



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Avances recientes acerca de los compuestos derivados del platino: una bala contra el cáncer

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: María Verdú Gallego
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Julio César Álvarez Santos

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS.....	5
1. ANTECEDENTES.....	6
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. Objetivos generales.	9
2.2. Objetivos específicos.	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
3.1. Diseño.	10
3.2. Estrategia de búsqueda y criterios de selección.	10
3.3. Consideraciones éticas.	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Complejos de Platino II.	11
4.2. Complejos de platino (IV).	17
4.3. Profármacos de platino (IV).	19
4.3.1. Introducción.	19
4.3.2. Síntesis-oxidación de los profármacos de platino (IV).	21
4.3.3. Estabilidad hidrolítica de los profármacos de platino (IV).	25
4.3.4. Activación de los profármacos de platino (IV).	28
5. CONCLUSIÓN.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	34

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y proliferación. Actualmente, existen fármacos antitumorales que parecen tener muy buenos resultados, como los compuestos derivados del platino, pero por desgracia los efectos secundarios indeseables y las resistencias producidas tras un tratamiento continuado por algunos de ellos, como el Cisplatino, han dado lugar a la continua investigación en el desarrollo de nuevos medicamentos a base de platino.

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica de la información existente sobre la evolución, características, desarrollo, actividad y perspectivas de futuro de los compuestos derivados del platino que son utilizados en el tratamiento contra el cáncer. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se han seleccionado diferentes artículos sobre las características y funciones ya conocidas de los complejos de platino (II) y (IV), y los avances recientes acerca de una nueva familia de compuestos como los profármacos de platino (IV).

El objetivo de estos profármacos es dar respuesta a los problemas de toxicidad y resistencia antes mencionados, y en última instancia conseguir crear medicamentos que ayuden a aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Palabras clave: Fármacos antitumorales, compuestos derivados del platino, profármacos de platino (IV).

ABSTRACT

Cancer is a disease characterised by cells that have undergone a change in the control mechanisms that regulate their ability to differentiate and proliferate. Currently, there are anti-tumour drugs that seem to have very good results, such as platinum-derived compounds, but unfortunately the undesirable side effects and the resistance produced after continued treatment with some of them, such as Cisplatin, have led to ongoing research into the development of new platinum-based drugs.

This paper presents a bibliographic review of the existing information on the evolution, characteristics, development, activity and future prospects of platinum-derived compounds used in cancer treatment. After applying the inclusion and exclusion criteria, different articles have been selected on the already known characteristics and functions of platinum (II) and (IV) complexes, and recent advances on a new family of compounds such as platinum (IV) prodrugs.

The aim of these prodrugs is to respond to the problems of toxicity and resistance mentioned above, and ultimately to create drugs that help to increase the survival and quality of life of cancer patients.

Keywords: Anti-tumour drugs, platinum-derived compounds, platinum (IV) prodrugs.



ABREVIATURAS

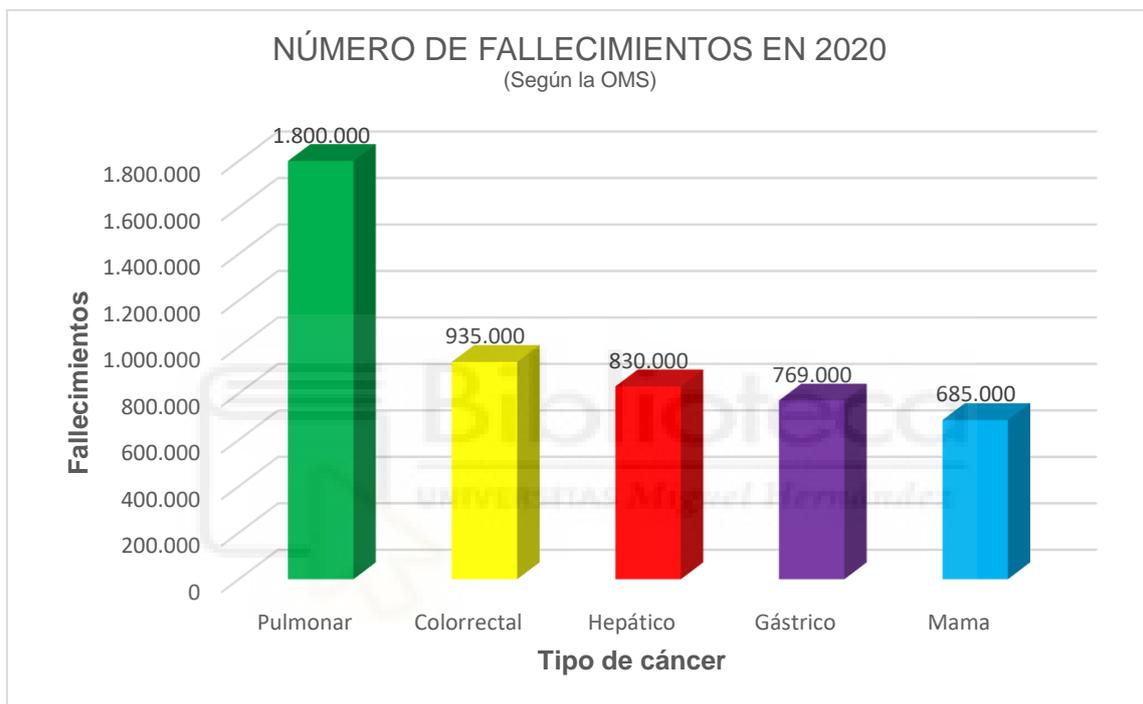
- ✚ [DCA: Ácido dicloroacético](#)
- ✚ [DFT: Teoría funcional de la densidad](#)
- ✚ [FAD: Dinucleótido de flavina y adenina](#)
- ✚ [FDA: Food and Drugs Administration](#)
- ✚ [FMN: Mononucleotido de flavina](#)
- ✚ [MCA: Ácido monocloroacético](#)
- ✚ [OMS: Organización Mundial de la Salud](#)
- ✚ [TFA: Ácido trifluoroacético](#)



1. ANTECEDENTES

El cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo llegando a formar unas masas denominadas tumores o neoplasias, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales.^[1]

Según datos de la OMS, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, con casi 10 millones de fallecimientos en 2020. En la Gráfica 1 se muestran los tipos de cáncer más letales.^[2]



Gráfica 1: Número de fallecimientos en 2020 de los distintos tipos de cáncer según la OMS. (Fuente: OMS 2020)

Por lo que no es de extrañar que una parte importante de la investigación en medicina se centre en la lucha contra dicha enfermedad.

Durante esta revisión bibliográfica se va a hablar acerca de fármacos contra el cáncer, concretamente de un grupo característico, pero antes de entrar en materia, es necesario conocer y explicar ciertos términos.

A consecuencia del constante aumento del cáncer en la población hay múltiples tratamientos para hacerle frente, teniendo como objetivo: eliminar de forma completa las células cancerosas mediante diversos métodos; desde el inicio con la cirugía radical, pasando por la radioterapia, hasta la aparición de la quimioterapia. Centrando el interés en este último tratamiento, la quimioterapia se utiliza para tratar numerosos tipos de cáncer al detener o ralentizar el crecimiento de aquellas células que crecen y se dividen con rapidez.^[3]

Para ello, se encuentran diferentes tipos de sustancias quimioterápicas que afectan al ciclo celular, actuando específicamente en las diferentes fases de éste o, en su defecto, no actúan en una fase concreta del ciclo, pero se pueden alterar las funciones celulares de cualquier fase de éste. De entre estas sustancias, encontramos representados los diferentes grupos de fármacos en el siguiente cuadro:

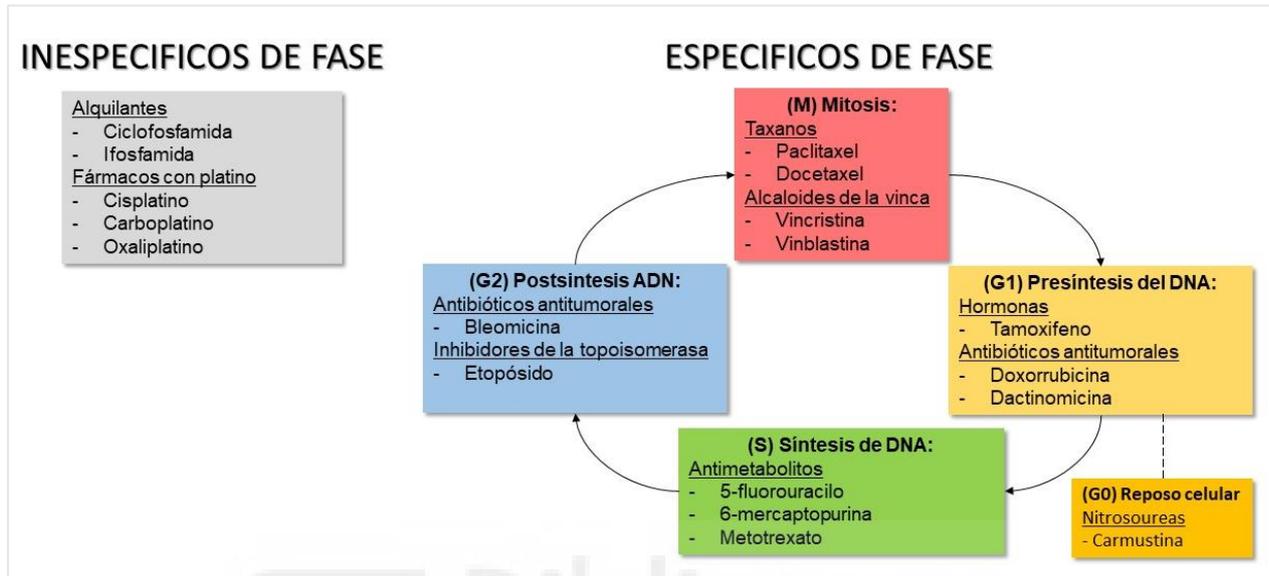


Figura 1. Antineoplásicos específicos e inespecíficos que actúan en el ciclo celular. (Fuente: elaboración propia)

Para conseguir la terapia que pueda resultar más favorable para cada paciente, es importante conocer información acerca de las diferentes sustancias quimioterápicas más relevantes y cómo actúan cada una de ellas.

