

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica II. Complejos del Cobre

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Se discuten las principales características químicas y el comportamiento de diferentes complejos de cobre que presentan una remarcable actividad farmacológica. Se comenta en particular su actividad antiinflamatoria, antiulcerosa, anti-convulsiva, anticancerosa y anticarcinogénica, así como su aplicación al tratamiento de otros desórdenes fisiológicos. Asimismo, se analizan algunos de sus probables mecanismos de acción biológica.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. II. Copper Complexes". The main chemical characteristics and the behaviour of different copper complexes, which present a remarkable pharmacological activity, are discussed. In particular, comments are made on its antiinflammatory, antiulcer, anticonvulsant, anticancer and anticarcinogenic activities and on their applications to the treatment of other physiological disorders. Some aspects of the probable biological mechanisms of action of these complexes are also analyzed.

En el primer artículo de esta serie se describieron, someramente, las ideas generales que han dado origen al actual renacimiento de una nueva farmacoterapia de raíz fuertemente inorgánica, enfatizando especialmente la creciente interrelación entre la Farmacología y la Química Bio-Inorgánica¹.

En el presente trabajo nos referiremos a la aplicación reciente de diversos complejos sencillos del cobre en el tratamiento de varias enfermedades y desórdenes fisiológicos, tratando de analizar también sus probables mecanismos de acción.

ASPECTOS GENERALES DE LA QUIMICA DE COORDINACION DEL COBRE EN RELACION A SISTEMAS BIOLOGICOS

Se sabe ya desde hace bastante tiempo que el cobre es uno de los elementos-traza esenciales a los seres vivos y las enzimas y proteínas que contienen o requieren de este metal se encuentran ampliamente distribuidas en el reino animal y vegetal^{2,3}.

Un humano adulto normal, de unos 70 kg de peso, posee aproximadamente 250 mg de cobre, constituyéndose éste en el tercer metal de transición, en orden de abundancia, luego del hierro (4-6 g) y

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Complejos de cobre; Actividad farmacológica.
KEY WORDS: Pharmacotherapy; Copper Complexes; Pharmacological Activity.

el cinc (2-3 g).

En los sistemas biológicos la presencia del cobre aparece asociada a dos funciones principales: a) transporte de electrones y b) activación y transporte de oxígeno. Es usual clasificar a las proteínas que contienen cobre en cuatro tipos estructurales, tres de ellos asociados a Cu(II) en diferentes entornos y características geométricas y el restante asociado a Cu(I)^{2,3}. En los últimos años han surgido algunas evidencias que permiten sugerir también la posible participación de Cu(III) en algunos procesos de relevancia fisiológica³.

En el estado cuproso (configuración electrónica d^{10}), el ion Cu(I) tiene una fuerte preferencia por la coordinación tetraédrica y por ligandos del tipo denominados "blandos" de acuerdo a la clasificación de Pearson (S, Br, I, etc.). Por su parte, en el ion cúprico (configuración electrónica d^9) el Cu(II) presenta usualmente coordinación cuadrado planar u octaédrica (esta última generalmente dis-

torsionada por el bien conocido efecto Jahn-Teller) y preferencia por ligandos del tipo "duro" (O, N, etc.).

La importancia de la distorsión por efecto Jahn-Teller en los iones de configuración d^9 posibilita una gran variedad y flexibilidad en las características de la esfera de coordinación del ion Cu(II), según cuáles sean los ligandos involucrados y esta variabilidad y flexibilidad juega sin duda un papel clave durante los procesos enzimáticos en los que participa este catión ("estado entático")^{2,4}.

Algunas de las características esenciales de los sistemas biológicos cobre-dependientes, y mejor conocidos al presente, se presentan en la Tabla 1^{2,5}.

