

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica VII. Compuestos de Hierro

ENRIQUE J. BARAN

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

RESUMEN. Se presentan y discuten las propiedades esenciales de sales y complejos de hierro utilizados para el tratamiento de anemias, así como el uso de ciertos ligandos quelantes para revertir y controlar la acumulación de excesos patológicos del metal. Asimismo, se comenta brevemente la actividad antitumoral de ciertos complejos organometálicos de hierro y la probable participación del mismo en el mecanismo de acción de las bleomicinas.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. VII. Iron Compounds." The essential properties of a number of salts and complexes of iron, used in the clinical treatment of anemias, as well as those of certain chelate ligands employed in the control and reversion of pathological iron overloads, are presented and discussed. The antitumoral activity of certain organometallic iron complexes as well as the probable participation of this metal in the mechanisms of action of bleomycins are also briefly discussed.

El hierro es el metal de transición más abundante y ampliamente difundido entre los seres vivos, apareciendo en todas las formas de vida, desde las bacterias hasta el Hombre¹. El organismo de un humano adulto normal contiene entre 4 y 6 gramos de este elemento¹⁻³. Debido a su abundancia, el hierro ha sido seleccionado por los organismos vivientes para realizar una amplia gama de funciones biológicas: activación y transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobina, hemeritina y una gran serie de oxigenasas y oxidasas), transporte de electrones (citocromos, ferredoxinas), centros catalíticos (catalasa, peroxidasa), parti-

cipación en la activación y fijación de nitrógeno (nitrogenasas).

El metabolismo del hierro en el Hombre es sumamente complejo e involucra una gran variedad de sistemas y órganos, tal como puede apreciarse del esquema que muestra la Fig. 1. Dadas las cantidades relativamente grandes del metal que el organismo debe manejar, el mismo dispone de sistemas altamente eficientes de transporte (transferrina) y de almacenamiento (ferritina, hemosiderina).

Los requerimientos mínimos diarios de hierro varían según la edad y el sexo del individuo³, tal como puede apreciarse clara-

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Compuestos de hierro; Anemias; Actividad antitumoral.
KEY WORDS: *Pharmacotherapy; Iron Compounds; Anemias; Antitumoral Activity.*

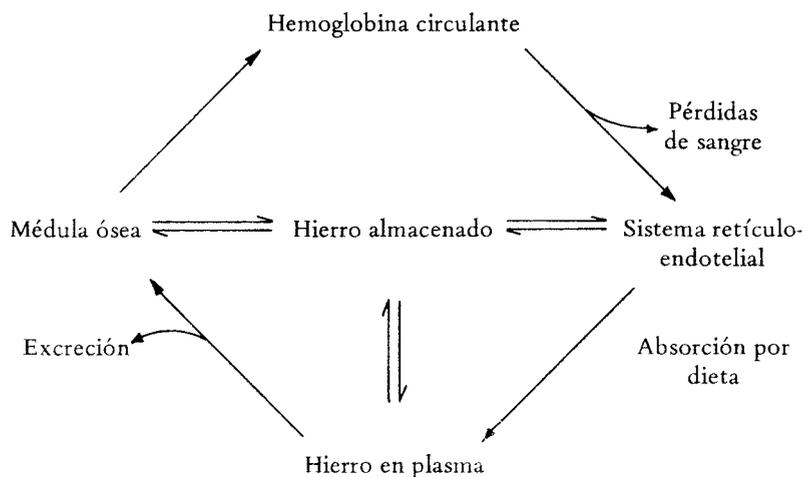


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo del hierro en el Hombre (tomado de ref.¹).

Recién nacido	0,5 - 1,5
Niño	0,4 - 1
Adolescentes	1 - 2
Hombre, mujer no-menstruante	0,5 - 1
Mujer menstruante	0,7 - 2
Mujer embarazada	2 - 5

Tabla 1. Requerimientos mínimos de hierro (mg/día) para el Hombre.

mente de los datos presentados en la Tabla 1.

Los desórdenes asociados al metabolismo son básicamente de dos tipos: por un lado enfermedades de la sangre, esencialmente anemias y procesos similares asociados a deficiencias del metal y, por otro, problemas de toxicidad relacionados a la presencia de hierro en exceso en los tejidos y fluidos biológicos.

Existen diversas causas capaces de generar anemias, las que permiten clasificarlas en varios grupos⁴:

1. Anemias por deficiencias de hierro. Cuando las pérdidas de hierro exceden a su incorporación por largos períodos de tiempo, las reservas del metal en el organismo se van agotando y se afecta la normal producción de hemoglobina.