Los antimetabolitos destacan por ser uno de los grupos específicos de fase más utilizados en la quimioterapia, ya que interfieren específicamente en la Fase S del ciclo celular, es decir, en la síntesis de ADN y ARN, creando una sustancia análoga a una natural y de esa manera conseguir confundir a la célula formando una cadena de ADN ficticia para frenar la proliferación de las células tumorales. Además, hay otros grupos antineoplásicos como los antibióticos antitumorales, que funcionan de manera totalmente distinta a los antibióticos de infecciones. Éstos pueden actuar en diferentes partes del ciclo dependiendo del fármaco utilizado, por ejemplo: la Bleomicina actúa en la Fase G2, produciendo roturas en las hebras del ADN de manera específica; mientras que, la Doxorubicina actúa en la Fase G1, intercalándose entre las bases de ADN, inhibiendo las topoisomerasas II y dando lugar a la creación de radicales libres.

Por otra parte, dos de los grupos antineoplásicos más importantes que resultan ser inespecíficos de fase son: los agentes alquilantes y los fármacos derivados del platino, aunque ambos actúan de forma diferente. Los agentes alquilantes añaden radicales muy reactivos y proteínas al ADN, impidiendo así su replicación y transcripción, mientras que, los derivados del platino dejan libre dos valencias del ion platino al activarse intracelularmente, para así formar dos enlaces estables con componentes del ADN, dando como resultado: una

alteración en la configuración tridimensional del ADN, y por tanto la imposibilidad de separar las cadenas para la replicación, además de errores en la transcripción. [4] (Figura 1)

Los complejos de platino pertenecen a este último grupo, y en él se va a centrar la revisión.

El estudio de tales complejos de platino ha contribuido al avance en distintas áreas de la ciencia, permitiendo el rápido desarrollo de la química organometálica, catalítica y de coordinación, por lo que es importante conocer una base de la que partir para poder entender cómo funcionan estos complejos que han ido evolucionando a lo largo de los años.

En 1748, fue descubierto el platino, un elemento de metal noble con un símbolo químico de "Pt" y un número atómico (Z) de 78, al que se han dedicado enormes esfuerzos a investigar sus propiedades químicas y del cual se han sintetizado innumerables complejos de platino. [5] Pero no fue hasta 1965, cuando Barnett Rosenberg mientras investigaba lo que ocurría con la división celular de E.coli en un campo eléctrico externo, observó una inhibición de la división celular y un crecimiento anormal de la bacteria en forma de filamentos largos. Accidentalmente, tras probar diferentes electrodos formó lo que a día de hoy se conoce como el Cisplatino (cis-diaminodicloroplatino (II)). Finalmente, 130 años después de su primera síntesis se convirtió en el primer medicamento contra el cáncer a base de metal aprobado por la FDA, tras haber sido sometido a numerosos ensayos clínicos. [6] El Cisplatino sigue siendo un compuesto muy utilizado en quimioterapia, que se emplea principalmente para el tratamiento de cáncer de pulmón, testículos, ovarios, vejiga, cuello, cabeza, bazo y cérvix.

Posteriormente, surgieron otros dos de los tres compuestos que figuran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS debido a su aplicación exitosa y su alta eficacia. [7] Estos son el Carboplatino (se emplea fundamentalmente para el tratamiento de cáncer de ovario y pulmón microcítico) y el Oxaliplatino (se emplea en el tratamiento de cáncer colorrectal, administrado frecuentemente en combinación de leucovorina y 5-fluorouracilo). A continuación, se puede observar la estructura de cada uno de ellos:

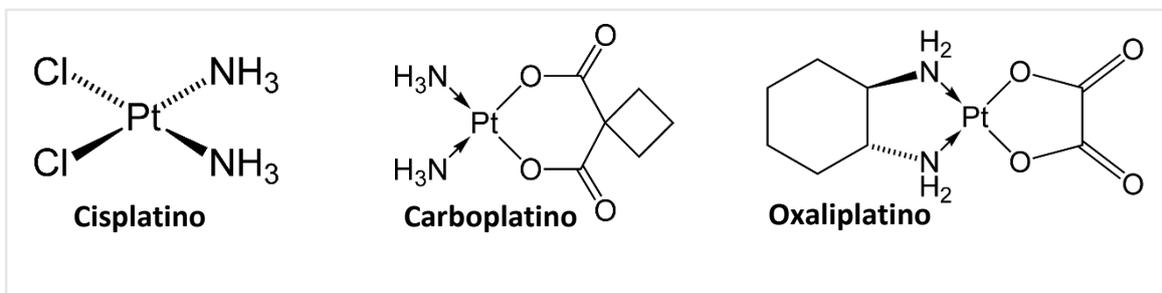


Figura 2. Estructura química de medicamentos contra el cáncer basados en platino aprobados por la FDA (Fuente: elaboración propia).

Recientemente, se está estudiando otro tipo de complejos de platino no clásicos que parecen ser prometedores, dirigidos a aumentar la selectividad, mejorar la

biodisponibilidad y poder reducir la toxicidad del tratamiento para los pacientes sometidos a quimioterapia.

El diseño de estos nuevos fármacos está enfocado fundamentalmente hacia la búsqueda de:

- Complejos de platino (II) con modos de unión al ADN no convencionales.
- Complejos de platino (II) conjugados con ligandos diana que los dirigen específicamente a las células cancerígenas.
- Profármacos de platino (IV).

A día de hoy una de las líneas de investigación más importantes, gracias a los resultados esperanzadores obtenidos en los ensayos clínicos, son los profármacos de platino (IV). Tras oxidar el platino de Pt (II) a Pt (IV) se consigue obtener una geometría octaédrica que proporciona dos ligandos axiales adicionales que podría conllevar a una mejora, dando la posibilidad de administración oral. Por el contrario, los complejos de platino (II) presentan una geometría plano-cuadrada dando lugar a características cinéticamente menos favorables que el platino (IV) y, por tanto, la imposibilidad de conseguir la opción de administración oral.

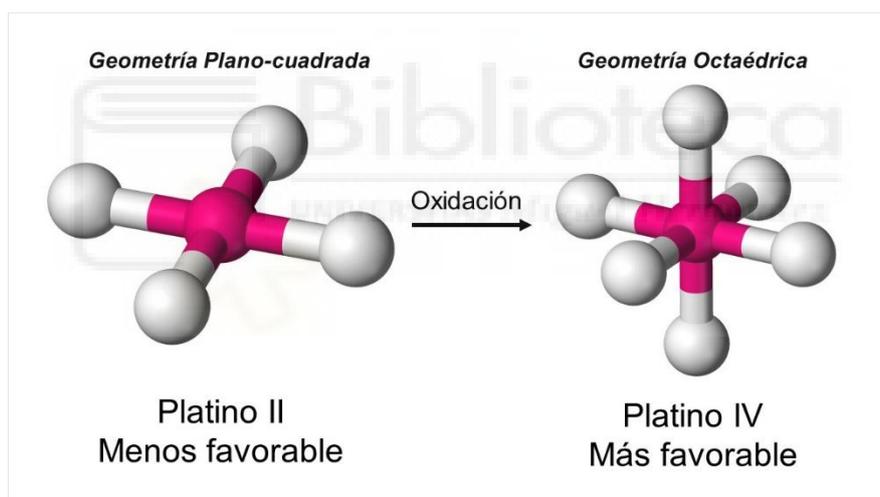


Figura 3. Geometría molecular del Pt(II) frente a Pt(IV) (Fuente: elaboración propia, Wikipedia).

Es necesario continuar investigando acerca de estos compuestos denominados Profármacos de Platino (IV), ya que podrían suponer un avance inconmensurable en la lucha contra esta enfermedad mundialmente conocida, como es el cáncer.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos generales.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de la información científica existente de los avances recientes de los compuesto derivados del platino utilizados para el tratamiento contra el cáncer.

2.2. Objetivos específicos.

- 1.1.1. Comprender las características generales y fundamentales de cada uno de los grupos de compuestos derivados del platino.
- 1.1.2. Conocer las nuevas perspectivas de fármacos como los profármacos de platino (IV).
- 1.1.3. Descubrir información sobre fármacos desarrollados a partir de complejos de platino.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los avances recientes de los compuestos derivados del platino utilizados en el tratamiento contra el cáncer.

3.2. Estrategia de búsqueda y criterios de selección.

La elaboración y redacción de este Trabajo Fin de Grado se ha realizado gracias a una serie de artículos proporcionados por mi tutor, además de una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Medline a través de Pubmed, ya que es posiblemente la base de datos de bibliografía médica más amplia que existe a día de hoy.

En primer lugar, se llevó a cabo la selección de los artículos a través de una búsqueda avanzada con Pubmed utilizando el siguiente enunciado: "Complex" AND "Platinum II". Después, se refinó la búsqueda añadiendo filtros adicionales para obtener resultados únicamente de revisiones con el texto completo gratis y publicados en los últimos 5 años, obteniendo un total de 18 resultados.

Por otra parte, también se consultaron otras bases de datos diferentes a la anterior:

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante el CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS).
- PubChem.

En ellas se realizó una búsqueda sencilla de las palabras de ciertos fármacos que aparecerán a lo largo de esta revisión.

Por último, para poder realizar las estructuras químicas que aparecen en diferentes figuras de la revisión se ha utilizado la siguiente página web, Fisher Scientific: <https://www.fishersci.es/es/es/search/chemical/substructure.html>.

3.3. Consideraciones éticas.

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el código: TFG.GFA.JCAS.MVG.220513.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Complejos de Platino II.

Los complejos de platino II como el Cisplatino, fármaco más significativo y conocido de este grupo, constituyen un tratamiento fundamental en la terapia contra el cáncer. Sin embargo, su toxicidad sistémica, y la fármacorresistencia inherente o adquirida que producen, son inconvenientes que promueven la búsqueda de posibles nuevos fármacos.

Durante años, se creyó que el objetivo principal de estos complejos era el ADN, y que su mecanismo de acción se basaba en provocar la muerte de las células cancerosas por apoptosis. Investigaciones posteriores, han demostrado que pueden actuar sobre otros factores como: iones, péptidos, aminoácidos, proteínas...y que, por tanto, podrían inducir la muerte a través de otros mecanismos como la autofagia, necrosis o inmunogenicidad.