Siendo el cobre esencial para la actividad de estos y otros sistemas usados en el metabolismo y dado que el mismo no puede ser sintetizado por los organismos vivos, los mismos deben poseer mecanismos adecuados para captar, transportar, acumular y distribuir al metal. En el hombre existen, al menos, dos desórde-

Función	Sistema	Peso molecular	Nº de átomos de cobre
<i>Transporte de O₂</i>	hemocianina	10 ⁵ -10 ⁶	2*
<i>Dismutación de O₂⁻</i>	superóxido dismutasa	31.400	2 (y 2 Zn)
<i>Oxidación de Fe(II)</i>	ceruloplasmina	151.000	8
<i>Oxidación del citocromo c</i>	citocromo c-oxidasa	?	2 (y hemo)
	tirosinasa	119.000	4
	lacasa	120.000-140.000	4 - 6
<i>Oxidación de sustratos orgánicos</i>	ascorbato-oxidasa	140.000	8
	monoamino-oxidasa	170.000	1
	diamino-oxidasa	96.000	1
	D-galactosa-oxidasa	75.000	1
<i>Monooxigenación</i>	dopamina-β-hidroxilasa	290.000	2
	azurina	14.000	1
<i>Transporte de electrones</i>	plastocianina	21.000	2
	stelacianina	16.800	1

* por subunidad

Tabla 1. Características esenciales de algunas cuproproteínas y enzimas

nes hereditarios bien conocidos y asociados al metabolismo del cobre: el mal de Wilson y la enfermedad de Menke. Ambos tienen su origen en un desbalance de la concentración de cobre; el primero está asociado con la presencia de un exceso de metal mientras que el segundo se origina con su deficiencia.

NUEVOS COMPLEJOS DE COBRE UTILIZADOS COMO FARMACOS

Es conocido el hecho de que diversas afecciones, tales como artritis, infecciones diversas, epilepsia y algunos tipos de cancer van acompañadas con un aumento de los niveles de cobre en el plasma, niveles que vuelven a sus valores normales una vez superada la afección. Estos aumentos en la concentración de cobre plasmático aparecen pues como una respuesta fisiológica a estos desórdenes o enfermedades y sugieren que la incorporación de cobre, en forma de complejos adecuados para su rápido transporte y captación, pueda ser útil en el tratamiento de éstas y otras afecciones.

Complejos con actividad antiinflamatoria

Existe al presente abundante información en torno al efecto del cobre sobre diferentes enfermedades reumatoideas, obtenida ante todo por medio de estudios en animales de laboratorio, pero -paradójicamente- el desarrollo sistemático de fármacos conteniendo este metal ha sido muy lento y aún no ha alcanzado suficiente extensión y difusión. Como muy bien lo hacen resaltar May y Williams⁶, este hecho se debe, por una parte, a la tendencia a seguir manteniendo vigentes drogas tradicionales incluídas desde hace mucho tiempo en las farmacopeas, que resultan fáciles de prescribir y de comercializar y, por la otra, porque mucha de la investigación farmacológica

actual está todavía basada en la esperanza de encontrar nuevos y más efectivos medicamentos por simple alteración aleatoria de la estructura química de drogas ya bien conocidas.

Una gran cantidad de compuestos simples y de complejos de coordinación del cobre han sido evaluados en la última década y han mostrado diverso grado de actividad antiinflamatoria⁷. En la Tabla 2, y a guisa de ejemplo, se reúne una lista -no exhaustiva- de una serie de ellos.

Especialmente interesante es la observación de que la actividad de este tipo de complejos de cobre es siempre superior a la de los ligandos aislados - cuando éstos de por sí presentan esa actividad (p. ej. ácidos salicílicos, penicilamina y corticoides)- y que generan esa actividad cuando el ligando de por sí no la presenta (p. ej. ácidos carboxílicos heteroxílicos, aminoácidos, etc.).

Parece pues posible, que la actividad antiinflamatoria que poseen ciertos ligandos orgánicos podría tener su origen en la formación preliminar *in vivo* de los correspondientes complejos de cobre.

