecho de que la actividad del fluconazol asociado a partículas de Au (I) actúan de manera más eficaz que administrándose por separado, ya que estas partículas minimizan la duración de tratamiento y, por tanto, los efectos secundarios de los fármacos.

Actualmente los estudios de la Química bioinorgánica se están centrando en conseguir la integración de nanopartículas con la biología, siendo una de las principales razones el hecho que la administración continua de antibióticos genera alteraciones en la flora bacteriana del individuo, ya que se crean resistencias por partes de las cepas allí existentes, es por ello que se pretenden buscar agentes que no generen resistencias y sean bactericidas, aquí es cuando citamos a las nanoparticulas de oro como ejemplo. Actúan como antimicrobianos, lo hacen adhiriéndose a la superficie del patógeno, causando daños estructurales en ella y alterando sus funciones vitales, inhibiendo la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria, llevándoles finalmente a la muerte celular. (15)

5.4 HIERRO y GALIO

Los organismos causantes de las infecciones requieren de este metal para su crecimiento, por lo que es crítico en la patogénesis de las infecciones. El metabolismo del hierro constituye un punto clave en la evolución de las patologías producidas por las bacterias infectantes. La limitación del hierro disponible, impide que los microorganismos patógenos se desarrollen en los hospedadores, el problema reside en que los microorganismos poseen sistemas de captación de hierro que les permite evadir este problema y producir la infección.

Se han creado resistencias en humanos, donde se produce la retención del metal en diferentes depósitos, por lo que pueden bloquear infecciones agudas y así prevenir la formación de biopelículas que llevan a infecciones crónicas.

El galio es un elemento químico de aspecto blanco plateado con número atómico 31. Su símbolo es Ga y pertenece al grupo de los metales del bloque p y su estado habitual en la naturaleza es sólido. El galio está situado en la posición 31 de la tabla periódica. (16)

Se ha descubierto un metalofármaco, Desferrioxamina-galio (DFO-Ga) eficaz contra el patógeno oportunista *Pseudomonas aeruginosa* causante de infecciones de difícil tratamiento en la terapia con antibióticos. Éste se dirige hacia el metabolismo del hierro de esta bacteria.

- Desferrioxamina-galio (DFO-Ga)

Tiene acción bactericida. En un estudio se probó la eficacia de este metalo complejo asociándolo a la gentamicina, el cual produjo la muerte masiva de células de *P. aeruginosa* en biofilms maduros. También se observó que, mediante la administración vía tópica de esta misma asociación, en una infección corneal de conejo de *P. aeruginosa*, disminuyó tanto el infiltrado como el tamaño final de la cicatriz en aproximadamente un 50% en comparación con la aplicación tópica de gentamicina sola. Probando de esta manera la eficacia del metalofármaco en diferentes infecciones. (12)

En el caso de *P. aureginosa* el hierro no es sólo un elemento esencial en su crecimiento, sino que participa en la formación de biopelículas, por lo que la intervención en la homeostasis bacteriana del hierro constituye una diana terapéutica potencial que puede bloquear la virulencia de esta especie patógena.

El Ga disminuye la absorción del Fe bacteriano e interfiere con la señalización de este metal, también se ha demostrado la eficacia del Ga en infección pulmonar. (16)(17)

Es importante señalar que el Ga para la administración intravenosa, está aprobado por la FDA, y debido a que actualmente, hay escasez en la investigación de nuevos antibióticos, este metal se considera un nuevo y potencial agente terapéutico para las infecciones por *P. aureginosa*. (18)

6. ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LOS COMPUESTOS METÁLICOS

6.1 VIH

El VIH es un virus ARN perteneciente a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirus; caracterizado por poseer la enzima transcriptasa inversa, gracias a la cual se puede sintetizar ADN a partir de ARN viral.

Con respecto al mecanismo de acción, destacaremos dos fases:

- Fase temprana: concluye con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula.

- Fase tardía: transcripción del genoma viral y concepción de una prosapia infecciosa. (19)(20)

6.1.1 COMPLEJOS DE POLIAMINA-METAL

Se desarrollaron ligandos metálicos dinucleares con el fin de atacar estructuras específicas del VIH; se estudiaron los rendimientos y actividades de unión hacia el ARN de TAR y RRE.