En la siguiente figura (Figura 4) se muestra el mecanismo conocido por el cual actúan los complejos de platino II, en este caso poniendo de ejemplo el caso del Cisplatino:

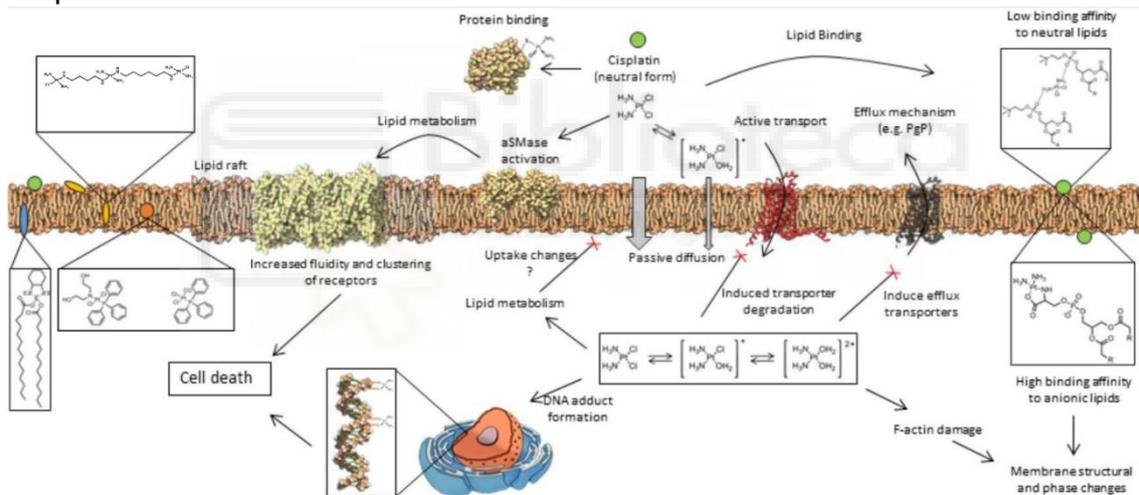


Figura 4. Mecanismo de acción de los Complejos de Platino II (Cisplatino). (Fuente: [8])

Una vez que el Cisplatino entra en contacto con la membrana plasmática, desencadena la activación del metabolismo de lípidos. El paso a través de la bicapa de fosfolípidos que conforma dicha membrana puede seguir dos vías. La primera es por difusión pasiva, un mecanismo que depende del tamaño y del carácter hidrofílico del compuesto que difunde, siendo el paso más rápido y fácil cuanto más pequeño e hidrófobo es. El Cisplatino es de tamaño pequeño pero hidrofílico, por lo que su forma ionizada podrá atravesar la bicapa en bajas cantidades. La segunda vía para cruzar la bicapa es mediante transporte facilitado, el cual necesita transportadores, habitualmente cationes orgánicos como los transportadores de Cu. Una vez el Cisplatino atraviesa la membrana y se encuentra dentro de la célula, vuelve a su forma neutra, produciendo aductos con el ADN, además de provocar un incremento de fluidez y un agrupamiento de

receptores en la membrana tras la previa activación del metabolismo de lípidos, dando lugar a la muerte de la célula.^[9]

El grupo de los complejos de platino II se compone de diferentes fármacos, mostrándose a continuación por orden cronológico los más importantes, junto con su estructura molecular.

1. Cisplatino (1978)
2. Carboplatino (1989)
3. Nedaplatino (1995)
4. Heptaplatino (1999)
5. Oxaliplatino (2002)
6. Lobaplatino (2003)
7. Picoplatino (Fase III)

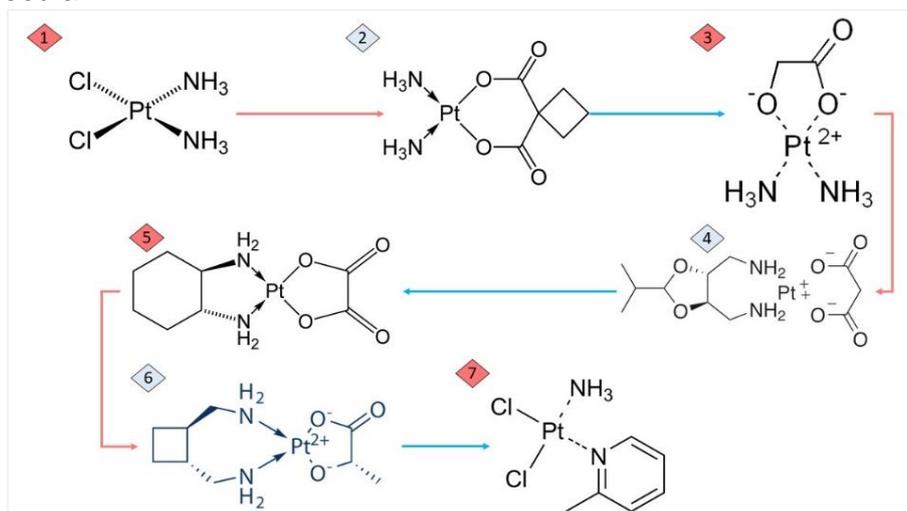


Figura 5. Orden cronológico de fármacos de complejos de platino (II). (Fuente: elaboración propia)

Todos ellos presentan una geometría plano-cuadrada, con un índice de coordinación 4 para el platino, y una mayor reactividad que los complejos de platino (IV). Seguidamente se muestran las principales características de cada uno de ellos.

✚ Cisplatino (trans-diclorodiaminoplatino (II)):

Como se ha comentado anteriormente, es el primero que se desarrolló, por lo que es un fármaco muy conocido y aprobado para su uso clínico a nivel mundial. Su estructura es $PtCl_2(NH_3)_2$ y tiene una masa molar de 300,05g/mol.^[9] Tiene dos grupos reactivos en los extremos opuestos de la molécula, capaces de reaccionar y formar puentes entre cadenas laterales de aminoácidos en proteínas, además de en glicoproteínas, ácidos nucleicos u otras moléculas biológicas. Estos grupos reactivos son dos cloruros y dos moléculas de amoniacio en una configuración cis (Figura 6). Aunque las aminas son relativamente inertes, los cloruros son ligandos relativamente lábiles que tienden a la sustitución nucleófila. De hecho, el Cisplatino en solución existe como un equilibrio de diferentes especies “acuosas” neutras o cargadas positivamente (Speelmans et al., 1996; Maheswari et al., 2000).

Presenta numerosas indicaciones para el tratamiento del cáncer, como cáncer de ovarios, testículos, vejiga, pulmón microcítico y no microcítico, o células escamosas de cabeza y cuello. Incluso puede utilizarse en monoterapia o en terapia de combinación como la radioterapia. La dosis utilizada para este fármaco varía dependiendo de la enfermedad principal, la respuesta esperada y

si es utilizado en monoterapia o combinación de otros medicamentos quimioterápicos. [10]

El Cisplatino está asociado con una baja tasa de elevación de enzimas séricas, que suele ser leve, autolimitada y asintomática por lo que no es considerado hepatotóxico. Por el contrario, parece mostrar cierta nefrotoxicidad.

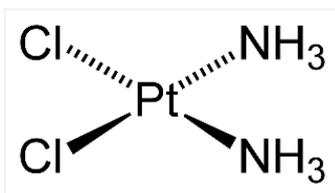


Figura 6. Estructura química del Cisplatino. (Fuente: Fisher Scientific)

✚ Carboplatino (cis-diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino(II)):

El Carboplatino también conocido como Paraplatino, presenta una fórmula molecular $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ y una masa molar de 371,25g/mol. [11] Su estructura difiere del Cisplatino en que los Cl de este son sustituidos por un ligando denominado 1,1-dicarboxilato-ciclobutano que posee menor reactividad y cinética por el ADN.

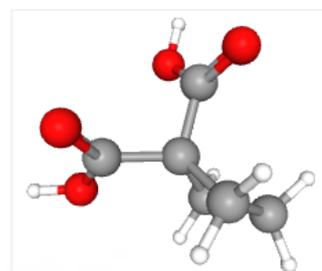


Figura 7. Estructura química en 3D del ligando 1,1-dicarboxilato-ciclobutano. (Fuente: PubChem)

Es utilizado principalmente para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado de origen epitelial, y carcinoma de células pequeñas de pulmón, asociado a otros tratamientos quimioterápicos, si bien continúa siendo estudiado como posibilidad de tratamiento de otros tipos de cáncer. [12]

Con respecto al Cisplatino, el Carboplatino muestra una tasa de excreción menor, por lo que su efecto es más duradero, y una menor toxicidad en los riñones, pero presenta efectos negativos sobre la médula ósea produciendo mielosupresión.

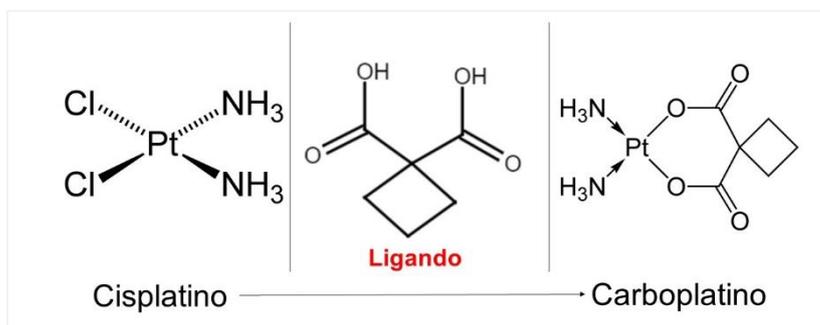


Figura 8. Formación del Carboplatino tomando como referencia el Cisplatino. (Fuente: elaboración propia)

✚ Nedaplatino (cis-diaminoglicoloplatino (II)):

Es un fármaco aprobado para su uso clínico en Japón, pero que aún no se utiliza en España. Presenta una fórmula molecular $C_2H_{10}N_2O_3Pt$ y una masa molar de 305,20g/mol.^[13] En este caso los Cl del Cisplatino son sustituidos por el ligando glicolato.

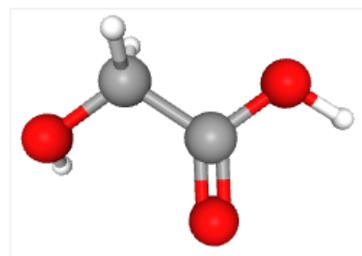


Figura 9. Estructura química en 3D del glicolato.
(Fuente: PubChem)

Está indicado en el tratamiento de diferentes cánceres como cabeza, cuello, ovario y vejiga. Al igual que en el caso del Carboplatino, este fármaco también provoca mielosupresión, pero menor nefrotoxicidad que el Cisplatino.