Durante el período 1940-1950 se usaron bastante intensivamente y con buen éxito los compuestos de cobre comercializados bajo los nombres de *Cupralene* (3-(N-alilcuprotioureido)benzoato sódico), *Alcuprin* (3-(N-alilcuprotiocarbamido)benzoato sódico) y *Dicuprene* (sal de dietilamonio del bis(8-hidroxiquinolina-5,7-disulfonato)cuprato), así como el *Permalón*, una mezcla de cobre-salicilato de estructura desconocida. Las terapias basadas en el *Cuprene* y el *Dicuprene* parecen ser más efectivas que las basadas en el uso de drogas conteniendo oro (crisoterapia)^{2 8}. Pero aún así, el uso de todas estas drogas conteniendo cobre se fue dejando de lado en forma gradual en los últimos años.

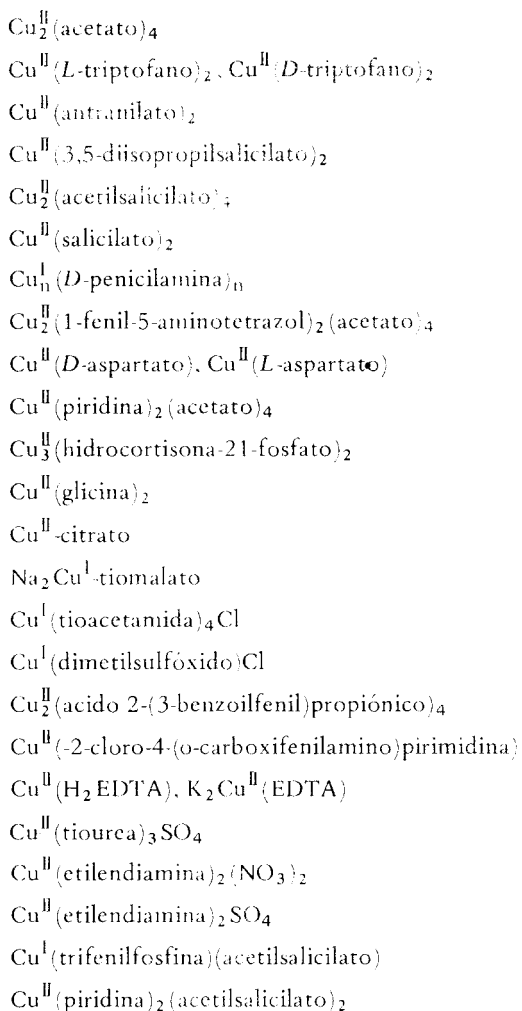
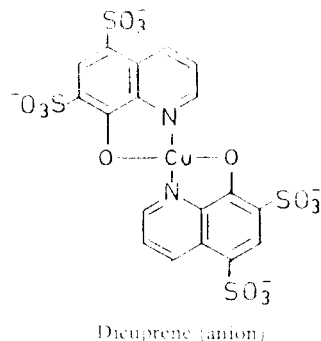
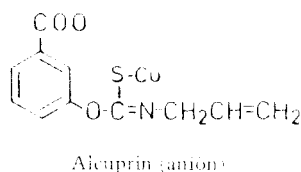
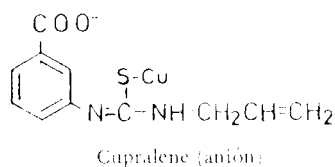


Tabla 2. Ejemplos de complejos de cobre con actividad antiinflamatoria



El hecho de que muchos complejos de cobre de bajo peso molecular, del tipo de los reunidos en la Tabla 2, hayan demostrado tener actividad de superóxido dismutasa (SOD), ha llevado inclusive a comercializar esta enzima, bajo el nombre de *Orgoteína*, como droga con actividad antiinflamatoria.