Los iones metálicos se unen a bases nucleotídicas o grupos fosfato del ARN viral, mediante enlaces de coordinación específicos, de manera que podrían usarse como terapia o como diagnóstico del VIH.

Se examinaron complejos de poliamina- metal, estudiándose con estos metales: Zinc, Hierro y Cobre, obteniéndose como primeros resultados una unión a ARN con alta afinidad y especificidad, por lo que se inició una investigación para optimizar la unión del ligando orgánico al complejo metálico y así dirigir la especificidad de la unión.

Se desarrollaron ligandos de 1,8- naftalendiol 2,7- disustituidos para observar su unión a los ARN plegados asociados con el VIH, tales como TAR y RRE.

Los resultados mostraron que su grado de unión era sensible a la unión de ligandos metálicos con los complejos, por lo que el estudio se centró en identificar mejor la unión al ARN TAR.

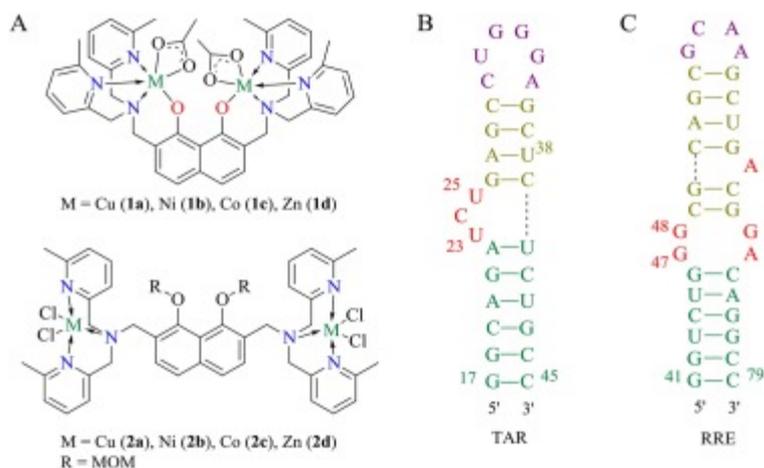


Fig. 5. Complejos metálicos dinucleares (A), estructura secundaria del ARN TAR(B) y estructura secundaria del ARN RRE (C).

La síntesis de los compuestos 1d y 2d se llevó cabo a partir de los compuestos comerciales 3^a y 3b.