Figura 10. Formación del Nedaplatino tomando de referencia el Cisplatino.
(Fuente: elaboración propia)

✚ Heptaplatino (cis-malonato-4,5-bis(aminometil)-2-isopropil-1,3-dioxolano)platino(II)):

Este compuesto no se utiliza en España, pero está aprobado para su uso clínico en Corea del Sur. Presenta una fórmula molecular $C_{11}H_{18}N_2O_6Pt$ y una masa molar de 469,35g/mol.^[14] En este caso los Cl del Cisplatino han sido sustituidos por dos tipos de ligandos: un ligando saliente como es el malonato, y un ligando quelante denominado 2-(isopropil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanamina.

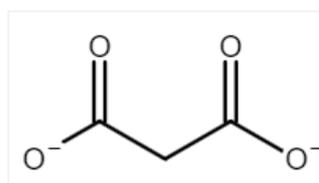


Figura 11. Estructura química en 2D del malonato.
(Fuente: Fisher Scientific)

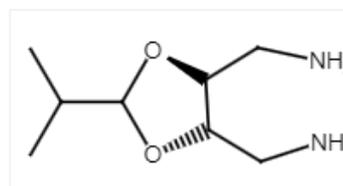


Figura 12. Estructura química en 2D del 2-(isopropil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanamina.
(Fuente: Fisher Scientific)

Este compuesto se utiliza para el tratamiento de cáncer gástrico. Sin embargo, no se conocen los efectos adversos que puede producir: únicamente se dispone de información de estudios toxicológicos realizados en ratas.

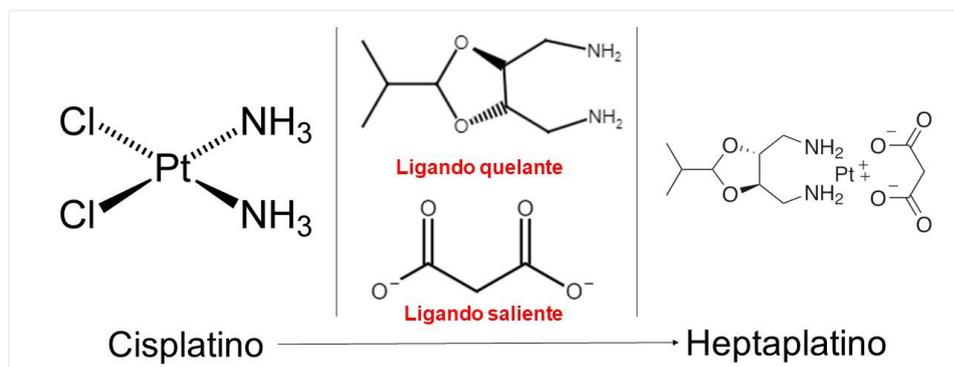


Figura 13. Formación del Heptaplatino tomando de referencia el Cisplatino.
(Fuente: elaboración propia)

✚ Oxaliplatino (trans-L-1,2-diaminociclohexanoxalatoplatino (II)):

En 2002 fue aprobado por la FDA, y a día de hoy se utiliza en todo el mundo. Presenta una fórmula molecular $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ y una masa molar de 397,29 g/mol.^[15] El compuesto se obtiene por la unión de dos ligandos diferentes, el ligando 1,2-diaminociclohexano, unido a los NH_3 , y el oxalato, que sustituye los Cl del Cisplatino y da nombre al compuesto.

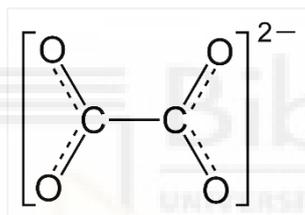


Figura 14. Estructura química en 2D del oxalato.
(Fuente: Fisher Scientific)



Figura 15. Estructura química en 2D del 1,2.diaminociclohexano.
(Fuente: Fisher Scientific)

Habitualmente este fármaco se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, y siempre debe de ser administrado antes de las fluoropirimidinas. Está indicado para el tratamiento de cáncer de colon en estadio III tras resección completa del tumor primario, y para el cáncer colorrectal metastásico.^[16]

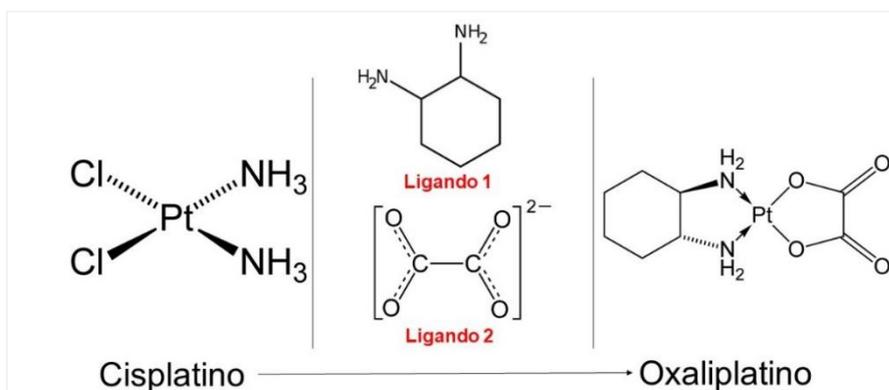


Figura 16. Formación del Oxaliplatino tomando de referencia el Cisplatino.
(Fuente: elaboración propia)

✚ Lobaplatino (cis-1,2-diaminociclobutanoglicolatoplatino (II)):

Este compuesto ha sido aprobado y se utiliza en China. Presenta una fórmula molecular $C_9H_{18}N_2O_3Pt$ y una masa molar de 397,33 g/mol.^[17] Es un derivado del heptaplatino que mantiene el mismo grupo oxalato (Ligando 1) que éste, pero con un 1,2-diaminociclobutano (Ligando 2) unido a los NH_3 .

Se emplea principalmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón de células pequeñas. El inconveniente más significativo es la posible trombocitopenia que puede llegar a causar.

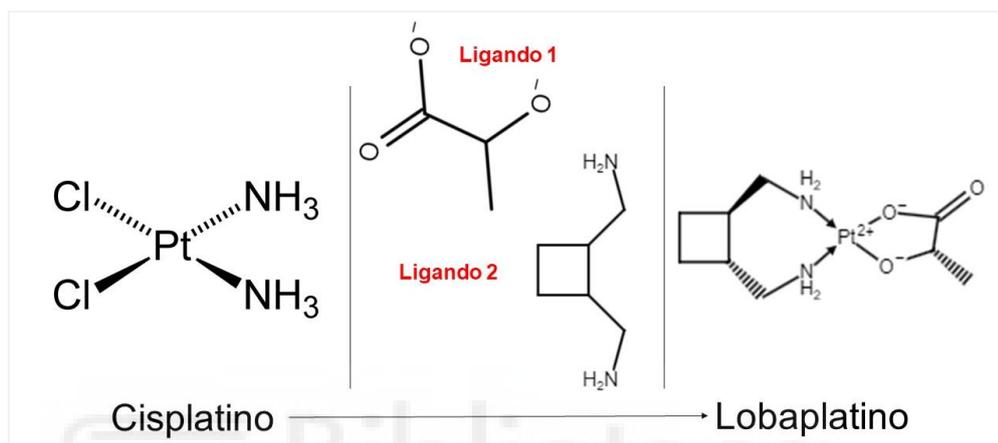


Figura 17. Formación del Lobaplatino tomando de referencia el Cisplatino.
(Fuente: elaboración propia)

✚ Picoplatino (cis-aminodichloruro(2-metilpiridina)platino (II)):

Es un compuesto actualmente en ensayos de fase III aleatorizados y controlados para pacientes con cáncer de pulmón microcítico refractario o progresivo, del que se espera que pueda ser aprobado y utilizado finalmente en clínica. Presenta una fórmula molecular $C_6H_{10}Cl_2N_2Pt$ y una masa molar de 376,14g/mol.^[18] En este caso uno de los NH_3 del Cisplatino se sustituye por metilpiridina.

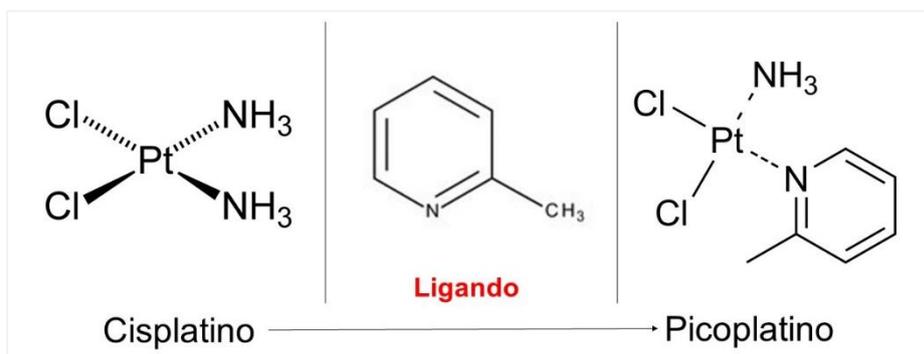


Figura 18. Formación del Picoplatino tomando de referencia el Cisplatino.
(Fuente: elaboración propia)

4.2. Complejos de platino (IV).

En los últimos años, se han explorado diversas estrategias que permitan superar algunas de las limitaciones que presentan los complejos de platino (II), como las resistencias al tratamiento que producen o su toxicidad, y que suponen un grave problema en la sociedad para aquellos pacientes que padecen cáncer. Una de las razones por las que los complejos de platino (II) como el cisplatino y sus análogos poseen una potente actividad frente a diferentes tipos de cáncer es que incluyen ligandos de tipo amina que les proporcionan esta capacidad antitumoral. No obstante, la esfera de coordinación que les confiere su geometría plano-cuadrada hace que sean más sensibles a la sustitución de ligandos, lo que provoca una cierta toxicidad. Por lo tanto, una buena elección sería crear fármacos con unas características fisicoquímicas totalmente diferentes.

Una de las vías en las que actualmente se continúa investigando en el desarrollo de nuevos fármacos es el uso de nuevas clases y geometrías de ligandos alternativos.

Los complejos de platino (IV) presentan una actividad antitumoral que depende en su mayoría de su precursor de platino (II) pero con propiedades fisicoquímicas totalmente distintas, lo que los convierte en una de las opciones más idóneas. Sus principales características se exponen a continuación:

- Se emplean habitualmente en forma de profármacos.
- La geometría octaédrica debida al índice de coordinación 6 del platino hace que su esfera de coordinación sea menos susceptible a la sustitución de ligandos, con lo que es posible evitar ciertos efectos secundarios derivados de la unión con el ADN, lo que se traduce en una menor toxicidad.
- Poseen una mayor estabilidad con respecto a los complejos de platino (II).