Complejos con actividad antiulcerosa

Dado que es bien conocido el hecho de que muchas drogas con actividad antiartrítica producen úlceras y otros desórdenes intestinales, la observación de que muchos de los complejos de cobre arriba mencionados poseen actividad antiulcerosa les da una ventaja adicional sobre otros fármacos. Es así que prácticamente todos los complejos incluidos en la Tabla 2, presentan, en mayor o menor grado, propiedades antiulcerosas. Y a éstas se pueden agregar algunos otros, cuyas propiedades antiulcerosas han sido confirmadas recientemente, y que se muestran en la Tabla 3. Como puede apreciarse, una gran cantidad de ellos, son complejos de cobre(II) con aminoácidos esenciales como ligandos.

Complejos con actividad anticonvulsiva

Una serie de complejos de cobre con bases de Schiff, salicilatos y aminoácidos han sido examinados recientemente co-

Cu^{II} (epsilon-aminocaproato)
Cu^{II} (D-aspartato), Cu^{II} (L-aspartato)
Cu^{II} (L-lisinato)
Cu_2^{II} (nicotinato) ₄
Cu^{II} (1-carboxiisquinolina) ₂
Cu^{II} (L-triptofano)(L-fenilalaninato)
Cu^{II} (L-fenilalanina)
Cu^{II} (L-alaninato)(L-treoninato)
Cu^{II} (L-alaninato) ₂
Cu^{II} (L-valininato) ₂
Cu^{II} (L-treoninato) ₂
Cu^{II} (L-prolinato) ₂
Cu^{II} (L-histidinato)(L-treoninato)
Cu^{II} (L-glutaminato) ₂
Cu^{II} (L-metioninato) ₂ Cl
Cu^{II} (L-cistinato)
Cu^{II} (L-leucinato) ₂
Cu^{II} (L-isoleucinato) ₂
Cu^{II} (antranilato)(L-metioninato)

Tabla 3. Ejemplos de algunos complejos de cobre que poseen actividad antiulcerosa.

mo agentes anticonvulsivos, partiendo de la observación de que muchos pacientes epilépticos presentan una elevada concentración de cobre en el suero, típica de los desbalances de ese metal. Este cuadro sugirió la posibilidad de utilizar también esta clase de complejos para el tratamiento de este tipo de problemas.

El nivel de cobre es especialmente elevado en el cerebro humano normal (ca. 370 μg por gramo de ceniza de tejido) y diversas cuproenzimas son requeridas para su normal desarrollo y función⁹. Las mismas se presentan en la Tabla 4.

En pacientes epilépticos se observa una marcada disminución en los niveles de cobre en el cerebro, junto a su comentado aumento en el suero. Por otra parte, autopsias de cerebro de este tipo de enfermos mostraron también la presencia de inflamaciones importantes en el sistema nervioso central⁹. También en animales de laboratorio, alimentados con déficit de cobre, es frecuente observar temblores y degeneración del sistema nervioso central.

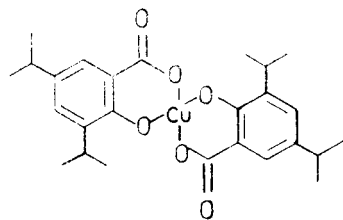
Enzima	Función que realiza
<i>citocromo c-oxidasa</i>	respiración celular
<i>cerebrocupreína (SOD)</i>	dismutación de radicales superóxido
<i>tirosinasa</i>	conversión de tirosina en Dopa
<i>dopamina-β-hidroxilasa</i>	conversión de dopamina en norepinefrina
<i>lisil-oxidasa</i>	conversión de procolágeno en tropocolágeno y de proelastina en elastina
<i>ceramida-galactosil-transferasa</i>	mielinogénesis
<i>monoamino oxidasa soluble, dependiente de piridoxal</i>	oxidación de monoaminas a aldehídos

Tabla 4. Enzimas dependientes de cobre, localizadas en el cerebro.