2. Anemias hemolíticas. Estas están relacionadas con la destrucción de glóbulos rojos, la que reconoce un número muy variado de causas.

3. Anemias hipoproliferativas. Constituyen el tipo más frecuente y están asociadas esencialmente a deficiencias en la incorporación de hierro o a enfermedades de la médula ósea.

4. Anemias megaloblásticas. Están usualmente asociadas a deficiencias de vitamina B₁₂ o ácido fólico.

5. Anemias vinculadas a anomalías de maduración. Son las debidas a anomalías en el desarrollo de núcleos celulares, a desórdenes en el metabolismo de la globina (talasemias) o en la síntesis de proteínas.

6. Anemias sideroblásticas. Constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes carac-

terizados por desbalances en el metabolismo del hierro que frecuentemente conducen a las así llamadas anemias hipocrómicas y a un aumento en los contenidos totales de hierro en el cuerpo.

Finalmente, vale la pena recordar que existen anemias originadas en efectos tóxicos producidos por otros metales. El caso mejor conocido es el del plomo, que es capaz de producir interferencias notables en varias etapas de la biosíntesis de la hemoglobina, afectando entre otros a la deshidratación del ácido δ -aminolevulínico y a la ferroquelatasa, que cataliza la incorporación del Fe(II) a la porfirina^{1, 5}.

ALGUNOS CRITERIOS GENERALES PARA LA SINTESIS DE COMPUESTOS DE HIERRO CON PROBABLE ACCION FARMACOLOGICA

En años recientes ha habido un notable interés por parte de numerosos grupos de investigación en definir en forma clara, parámetros precisos que permitieran hallar condiciones adecuadas para la síntesis de nuevos complejos de hierro aplicables al tratamiento de las enfermedades asociadas a defectos o a exceso del metal.

La predicción satisfactoria de actividad biológica para un compuesto determinado es un tema sumamente complejo y depende del conocimiento de su acción y comportamiento en el entorno biológico y a la posibilidad de relacionar ésta acción con propiedades fisicoquímicas sencillas del com-

puesto, que puedan ser medidas y evaluadas "in vitro". Un aspecto esencial de esta problemática es poder establecer la estabilidad cinética del complejo, dado que esta propiedad determinará la velocidad de sustitución del ligando unido al metal por parte de uno o más de los numerosos ligandos activos presentes en los tejidos y fluidos biológicos.

Experiencias realizadas en ratas anémicas con un gran número de complejos de hierro para determinar su capacidad de regenerar los niveles óptimos de hemoglobina en ellas permitieron sugerir los siguientes criterios de actividad biológica para los mismos^{4, 6}:

1. *Criterios termodinámicos*: el quelato debe ser estable y monomérico a valores de pH fisiológicos, a efectos de poder atravesar fácilmente las membranas celulares.

2. *Criterios cinéticos*: a) debe ser capaz de intercambiar rápidamente el hierro con la apotransferrina a efectos de entrar rápidamente en el ciclo de transporte y acumulación de hierro; b) el ligando quelante debe ser capaz de extraer hierro en forma rápida de la ferritina.

Una serie seleccionada de ejemplos de aplicación del primer criterio cinético, basado en la transferencia de iones férricos entre un quelato y la apotransferrina⁴ se presentan en la Tabla 2. En base a estos resultados Brown *et al.*⁶ recomiendan muy especialmente el uso del quelato de Fe(III)

Quelato	k_{obs}
Fe-etilendiaminatetraacetato	$0,85 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
Fe-citrato	$2,5 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
Fe-acetohidroxamato	$1,59 \times 10^{-2} \text{ seg}^{-1}$
Fe-glicinahidroxomato	$0,17 \text{ seg}^{-1}$
Fe-nitrilotriacetato	$0,55 \text{ seg}^{-1}$

Tabla 2. Velocidad de intercambio de Fe(III) de varios quelatos a la apoferritina.

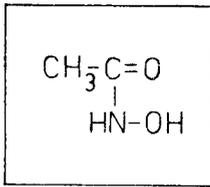


Figura 2. Acido acetohidroxiámico (AHA), un buen ligando para la síntesis de quelatos de Fe(III) con muy eficiente acción farmacológica.

con ácido acetohidroxiámico (Fig. 2) de fórmula general $\text{Fe}(\text{AHA})_3$, para ser utilizado como droga de administración oral para el tratamiento de anemias.