Todas estas características suponen una ventaja, ya que gracias a una mayor estabilidad es posible crear una forma farmacéutica que pueda ser administrada por vía oral y, por tanto, provocar menores efectos adversos.^[19] Además, carecen de orbitales vacíos, por tanto, será difícil atacar al centro de platino por medio de aniones y nucleófilos para inducir reacciones de intercambio de ligando similar. Pero a su vez, poseen una mejor susceptibilidad a modificaciones estructurales a través de los dos ligandos axiales adicionales, funcionalizando aún más la posición axial con restos diana o moléculas bioactivas, que podría utilizarse para mejorar sus propiedades farmacológicas.^[20]

Si bien todavía no ha sido aprobado para su uso clínico ninguno de los complejos diseñados hasta la fecha, su estudio permite avanzar en la obtención de nuevos compuestos en los que la clave se basa en aprovechar la versatilidad que ofrece el centro metálico junto con un efecto sinérgico con los ligandos axiales, y de esa manera potenciar su actividad antitumoral.

A continuación, se muestran los diseños más relevantes a día de hoy:

✚ Tetraplatino (tetracloro(ciclohexano-1,2-diamina-kappa(2)N,N')platino):

Uno de los primeros estudiados fue el tetraplatino, un complejo con aminas en posición cis ecuatorial. Presenta una fórmula molecular $C_6H_{14}Cl_4N_2Pt$ y una masa molar de 451,1g/mol.^[21] En su momento, mostró resultados muy favorables en los estudios clínicos, pero tuvo que ser abandonado por la severa neuropatía que producía. La molécula está conformada por un tetracloroplatino unido a un ciclohexano-1,2-diamina.

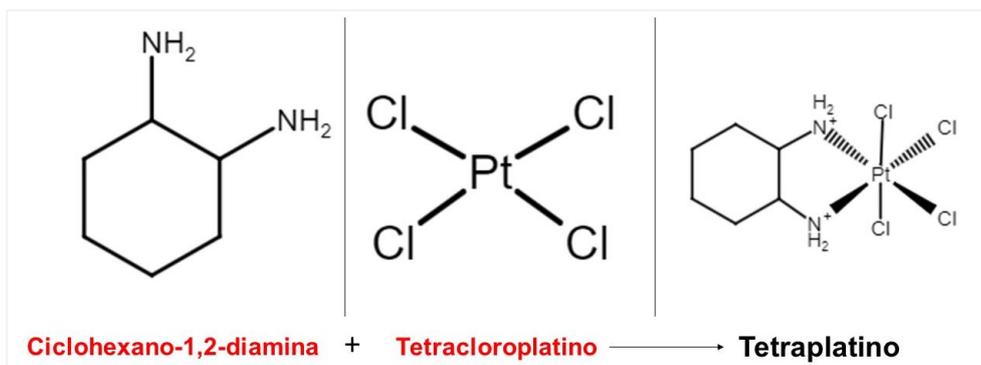


Figura 19. Formación del Tetraplatino. (Fuente: elaboración propia)

✚ Iproplatino (cis,trans,cis-diclorohidroxis(isopropilamina)platino(IV)):

Es un complejo formado por un dicloroplatino unido a un dihidrato que, a su vez, se une con dos propan-2-amina. Presenta una fórmula molecular de $C_6H_{22}Cl_2N_2O_2Pt$ y una masa molar de 420,24g/mol.^[22] Consiguió llegar a ensayos de Fase III, pero debido a una menor actividad con respecto al Cisplatino o Carboplatino, nunca llegó a ser aprobado.

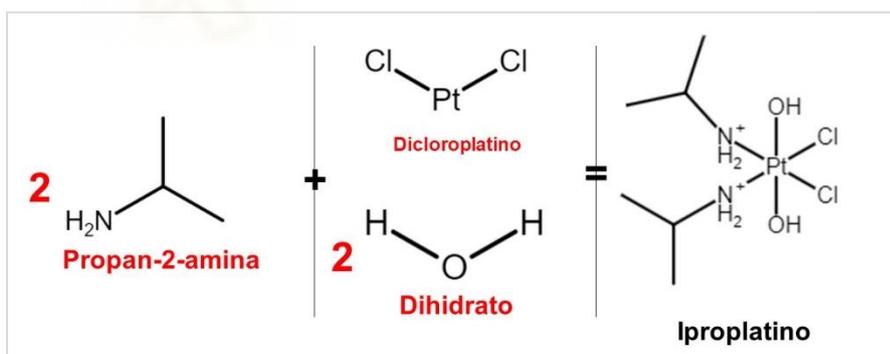


Figura 20. Formación del Iproplatino. (Fuente: elaboración propia)

✚ Oxoplatino (cis-diclorodihidroxi-diaminoplatino):

El Pt^{+4} central se une a dos cloros y dos moléculas de azano en posiciones cis, y dos hidróxidos en las posiciones axiales. Presenta una fórmula molecular de $Cl_2H_8N_2O_2Pt$ y una masa molar de 334,06g/mol.^[23] Aunque se obtuvo una mejora en la actividad frente a cisplatino, fue descartado por los efectos secundarios observados, como necrosis en los túbulos distales de los riñones.



Figura 21. Formación del Oxoplatino. (Fuente: elaboración propia)

✚ Satraplatino ((trans,cis,cis-amino(ciclohexilamina)dicloroacetatoplatino (IV)):

El satraplatino fue el primer tratamiento diseñado para poder ser administrado de manera oral. Está formado por un dicloroplatino unido a dos moléculas de ácido acético en posiciones axiales y un azano y una ciclohexanamina en posiciones ecuatoriales. Presenta una fórmula molecular $C_{10}H_{24}Cl_2N_2O_4Pt$ y una masa molar de 502,3g/mol.^[24] Gracias a su estabilidad y su capacidad para solubilizarse en una fase oleosa se logró conseguir una forma farmacéutica administrada por vía oral. Sin embargo, no fue aprobado ya que los resultados obtenidos no suponían una mejoría significativa frente a los que ya están en el mercado. Actualmente, continúa siendo investigado por GPC BIOTECH en algunos países, con resultados prometedores en ensayos de Fase III junto con prednisona para el cáncer de próstata refractario.

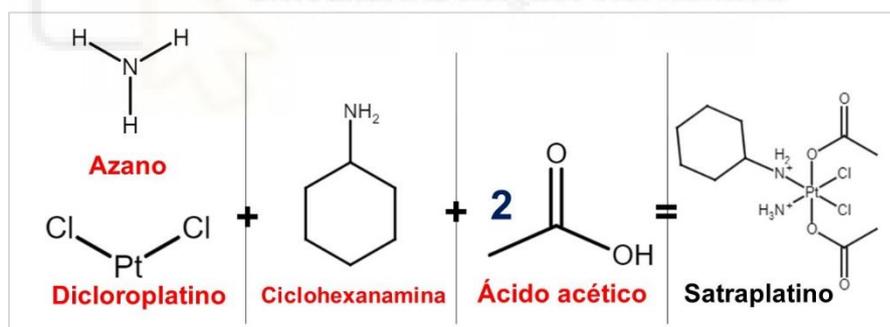


Figura 22. Formación del Satraplatino. (Fuente: elaboración propia)

4.3. Profármacos de platino (IV).

4.3.1. Introducción.

Un profármaco es una sustancia biológicamente inactiva que es metabolizada en el organismo a una sustancia activa con el fin de mejorar la biodisponibilidad del fármaco y conseguir reducir los efectos adversos que producen.^[25] Gracias a los profármacos se pueden favorecer los diferentes procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción, es decir, el proceso ADME, lo cual puede resultar especialmente importante en enfermedades como el cáncer.

Un grupo de investigación de la Universidad de la Ciudad de Hong Kong explica los procesos que se necesitan para obtener los profármacos de platino (IV):^[26]

- Síntesis del profármaco anticanceroso de platino (IV) a partir de un compuesto de platino (II).
- Estabilidad hidrolítica de profármacos anticancerosos de platino (IV).
- Activación de profármacos anticancerosos de platino (IV).

Se considera que el profármaco está listo para utilizarse clínicamente y ver qué ocurre en el organismo al administrar dicho compuesto una vez completados los procesos mencionados anteriormente. Por lo tanto, será necesario estudiar y conocer previamente el mecanismo de acción por el que actúan.

✚ Mecanismo de acción de los profármacos de platino (IV):

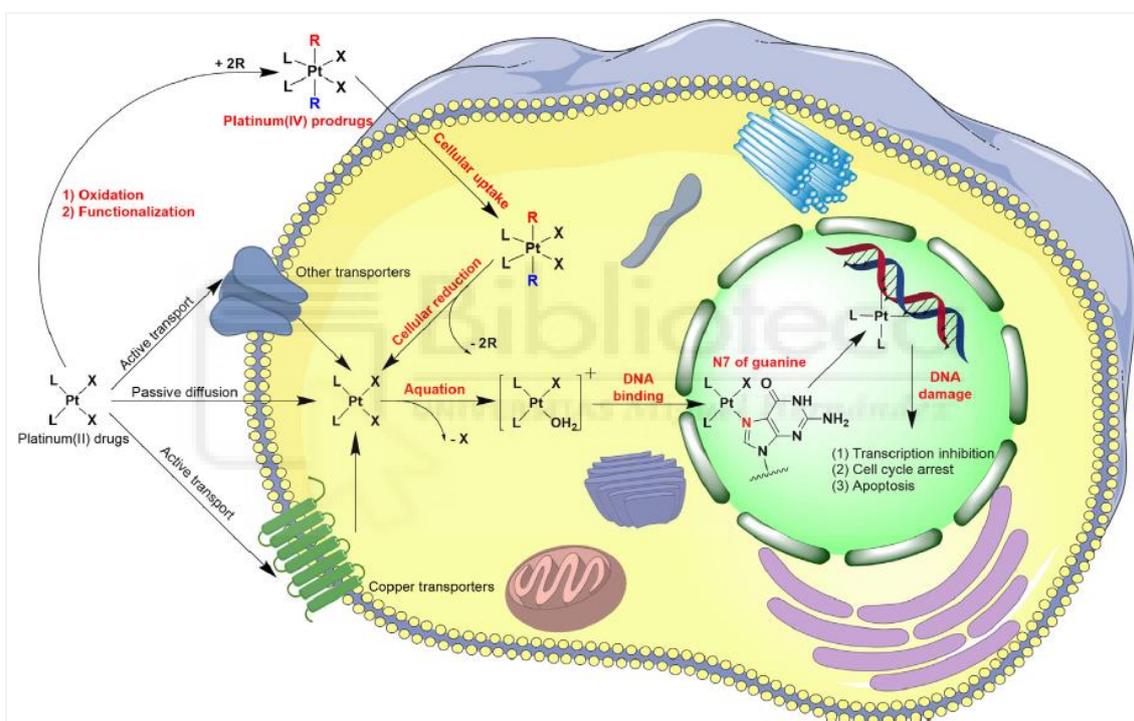


Figura 23. Mecanismo de acción de los fármacos anticancerosos de compuestos de platino (II) y profármacos de platino (IV). (Fuente: ^[26])