$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{acetato})_4$
$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{adamantilsalicilato})_4$
$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{acetilsalicilato})_4$
$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{acetilsalicilato})_4(\text{piridina})_2$
$\text{Cu}_2^{\text{II}}(\text{acetilsalicilato})_4(\text{dimetilsulfóxido})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{salicilato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(4\text{-aminosalicilato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(4\text{-tert-butilsalicilato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(4\text{-nitrosilsalicilato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(3,5\text{-diisopropilsalicilato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-treoninato})(L\text{-serinato})$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-treoninato})(L\text{-alaninato})$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-valinato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-treoninato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-alaninato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-fenilalaninato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-cistinato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-serinato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-triptofanato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-glutamato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-leucinato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(L\text{-isoleucinato})_2$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{salicilideno-}L\text{-valinato})$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{salicilideno-}L\text{-histidinato})$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{bisacetilacetonaeileneimina})$
$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{bissalicilatoetileneimina})$

Tabla 5. Complejos de cobre con actividad anticonvulsiva.

En la Tabla 5 se presenta una lista de los complejos de cobre investigados hasta el presente⁹ y que poseen actividad anticonvulsiva en diferente grado. Uno de los más interesantes entre ellos es el bis-(3,5-diisopropilsalicilato) de cobre(II) que se ha mostrado como anticonvulsivo sumamente efectivo y posee además propieda-



des antiinflamatorias, antiulcerosas, es capaz de bloquear cierto tipo de tumores (ver más adelante "Complejos con actividad anticancerígena y anticarcinogénica") y posee actividad de SOD.

Muchos de los complejos que figuran en el Tabla 5 tienen una acción muy rápida, mostrando su efectividad ya a los 30 minutos de aplicadas y mantienen su actividad por alrededor de 8 horas. Otros tienen un efecto retardado, notándose su acción recién después de unas cuatro horas, pero en estos casos su efecto es mucho más prolongado, pudiendo extenderse hasta 24 horas. La mayoría de ellos tampoco presenta toxicidad neurológica, no producen irritación intestinal y varios de ellos tienen —como ya hemos visto— acción antiulcerosa. Todos estos hechos permiten predecir que la aplicación de este tipo de drogas debería ser más ventajosa que la de muchas de las drogas anti-epilépticas orgánicas actualmente en uso.

Algunos ensayos más recientes, con complejos de cobre en varias drogas anti-epilépticas reconocidas, como las hidantoínas, los barbituratos y las benzodiazepinas, parecen demostrar también una intensificación de su actividad y eficiencia.

Complejos con actividad anticancerígena y anticarcinogénica

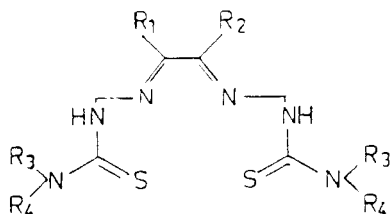
La utilización de complejos de cobre para lograr inhibir el crecimiento de tu-

mores cancerosos parte de la idea de que las células cancerosas presentan una actividad SOD anormalmente baja.

Diversos salicilatos de cobre, con actividad de SOD, han sido ya examinados en animales de laboratorio, mostrando que producen una rápida y marcada reducción del crecimiento de algunos tumores. Estos primeros estudios sugieren que, ya sea la propia actividad SOD de estos complejos, o bien su participación en la síntesis *de novo* de superóxido-dismutasa en las células, podrían ser las responsables de su actividad anticancerígena. Otros complejos sencillos de Cu(II) como el bisdimetilglioximato o la glicilglicilhistidina-cobre(II) también han mostrado poseer alguna acción en este sentido.

Una referencia especial merece el ya mencionado bis(3,5-diisopropilsalicilato)cobre(II), que tiene un potente efecto inhibitorio sobre tumores producidos por exposición a diversos agentes carcinogénicos. Por otro lado, ni el ligando solo ni su complejo con Zn(II) presentan actividad alguna, mostrando la necesaria participación del cobre en su actividad.

Una gran cantidad de trabajos se han realizado recientemente con tiosemicarbazonas, lográndose demostrar que los complejos cúpricos de estos ligandos o, tal vez, su activación química a través de su unión al Cu(II) son los verdaderos responsables de su actividad¹⁰.