Recientemente se ha comprobado también que la fructosa es especialmente efectiva en facilitar el movimiento de Fe(III) a través de membranas celulares y en promover una muy buena absorción de hierro administrado oralmente^{4, 7, 8}.

COMPUESTOS DE HIERRO UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE ANEMIAS

Los compuestos de hierro, simples o complejos, cuya utilización se recomienda para el tratamiento de los diversos desórdenes en el metabolismo del metal o en los diferentes tipos de anemias arriba mencionadas, pueden agruparse en dos categorías: aquellos que pueden administrarse por vía oral y los que lo son en forma parenteral.

Varios compuestos de ambos grupos son ya muy bien conocidos y de aplicación tradicional y figuran en casi todas las farmacopeas y códigos farmacéuticos. Algunos otros recién han empezado a aplicarse en años recientes o siguen en etapa de ensayos y estudios clínicos.

Compuestos de hierro de administración oral

1. Sulfato ferroso. Esta sal ferrosa puede ser dispensada en forma sólida como sal anhidra, FeSO_4 , o como heptahidrato, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, así como también en forma de sulfato ferroso siruposo (8 mg Fe/ml) o

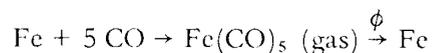
solución acuosa (25 mg Fe/ml). El sulfato ferroso es fácilmente oxidable y cuando se lo presenta en forma de píldoras o tabletas se le suele agregar lactosa o fructosa como agentes protectores de la oxidación.

2. Fumarato ferroso. Se presenta generalmente en forma granular; es moderadamente soluble en agua y es bastante estable a la oxidación.

3. Otras sales ferrosas. Algunas otras sales de Fe(II) que se han utilizado son el gluconato, el lactato, el cloruro, el tartrato y el carbonato.

4. Sales férricas. Han sido utilizadas el citrato férrico amónico, el tricloruro, el sulfato y el fosfato así como también el sulfato doble de Fe(III) y amonio (alumbre férrico) y el pirofosfato férrico.

5. Hierro elemental. Recientemente ha vuelto a renacer el interés en el uso directo de hierro elemental finamente dividido (5 μm) ya que esta forma ha mostrado ser muy fácilmente asimilable y no presenta ningún efecto colateral indeseable^{4, 9}. El procedimiento recomendado para su obtención se basa en la generación y posterior degradación del pentacarbonilo de hierro, según:



razón por la que al polvo de hierro así generado se lo suele denominar, incorrectamente, "carbonilo de hierro". La composición típica de estos preparados es usualmente de los siguientes órdenes: Fe = 98%, C = 0,8%, O = 0,3% y N = 0,9%.

Una forma muy sencilla y eficaz de administración consiste en incluir el polvo metálico en la masa de pan antes de su horneado o bien adicionarlo a una mezcla de cereales.

Anteriormente, el hierro elemental utilizado con fines terapéuticos se obtenía por vía electrolítica o por reducción de los óxidos con H_2 .

Compuestos de hierro de administración parenteral

La administración parenteral de hierro se indica usualmente sólo en aquéllos casos en que la administración oral ha probado ser ineficaz debido a una o más de las siguientes causas: a) problemas de mala absorción de preparados orales; b) intolerancia a la administración oral; c) pacientes con pérdidas crónicas importantes de sangre y con reservas de hierro agotadas, lo que requeriría una administración oral exagerada, d) rechazo o incapacidad para retener hierro en las dosis requeridas⁴.

El uso de terapias con administración parenteral de hierro se inicia recién a partir de 1947 con los estudios de Nissam¹⁰ y Agner *et al.*¹¹. Actualmente existen en el mercado diversas preparaciones de este tipo. Entre los mejor conocidos y estudiados hasta el presente podemos mencionar los complejos de Fe(III) con dextrano, con poliisomaltosa y con sorbitol/ácido cítrico, todos los cuales son de aplicación intramuscular. Entre los de aplicación endovenosa podemos mencionar el complejo de Fe(III) con dextrina y el óxido férrico sacarado⁴.

EFFECTOS TOXICOS Y COLATERALES DE ESTOS TRATAMIENTOS

Las intoxicaciones con hierro son extremadamente raras en adultos a menos que se ingieran cantidades exageradamente elevadas. Más usualmente, varias de las droga arriba mencionadas y administradas oralmente suelen producir irritaciones gastrointestinales, con vómitos y náuseas. En algunos casos se han reportados también problemas de constipación o diarreas.