Aunque el compuesto de platino (II) es el fármaco activo de interés, ya que es el que proporciona la actividad antitumoral, solo puede entrar en la célula principalmente a través de transporte activo o difusión pasiva, si bien lo hace con dificultad y provocando efectos secundarios no deseados. Es por ello por lo que se requiere un profármaco que minimice estos problemas. Así, el objetivo es producir una reacción de oxidación seguida de un proceso de funcionalización sobre el fármaco de platino (II) precursor, dando lugar a la formación de un profármaco de platino (IV), que será capaz de entrar en la célula mediante difusión pasiva o mediado por transportadores. Una vez dentro de la célula, el compuesto sufre un proceso de reducción convirtiéndose de nuevo en el compuesto inicial de platino (II). Uno de los grupos salientes (X) de este

compuesto será reemplazado por H₂O para poder entrar en el núcleo. Una vez en éste, el compuesto de platino (II) se une activamente en la posición N7 de la guanina, formando aductos ADN-platino que provocan una distorsión en la estructura del ADN inhibiendo su transcripción, y finalmente, dando lugar a la muerte celular.^[27]

4.3.2. Síntesis-oxidación de los profármacos de platino (IV).

La estructura general de los fármacos de platino (II) usados clínicamente es la siguiente: Complejo-[PtL₂X₂].

- 1) Un centro de Pt⁺² con una geometría plano-cuadrada
- 2) Dos ligandos L en posición cis que pueden ser mono o bidentados y se consideran grupos no salientes
- 3) Dos ligandos aniónicos X en posición cis que pueden ser o no quelantes y se unen al centro para equilibrar su carga por lo que se consideran grupos salientes.

Por su parte, los profármacos de platino (IV) presentan una estructura derivada de su precursor de platino (II), del tipo C-[PtL₂X₂R₂]

- 1) Un centro de Pt⁺⁴ con una geometría octaédrica
- 2) Dos ligandos L en posición cis
- 3) Dos ligandos aniónicos X en posición cis
- 4) Dos ligandos adicionales R ocupando las posiciones axiales que se generan cuando el platino se oxida para formar ese centro de Pt (IV).

Según la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB), el centro de platino (II) es un ácido blando con tendencia a unirse a bases blandas, por lo que no es estable, pudiendo sus grupos salientes ser fácilmente desplazados por aniones o nucleófilos, según el siguiente mecanismo (Figura 24):

El compuesto de platino (II) tiene preferencia por biomoléculas de azufre al presentar ese centro blando, por lo que la biomolécula de azufre actúa como nucleófilo atacando el centro de platino (II), colocándose primero en posición *piramidal cuadrada*, y a través de una reorganización pasando a una posición *bipiramidal trigonal*, con tres ligandos L₁, Nu y X₂ en plano ecuatorial y 2 ligandos axiales (L₂ y X₁). Este intermedio vuelve a convertirse en otro intermedio *bipiramidal III* que, más tarde, se reorganiza formando un intermedio *piramidal cuadrado* con el ligando X₂ en posición axial. Ese X₂ se libera de la coordinación formándose finalmente el compuesto de platino (II) sustituido con el complejo nucleófilo añadido.

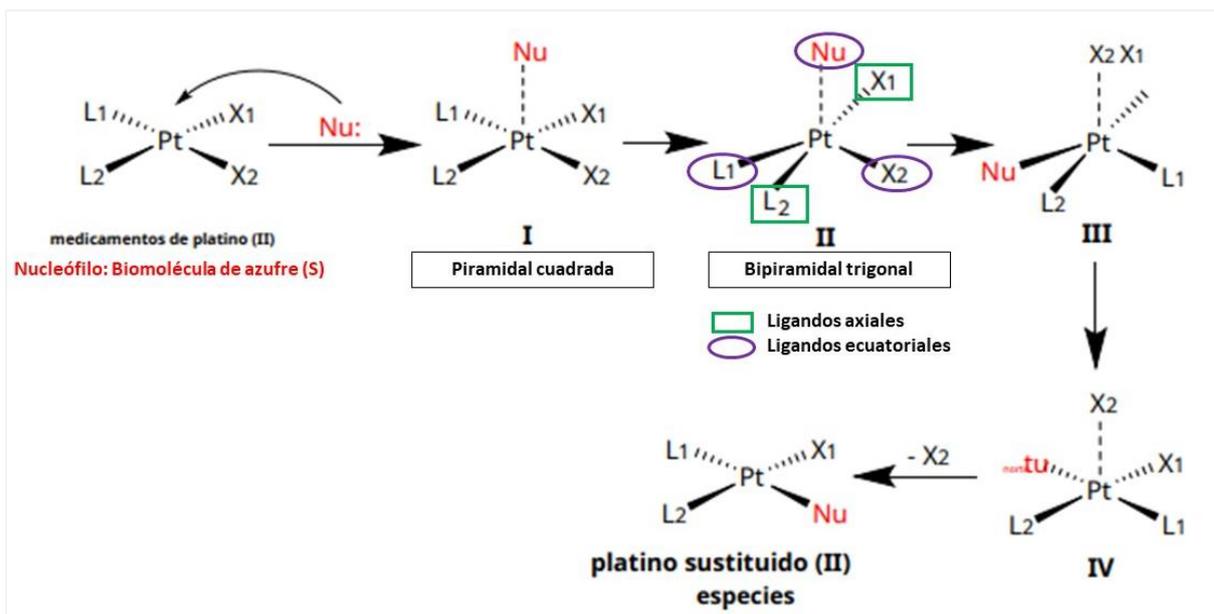


Figura 24. Reacción de sustitución de ligandos de fármacos anticancerígenos de platino (II) por nucleófilos. (Fuente: elaboración propia, [26])

Tras la síntesis del complejo de platino (II), se lleva a cabo su transformación en el complejo de platino (IV). Si bien son posibles diferentes alternativas para convertir un complejo de platino (II) en un profármaco de platino (IV), la oxidación es la más importante y empleada.

✚ Oxidación:

Aunque el platino puede ser oxidado fácilmente a complejo de platino (IV), la reacción requiere unas condiciones muy rigurosas y la presencia de tres componentes: (Figura 25)

- Precursor
- Oxidante
- Disolvente

El precursor es el complejo de platino (II) sintetizado anteriormente. Sobre éste se añaden el oxidante o un anión proveniente de él y el disolvente, provocando por una parte la pérdida de dos electrones ($2e^-$), y por otra, una coordinación competitiva del centro de platino (II), incorporándose en las posiciones axiales, quedando los ligandos originales en su mayoría en las posiciones ecuatoriales y dando lugar a la formación de ese complejo de platino (IV).

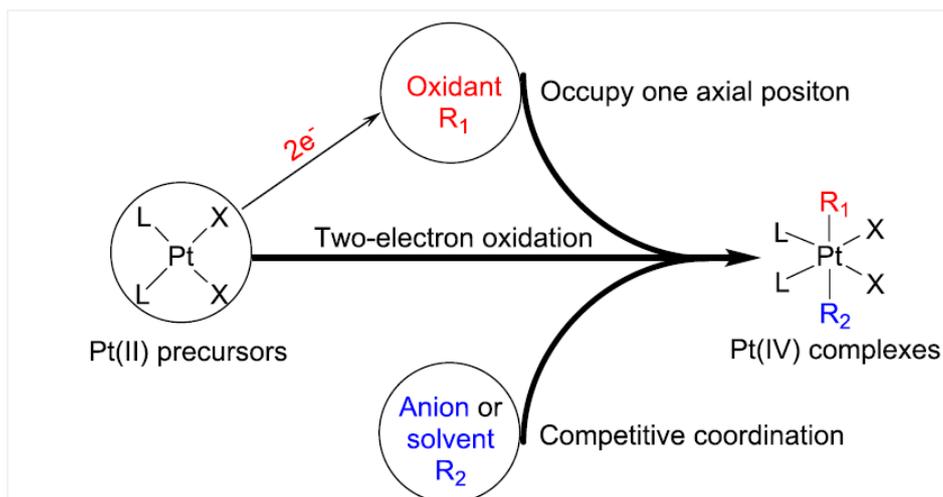


Figura 25. Reacción de oxidación de tres componentes de complejos de platino (II).
(Fuente: [26])

- Oxidación de los complejos de platino (II) con H₂O₂:

Una de las oxidaciones más empleadas utiliza peróxido de hidrogeno (H₂O₂) como oxidante, pudiendo el disolvente ser agua (H₂O), H₂¹⁸O, o disolventes próticos orgánicos (disolventes que contienen un átomo de hidrogeno unido a un fluoruro, nitrógeno u oxígeno) como metanol, etanol, ácido acético, etc.