Por otra parte, todavía sigue en discusión la real efectividad anticancerígena del complejo de cobre de la bleomicina^{11,12} ya que aparentemente sería un complejo de Fe(II) del antibiótico el que tendría la acción farmacológica más importante¹³.

Complejos en el tratamiento de la enfermedad de Menke

En 1962 Menke *et al.*¹⁴ describieron una nueva enfermedad hereditaria caracterizada por una rápida y progresiva degeneración cerebral y la formación de pelo ensortijado como característica externa de la misma. Algunos estudios posteriores informan también sobre la producción de lesiones óseas, hipotermias muy severas y anomalías en las fibras elásticas de las paredes arteriales, como otras características de la enfermedad.

Recién en 1972, Danks *et al.*¹⁵ presentaron las primeras evidencias de que este mal está asociado a un déficit en los niveles de cobre, suponiéndose que el problema se originaría en una deficiente absorción intestinal del elemento, aunque no hay todavía pruebas concluyentes y concretas acerca del verdadero origen del desorden.

Para tratar el mal se comenzó con la aplicación intravenosa de sales de Cu(II) o la intramuscular del complejo del metal con EDTA. Sarkar¹⁶ propone como método más eficiente la aplicación intravenosa del complejo Cu(II)(L-histidina)₂, teniendo en cuenta que este complejo sería una de las formas de transporte normales de cobre en el suero.

Complejos utilizados en el tratamiento de la diabetes

Es conocido el hecho de que ciertas drogas son capaces de reducir la activi-

dad SOD de células pancreáticas, causando diabetes en ratas. Estas diabetes pueden ser atenuadas por tratamiento con preparaciones conteniendo la enzima.

Si una de las causas de diabetes fuera realmente la destrucción de células pancreáticas, por efecto de una disminución en la actividad SOD de las mismas, se abriría un nuevo e interesante campo de aplicación de complejos de cobre, máxime teniendo en cuenta que muchos de ellos presentan una remarcable actividad de SOD.

BIOQUIMICA DE LOS COMPLEJOS DEL COBRE: POSIBLES MECANISMOS DE ACCION

Si bien todavía no se tiene una imagen muy clara acerca de los mecanismos de acción de los complejos discutidos en este artículo, hay diversas evidencias que permiten sugerir algunas posibles rutas.

En forma general puede admitirse que los complejos de cobre de bajo peso molecular pueden servir para facilitar el transporte del metal hacia el sitio de acción enzimática y permitir la activación o reactivación de una enzima dependiente del metal, o bien, pueden generar algún tipo de reactividad que facilite la corrección del problema bioquímico que llevó originariamente a producir el desorden que se ataca.

Entre los posibles mecanismos de acción pueden mencionarse los siguientes⁹:

1. *Inducción de la lisil-oxidasa.* La lisil-oxidasa es una cupro-proteína que participa en la síntesis de la elastina y del colágeno (ver también Tabla 4), existiendo evidencias de que un cofactor necesario para su acción sería un complejo de cobre-piridoxal. Por acción de la lisil-oxidasa se puede pues comenzar con la recuperación del tejido desinflamado.

2. *Modulación en la síntesis de prostaglandina.* Este mecanismo aparece como especialmente atractivo para explicar la acción de drogas conteniendo cobre, ya que la presencia de sales o complejos de cobre parece reducir la síntesis de la prostaglandina-proinflamatoria (PGE_2) aumentando concomitantemente la de la prostaglandina-antiinflamatoria ($PGF_{2\alpha}$).

3. *Inducción de norepinefrina.* Este mecanismo podría jugar algún papel en la acción anticonvulsiva de complejos de cobre, ya que hay variadas evidencias que sugieren que las convulsiones y desórdenes similares ocurren al producirse una disminución en la síntesis de la norepinefrina en el cerebro. Estas consideraciones estarían de acuerdo con la observada actividad de complejos de cobre y de la dependencia de la dopamina- β -hidroxilasa de este metal, siendo esta enzima requerida en la síntesis de la norepinefrina (Tabla 4).