Todos los efectos colaterales o indeseables pueden reducirse sustancialmente si la administración se efectúa inmediatamente después de las comidas y no entre ellas⁴.

Finalmente, hay que remarcar muy especialmente que la administración prolon-

gada de hierro puede interferir muy seriamente con la asimilación de fósforo, lo que puede ocasionar problemas muy graves, sobre todo cuando se trata de niños.

En el caso de las preparaciones inyectables se han reportado una mayor cantidad de efectos colaterales indeseables, tales como dolores abdominales fuertes, vómitos, dolores de cabeza prolongados, fiebre y molestias serias y perdurables en el sitio de aplicación. El complejo de hierro con dextrano fue, incluso, retirado temporariamente de los mercados en los EE.UU. de Norteamérica entre 1960 y 1962, porque parecían existir diversas evidencias de la producción de sarcomas en los sitios de inyección, durante tratamientos masivos y prolongados con esta droga⁴.

TRATAMIENTO DE ANEMIAS ASOCIADAS CON ACUMULACION DE EXCESOS DE HIERRO

En ciertos individuos se puede producir una saturación de la transferrina, la que genera un exceso de hierro en sangre y su posterior acumulación en tejidos con subsecuentes y crecientes efectos tóxicos. En estos casos debe recurrirse a tratamientos con agentes quelantes adecuados, los que en muchos casos deben administrarse de por vida. Este problema ha sido discutido críticamente por Waxman y Brown¹² quienes sugirieron que un buen quelante para este tipo de tratamientos debe ser: a) económico; b) administrable oralmente; c) no tóxico; d) resistente a la degradación antes de su absorción en el tracto gastrointestinal y e) capaz de dispersarse rápidamente en el torrente sanguíneo y ligar hierro en competencia con la transferrina.

Los dos agentes quelantes más ampliamente difundidos para controlar este tipo de desórden son la desferrioxamina-B (usualmente administrada como sal de metil-sulfonato, para mejorar drásticamente su

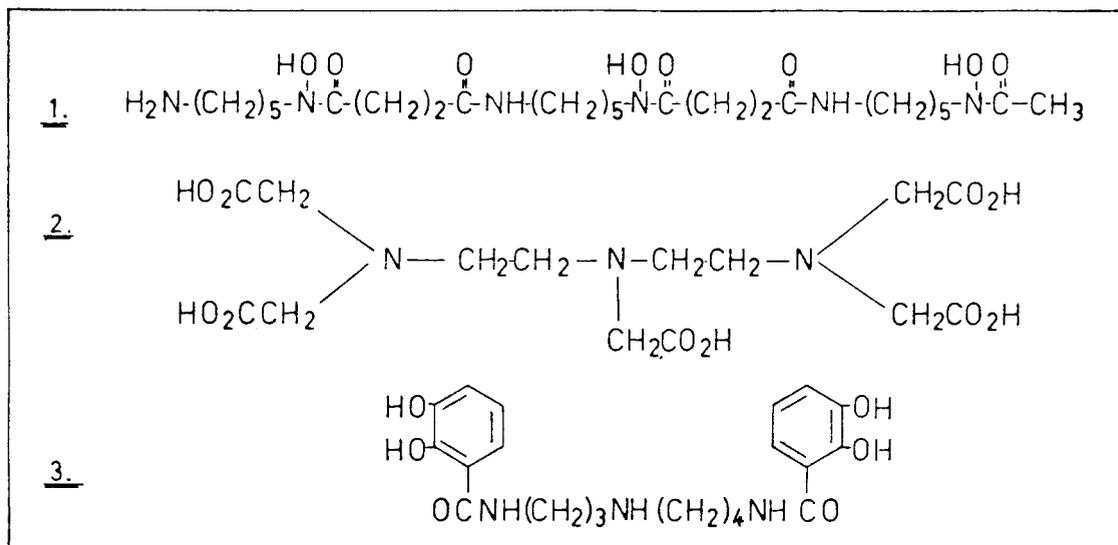


Figura 3. Ligandos quelantes utilizados en la remoción de excesos de hierro: 1. Desferrioxamina-B; 2. Acido dietilentriaminopentaacético; 3. N¹,N⁸-bis-(2,3 dihidroxibenzoil)espermidina.