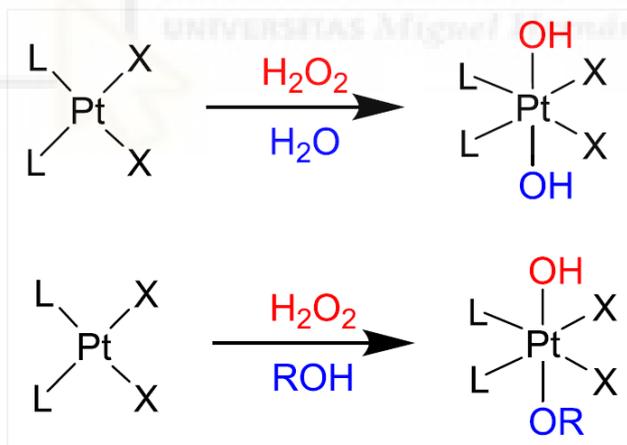


Figura 26. Oxidación de fármacos platino (II) por H₂O₂ en disolventes próticos. (Fuente: [26])

En este caso, los ligandos incorporados en posición axial son grupos -OH. Éstos son buenos nucleófilos y actúan de manera similar al grupo hidroxilo orgánico, por lo que pueden participar en reacciones de conjugación con grupos como ácidos carboxílicos, aminas y alcoholes, que permiten obtener nuevos profármacos. [28]

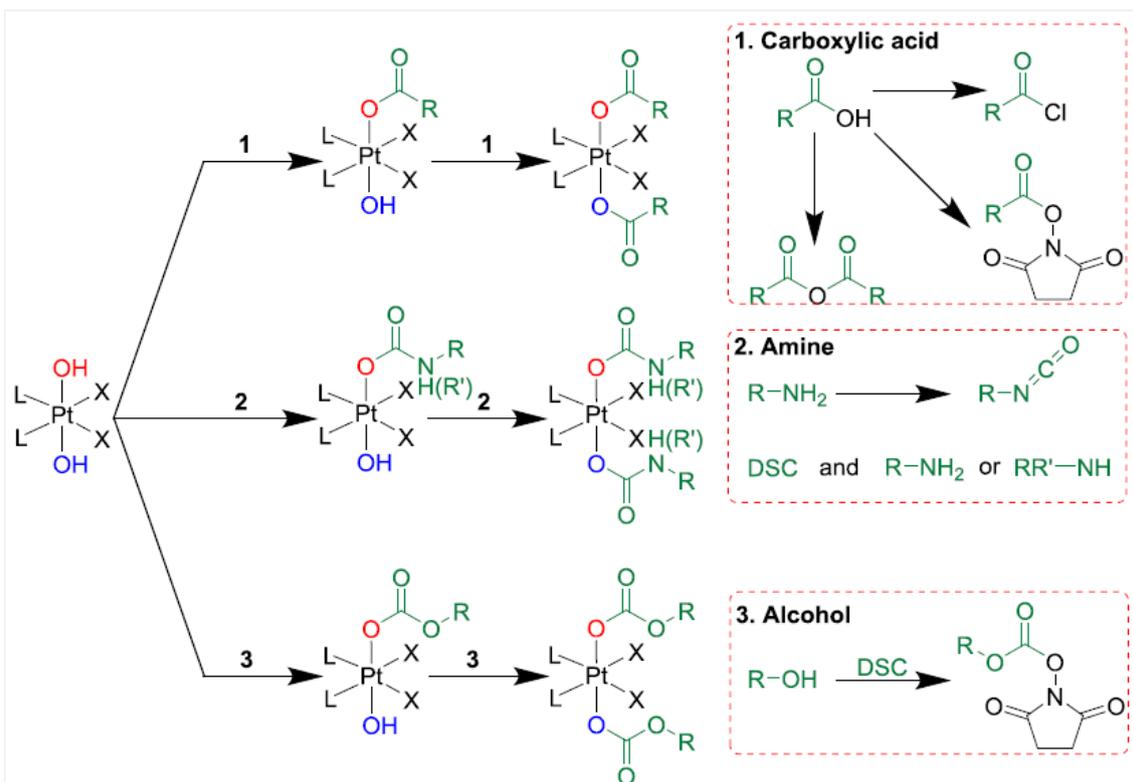


Figura 27. Reacciones basadas en ligandos de esfera externa con ligando OH axial en los complejos de platino (IV) para formar ligandos axiales (1) Carboxilato, (2) Carbamato, (3) Carbonato. (Fuente: [26])

- Oxidación de los complejos de platino (II) con halógenos:

Otra posibilidad para obtener profármacos de platino (IV) es emplear halógenos (Cl, Br o I) como agentes oxidantes. En este caso, existen múltiples disolventes disponibles, como NBS (N-bromosuccinimida), etilenglicol, etanol, o de nuevo disolventes próticos..., si bien uno de los más utilizados es la N,N-Dimetilformamida-d7 (DMF-d7).

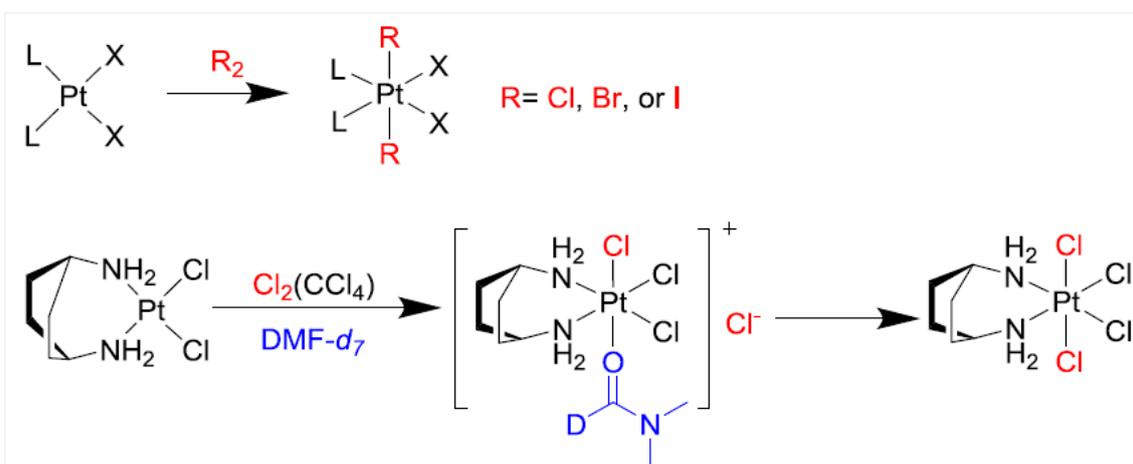


Figura 28. Reacción de oxidación por halógenos para la formación de compuestos de platino (IV) utilizando DMF-d7 como disolvente. (Fuente: [26])

Una vez lograda la síntesis del profármaco de platino (IV) diseñado, es necesario comprender sus propiedades fisicoquímicas para la evaluación biológica posterior.

4.3.3. Estabilidad hidrolítica de los profármacos de platino (IV).

Tras haber sido sintetizado el compuesto correspondiente, se debe determinar su estabilidad hidrolítica ya que es crucial a la hora de realizar evaluaciones biológicas para el futuro desarrollo del profármaco de platino (IV).

La estabilidad hidrolítica es la capacidad para resistir a la descomposición química en presencia del agua. Por lo tanto, interesa alcanzar una adecuada estabilidad hidrolítica y evitar que se produzca el proceso de hidrólisis, que es la reacción química que tiene lugar entre una molécula de agua y otra macromolécula, en la cual se divide y rompe uno o más enlaces químicos, y sus átomos pasan a formar unión de otra especie química. Ello puede producir cambios en sus propiedades que reduzcan la eficacia anticancerosa del fármaco.^[29]

Se ha demostrado que la estabilidad hidrolítica de los profármacos de platino (IV) depende tanto de la naturaleza del complejo, como del entorno químico (pH y temperatura) de sus 6 ligandos dentro de la estructura octaédrica. Aunque inicialmente se consideró que la reacción de hidrólisis se producía exclusivamente a través de los ligando axiales, las últimas investigaciones han demostrado que los ligandos ecuatoriales también pueden sufrirla.

✚ Hidrólisis de ligandos axiales en profármacos de platino (IV)

Los primeros estudios se realizaron con Mitaplatino en condiciones fisiológicas, un profármaco de platino (IV) con doble acción que contiene dos ligandos DCA en posición axial. Dado que el DCA libre actúa inhibiendo la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), lo que produce una alteración de la glucólisis que estimula la apoptosis de las células tumorales, se consideró que la combinación de este ligando junto con el centro de platino podría conllevar a una sinergia del efecto anticanceroso. Lamentablemente, no fue así. No obstante, en 2013, se demostró que el Mitaplatino no era estable en condiciones fisiológicas al producirse una rápida hidrólisis del compuesto.^[30]

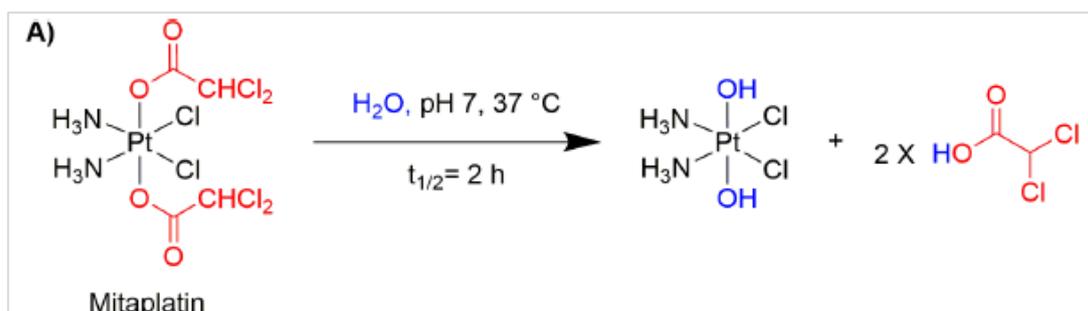


Figura 29. Hidrólisis del Mitaplatino. (Fuente: ^[26])

Este aparente fracaso condujo a nuevos estudios con otros complejos de platino (IV) basados en Cisplatino, Carboplatino y Oxaliplatino, con 3 ligandos diferentes en la posición axial (X=DCA, TFA y MCA). En los dos primeros casos, TFA o DCA, los complejos resultantes no fueron estables en un tampón fosfato (es decir, experimentaban hidrólisis), mientras que con el ligando MCA los complejos sí eran estables en disolución de tampón fosfato. Dado que las diferencias entre los ligandos se deben a diferencias en el número y electronegatividad de los halógenos presentes, se obtuvo como conclusión que la velocidad de hidrólisis de los ligandos axiales en los complejos de platino (IV) es directamente proporcional a la capacidad electroattractora de los sustituyentes presentes en dichos ligandos: cuanto mayor es ésta, menor densidad electrónica soporta el carbono carbonílico del éster, y más fácil resulta su hidrólisis.^[31]