4. *Inducción de SOD o de actividad SOD.* Como se ha visto, varios de los desórdenes analizados en este artículo están estrechamente relacionados con una disminución en la actividad de la SOD. Por lo tanto, la incorporación de cobre a través de complejos puede regenerar esa actividad o tal vez algunos de los complejos por sí mismos pueden llegar a cumplir la función de dismutación que normalmente realiza el sistema enzimático.

5. *Otros efectos.* Se ha sugerido la participación del cobre en procesos tales como la modulación de la actividad histamínica, la estabilización o la producción de cambios en la permeabilidad de membranas, la estabilización de la gamma-globulina humana, así como diversas acciones indirectas en la modulación y reactividad de otras metaloenzimas.

OTRAS ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS DEL COBRE

Como se vio a lo largo de este artículo, está ya bastante claramente establecido que los tratamientos con complejos de cobre producen varios efectos farmacológicos remarcables, que no son observables cuando se utilizan ligandos solos o formas inorgánicas simples del metal.

Está también firmemente establecido que las formas biológicamente más activas de cobre, y que pueden revertir o retardar el desarrollo de muchas enfermedades y afecciones, son compuestos complejos de coordinación.

Dado que prácticamente no hay enfermedad que no tenga una componente

inflamatoria, es muy posible que en el futuro próximo el campo de aplicación farmacológica de complejos de cobre se extienda muy rápidamente.

Para finalizar, debe remarcarse muy especialmente que también en el campo de los complejos de cobre, los estudios basados en modelos computacionales^{6,9, 17}, han demostrado ser de gran utilidad en el diseño y la preparación de nuevas especies con mayor actividad y nuevas acciones farmacológicas.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y desarrolla sus actividades en el marco del Programa "QUINOR" de ese organismo, al que agradece su constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1985) *Acta Farm. Bonaerense* 4: 37-9
2. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica", Ediciones Faba. La Plata
3. Sigel, H. (ed.) (1981) "Metal Ions in Biological Systems", Vol. 12, M. Dekker, New York
4. Williams, R.J.P. (1985) *J. Molec. Catal.* 30: 1-26
5. Occhiali, E.I. (1977) "Bioinorganic Chemistry. An Introduction". Allyn & Bacon, Boston
6. May, P.M. y D.R. Williams (1981) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, ed.), Vol. 12, págs. 283-317. M. Dekker, New York
7. Sorenson, J.R. (1982) "Inflammatory Diseases and Copper", Humana Press, Clifton (USA)
8. Baran, E.J., en preparación
9. Sorenson, J.R. (1982) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, ed.), Vol. 14, 77-124, M. Dekker, New York
10. Petering, D.H. (1980) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, ed.), Vol 11, 198-229, M. Dekker, New York
11. Baran, E.J. y S.B. Etcheverry (1983) *Acta Farm. Bonaerense* 2: 91-5
12. Hecht, S.M. (1979) "Bleomycin. Chemical, Biochemical and Biological Aspects", Springer Verlag, Berlín
13. Sausville, E.A., J. Peisach y S.B. Horowitz (1976) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 73: 814-22
14. Menke, J.H., H. Alter, G.K. Steigleder, D.R. Weakley y J.H. Sung (1962) *Pediatrics* 29: 764-79
15. Danks, D.M., B.J. Stevens, P.E. Campbell, J.M. Gillespie, J. Walker-Smith, J. Bloomfield y B. Turner (1972) *Lancet* 1: 1100-2
16. Sarkar, B. (1980) en "Coordination Chemistry-20" (D. Banerjee, Editor) 191-208. Pergamon Press, Oxford
17. Mandrile, E.L. (1984) *Acta Farm. Bonaerense* 3: 207-10