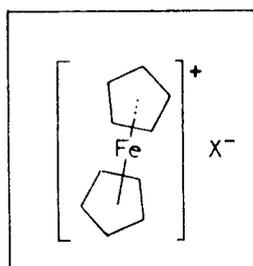


Figura 4. Complejos de ferricenio con actividad antitumoral.

escasa solubilidad) y el ácido dietilentriaminopentaacético, cuyas fórmulas se muestran en la Fig. 3.

Recientemente¹³ se ha propuesto al clorhidrato de N¹N⁸-bis-(2,3 dihidroxibenzoil)espermidina (Fig. 3) como nuevo agente quelante de este tipo, el que aparentemente es notablemente eficaz, teniendo como ventajas adicionales la posibilidad de ser administrado oralmente, ser muy estable y poseer una ruta de síntesis muy simple.

Una droga que guarda alguna lejana relación con la anterior y que ha sido ensaya-

da exitosamente en animales de laboratorio es el ácido 2,3-hidroxibenzoico^{4, 14}

COMPUESTOS DE HIERRO CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL

En un artículo anterior de esta serie nos hemos referido a diversos complejos derivados de metales de la primera serie de transición con actividad antitumoral¹⁵. En este contexto, parece oportuno mencionar ahora que diversos compuestos salinos metalocénicos del tipo [(C₅H₅)₂Fe]⁺ X⁻ conteniendo Fe(III) como metal central (ver Fig. 4) han demostrado una importante acción antitumoral frente a diversos sistemas experimentales¹⁶. De esta manera, este tipo de complejos organometálicos muestran una fuerte analogía con los metalocenos dihalogenados neutros que también contienen dos anillos de ciclopentadienilo (ver Fig. 4 de ref.¹⁵).

Finalmente parece interesante remarcar que el hierro, como catión Fe(II), podría jugar un importante papel en el mecanismo de acción del antibiótico antitumoral bleo-

micina¹⁷. Se ha propuesto la formación de un complejo de Fe(II)/bleomicina, ligado al DNA, en el cual se produciría una activación del O₂ capaz de generar luego radicales superóxido y/o iones peróxido con simultánea oxidación del hierro^{18, 19}. Durante este proceso el DNA resulta atacado y el ion férrico, reducido nuevamente a ferroso

por acción de alguno o varios reductores biológicos, regenera nuevamente el complejo, continuando el ataque sobre el DNA.

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.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica". Ed. Faba. La Plata
2. Hay, R.W. (1984) "Bio-Inorganic Chemistry", Ellis-Horwood Ltd. Southampton, Inglaterra
3. Forth, W. (1987) *Naturwiss.* 74: 175-80
4. Brown, D.A. y M.V. Chidambaram (1982) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, Ed.), Vol. 14, págs. 125-77. M. Dekker. New York
5. Ewers, U. y H.W. Schlipkötter (1984) en "Metalle in der Umwelt" (H. Merian, Ed.), págs. 351-73. Verlag Chemie. Weinheim
6. Brown, D.A., M.V. Chidambaram, J.J. Clarke y D.M. McAleese (1978) *Bioinorg. Chem.* 9: 255-70
7. Stitt, C., P. Charley, E. Butt y P. Saltman (1962) *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 10: 70-8
8. Bates, G.L., J. Boyer, J.C. Hegenauer y P. Saltman (1972) *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 983-7
9. Sacks, P.V. y D.N. Houchin (1978) *Amer. J. Clin. Nutr.* 31: 566-73
10. Nissam, J.A. (1947) *Brit. Med. J.* 1: 352-66
11. Agner, K.J., N.S.E. Anderson y N.G. Nordenson (1948) *Acta Hæmatol.* 1: 193-8
12. Waxam, H.S. y E.B. Brown (1969) *Progr. Hæmatol.* 20: 145-70
13. Bergeron, R.J., P.S. Burton, K.A. McGoven, E.J. St. George y R.R. Streiff (1980) *J. Med. Chem.* 23: 1130-6
14. Grady, R.W., J.H. Graziano, G.P. White, A. Jacobs y A. Cerami (1978) *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 205: 757-70
15. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* 5: 175-82
16. Köpf-Maier, P. (1987) *Naturwiss.* 74: 374-82
17. Umezawa, H. y T. Takita (1980) *Struct. Bonding* 40: 73-99
18. Sausville, E.A., J. Peisach y S.B. Horwitz (1978) *Biochemistry* 17: 2740-5
19. Horwitz, S.B., E.A. Sausville y J. Peisach (1979) en "Bleomycin: Chemical, Biochemical and Biological Aspects" (S.M. Hecht, Ed.) págs. 170-83. Springer Verlag. New York