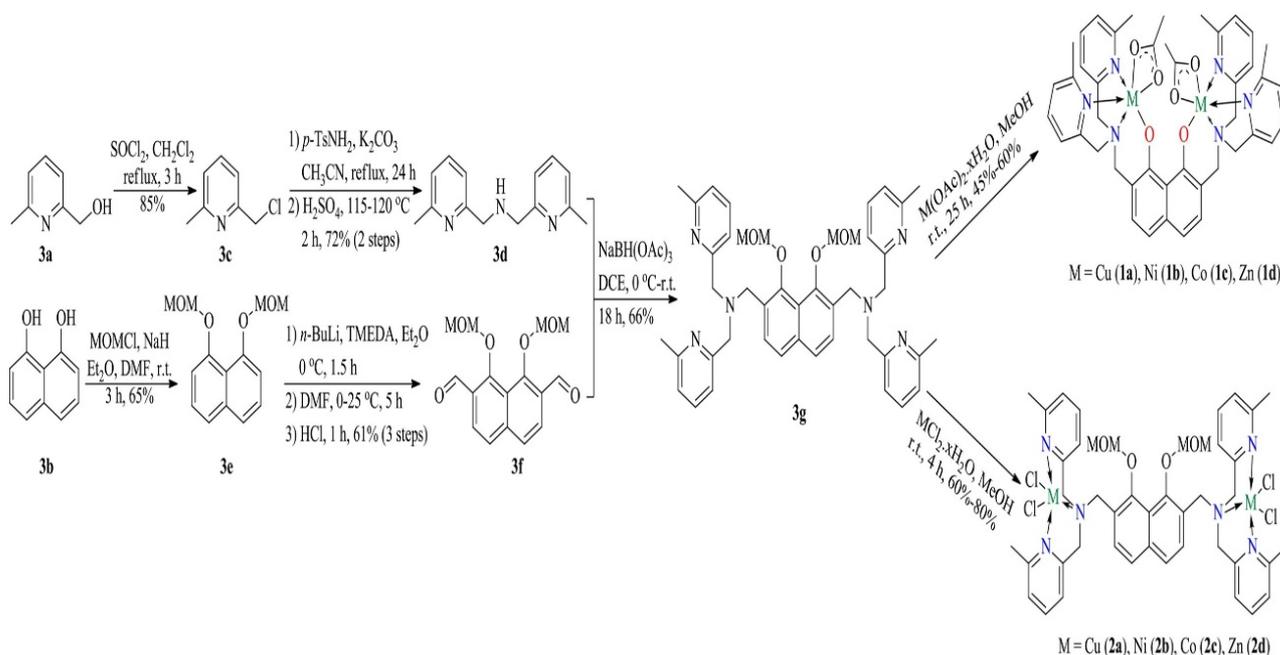


Figura 6. El compuesto 3a se convirtió en dipiridinil metil amina 3d con un rendimiento del 61%. El diol 3b se protegió con clorometil metil éter (MOMCl), lo que facilitó una mayor litiación y formilación para generar el dicarbaldehído 3f con un rendimiento del 40%. La condensación reductora de 3f con 3 g de diamina producida anteriormente mencionada, a partir de la cual se sintetizaron dos series de complejos 1 y 2 de metal dinuclear con puente de dipiridinil-N con rendimientos moderados a buenos.

Para investigar el modo de interacción entre los ligandos 1 y 2 dinuclear metálicos sintéticos y el ARN, se emplearon experimentos de desplazamiento de fluorescencia, probándose de esta manera la interacción de los complejos con el ARN. (21)

6.1.2 POLIOXOMETALATOS Y SU ACTIVIDAD ANTIVÍRICA

Los Polioxometalatos (POM) conocidos también como polioxoaniones, generalmente se caracterizan por poseer la llamada “estructura de Keggin”. Forman una especie de cavidad en el interior de su estructura donde se pueden alojar átomos como P(V), Si(IV), Ti(IV), As(V), etc. Se adquieren sitios de coordinación tetraédrica de oxígenos.

Diferentes investigadores demostraron la actividad in vitro de los POM, destacando $[\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]^{18-}$, llamado HPA-23 y habitualmente utilizado en la forma de una sal sódica amónica de composición $(\text{NH}_4)_{17}\text{Na}[\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Se demostró que este compuesto poseía una potente actividad in vitro, de manera que podía ser activo frente al agente infeccioso generador del SIDA; se encontró una gran problemática por su toxicidad hepática y renal, desaconsejando el uso de dicho compuesto como posible tratamiento.

Se ha seguido investigando acerca de la relación entre el tratamiento del VIH y los polioxometalatos, actualmente existen diversos grupos de investigación centrados en la búsqueda de nuevos POM efectivos contra VIH pero menos tóxicos.

A pesar de no haber llegado a presentarse ningún POM como tratamiento antiviral, gracias a los estudios realizados con ellos, se ha permitido avanzar consiguiendo un mejor conocimiento de la selectividad, toxicidad y eficiencia antiviral de muchos de estos tipos de compuestos. (1)

7. CONCLUSIONES

- 1. Actualmente la química bioinorgánica es una de las bases de la investigación del desarrollo de nuevos fármacos, especialmente de medicamentos destinados al uso como antimicrobianos, antivirales y antitumorales.**
- 2. Los derivados del Arsenio, se convirtieron gracias al investigador Paul Ehrlich, en la base de la investigación de los metalofármacos.**
- 3. Se demostró la efectividad de la Plata y sus derivados frente a bacterias resistentes a los antibióticos, destacando el apósito de plata por la gran rapidez como bactericida, sin olvidar la gran efectividad probada de la sulfadiazina de plata frente a heridas producidas por quemaduras, donde se evitaba la expansión de las bacterias a la circulación sistémica.**
- 4. Mediante un experimento en el que se asociaban los compuestos Au (I) con el fluconazol, se demostró que la actividad de éste aumentaba en comparación a su administración única.**
- 5. El Galio como metal es el encargado de inhibir el metabolismo del Hierro de las bacterias, hecho por el cual es de gran importancia en las terapias contra diferentes infecciones producidas por diversas especies bacterianas patógenas. Se ha demostrado que la intervención del Galio en la homeostasis del hierro de las bacterias de la especie *P.aureginosa* es una diana terapéutica en la no virulencia de la patogénesis.**
- 6. Existen complejos metálicos de Cobre, Hierro y Zinc, derivados de otros compuestos comerciales, que presentan alta afinidad y eficacia por el ARN del VIH, particularmente por ARN TAR, hecho por el cual, se pueden emplear para terapia y diagnóstico**

de dicho virus, teniendo como inconveniente que se siguen estudiando actualmente.

7. Los polioxometalatos (POM) son compuestos con actividad frente al VIH, pero actualmente no se usan debido a los numerosos efectos tóxicos que producen. No obstante, siguen en investigación, la cual ha permitido avanzar de manera considerada en selectividad, toxicidad y efectividad frente a dicho virus.

8. BIBLIOGRAFÍA

(1).BARAN, E. Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. *Anales Acad. Nac. de Cs. Ex., Fís. y Nat.* 2014; 66: 21-88.

(2).RIZZOTTO, M. Metal complexes as antimicrobial agents. En *A search for antibacterial agents*. InTech, 2012.

(3).REYNA, O. Conferencia: A propósito de los 150 años del nacimiento de Paul Ehrlich aul Ehrlich. 2004.

(4). LEMIRE JA, HARRISON JJ, TURNER RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*. 2013; 6: 371.

(5).FARRELL, N. Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. Springer Science & Business Media.2012.

(6).VALLET M, FAUS J. Introducción a la química Bioinorgánica. Síntesis. 2003.

(7).ROCHA RC, MARTÍNEZ Y, LOZANO P. Bases moleculares de la patogenicidad microbiana. En: *Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito hospedero*. 2004; 1-19.

(8). LÓPEZ, JM. Salvarsan: Origen de la quimioterapia. [consulta: 31 julio 2018]. Disponible en: <http://info-farmacia.com>.

(9).CASAS JS, MORENO V, SÁNCHEZ A et al. Química bioinorgánica. Síntesis. 2002.

(10). RUÍZ, E. Desarrollo de fármacos de base metálica antitumorales y antiparasitarios. IV Congreso Nacional de tecnología aplicada a ciencias de la salud. 2013

(11). SELVAGANAPATHY M, RAMAN N. Pharmacological Activity of a Few Transition Metal Complexes: A Short Review. *J Chem Biol Ther.* 2016; 2: 108.

(12). LEMIRE JA, HARRISON JJ, TURNER RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology.* 2013; 6: 371.

(13).WRIGHT, JB, LAM K, BURRELL RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *American journal of infection control.* 1998; 6: 572-577.

(14).ROCHA RC, MARTÍNEZ Y, LOZANO P. Bases moleculares de la patogenicidad microbiana. En: *Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito hospedero.* 2004; 1-19.

(15).BANIN E, LOZINSKI A, BRADY KM et al. The potential of desferrioxamine-gallium as an anti-Pseudomonas therapeutic agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008; 43: 16761-16766.

(16).Mecanismo de acción Deferoxamina. [consulta: 4 agosto 2018]. Disponible en: <http://vademecum.es>.

(17).LEMIRE JA, HARRISON JJ, TURNER RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology,* 2013; 6:371.

(18).Elementos: Galio. [consulta: 5 agosto 2018]. Disponible en: <https://elementos.org.es/galio>

(19).SHEN S,XING-FANG L, CULLEN WR et al. Arsenic binding to proteins. *Chemical reviews.* 2013; 10: 7769-7792.

(20). CLEMENT JL, JARRETT PS. Antibacterial silver. *Metal-based drugs.* 1994; 5-6: 467-482.

(21).

<http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/ecom7.pdf>