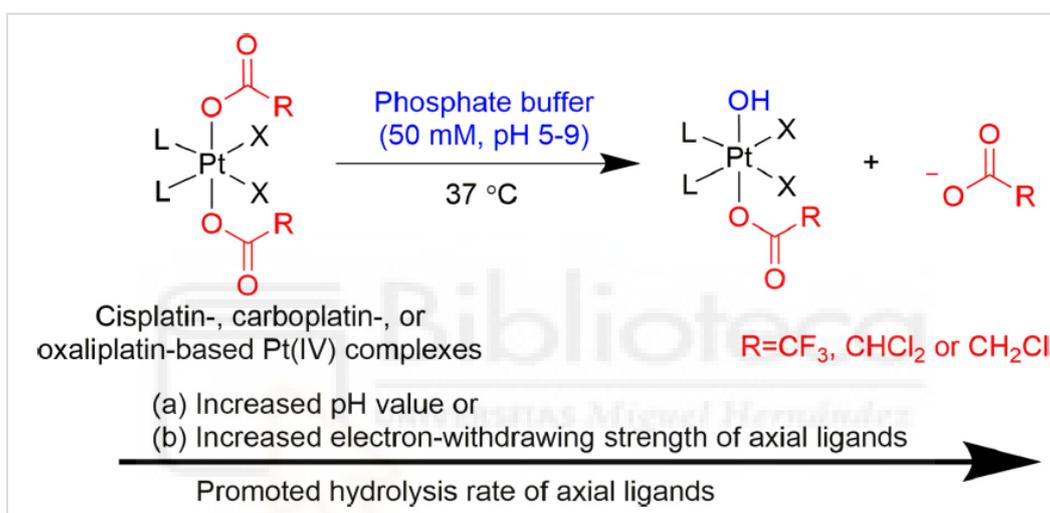


Figura 30. Estabilidad de los complejos de platino IV con ligandos haloacetato en posición axial. (Fuente: [26])

Además, una reciente investigación sobre hidrólisis de complejos asimétricos de platino (IV) ha demostrado que la estabilidad de un ligando axial hacia la hidrólisis no depende solo de su propia naturaleza, sino que se ve influenciada por el resto de los ligandos que conforman el complejo: (Figura 31)

- Cuando dos ligandos axiales son iguales, los complejos a base de Carboplatino son más estables que en Cisplatino o Oxaliplatino en tampón fosfato.
- Cuando los ligandos ecuatoriales son iguales a uno de los ligandos axiales (R2), cambiar el ligando axial (R1) supone una mejora significativa de la estabilidad frente al ligando (R2).

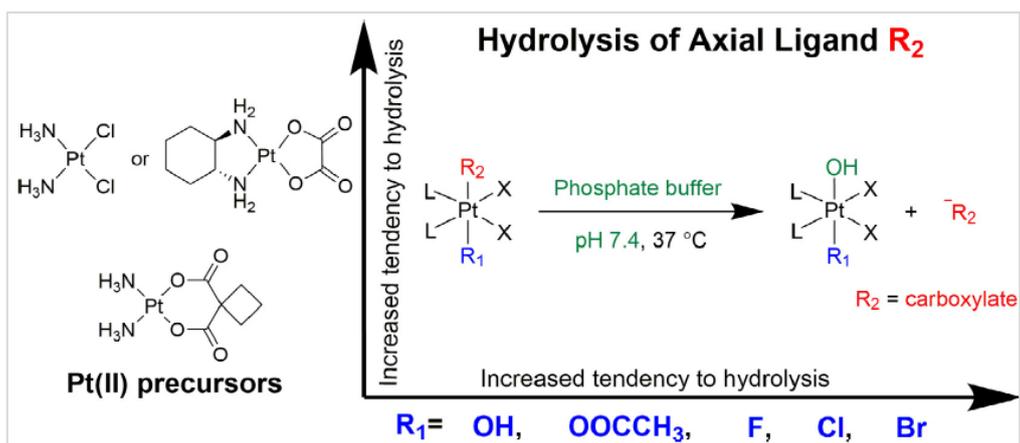


Figura 31. Relación estructura-estabilidad de los profármacos de platino (IV). (Fuente: [26])

✚ Hidrolisis de ligandos ecuatoriales en profármacos de platino (IV)

En el año 2016 se llevó a cabo un análisis DFT con ciertos complejos de platino IV con ligandos como el acetato, haloacetato y cloruro, que demostró que se podían sustituir los ligandos tanto en posición axial como ecuatorial. [32]

Una vez descubierto que los ligandos ecuatoriales podían ser hidrolizados, en 2017 se estudiaron varios complejos de platino (IV) con dos ligandos acetato en posición axial y dos ligandos cloruro en posición ecuatorial, siendo la única diferencia entre ellos dos ligandos ecuatoriales de tipo amina. Se observó que una mayor capacidad electrodonadora de las aminas, debida a una mayor sustitución de estas, producía un aumento de la velocidad de hidrolisis de los dos ligandos de cloruro ecuatorial, reduciendo la estabilidad hidrolítica del compuesto.

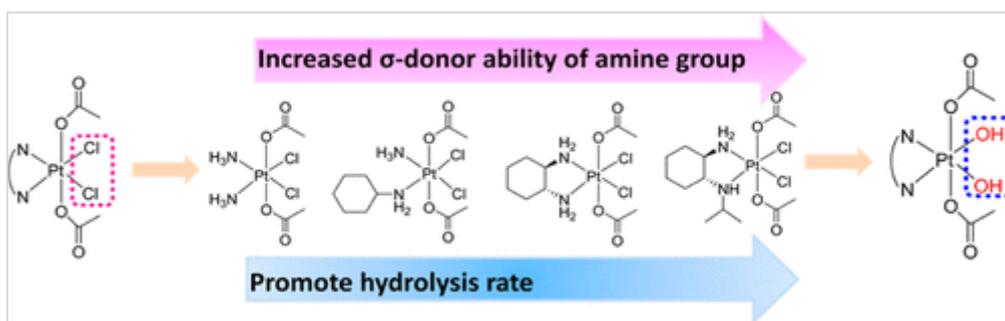


Figura 32. Hidrolisis de ligandos ecuatoriales de los complejos de platino (IV). (Fuente: [32])

Por último, en 2019, fueron reemplazando los ligandos ecuatoriales por ligandos OH en condiciones fisiológicas de un complejo de platino (IV) basado en el Oxaliplatino. El estudio de la hidrólisis se realizó en un tampón fosfato a diferentes pH a 37°C durante 24 horas. Se comprobó que el porcentaje de hidrólisis era mayor al aumentar el pH, tanto en los compuestos monohidroxilados como en los dihidroxilados.

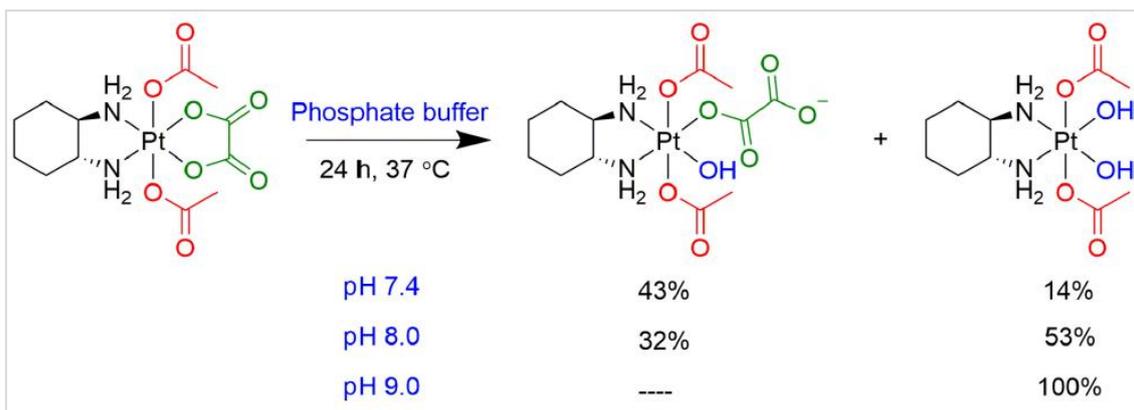


Figura 33. Hidrolisis de ligandos ecuatoriales de un profármaco de platino (IV) basado en el Oxaliplatino. (Fuente: [26])

Como conclusión, es crucial mantener la estabilidad hidrolítica de los profármacos de platino (IV), ya que, si sufren un proceso de hidrolisis, disminuirá su direccionamiento hacia el tumor y producirá la reducción temprana de los profármacos a complejos de platino (II) en un lugar inadecuado, pudiendo llegar a producir citotoxicidad. A modo de resumen:

- 1) Se debe evitar el uso de ligandos axiales con fuerte capacidad electroaceptora, como TFA y DCA.
- 2) Los complejos de platino IV basados en Carboplatino que en Cisplatino u Oxaliplatino con idénticos ligandos axiales pero diferentes ligandos ecuatoriales son más resistentes a la hidrolisis.
- 3) En los complejos de platino (IV) con ligandos ecuatoriales iguales, la presencia de un ligando OH axial favorece la estabilidad en comparación a halógenos o carboxilatos axiales.

4.3.4. Activación de los profármacos de platino (IV).

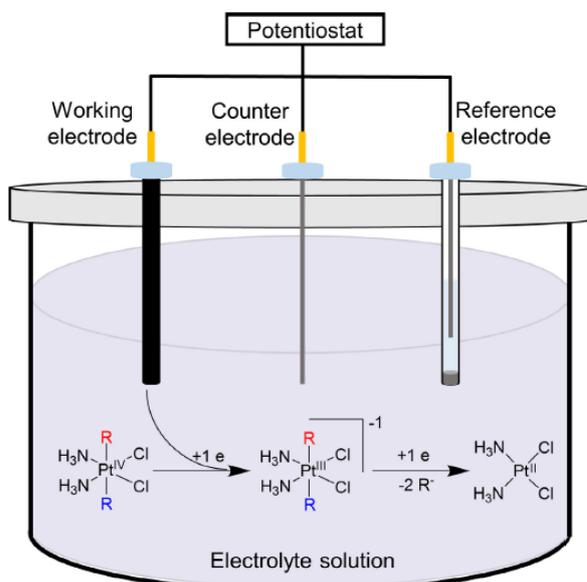
El proceso de activación es el conjunto de reacciones mediante el que el profármaco de platino (IV) inactivo es reducido a un complejo de platino (II) activo, que llevará a cabo la función antitumoral destruyendo las células cancerosas. Por lo tanto, el paso fundamental para provocar la activación del profármaco se basa en la reducción de éste.

Es posible que el profármaco sea inerte y por tanto no se pueda reducir o, por el contrario, se reduzca tan fácilmente que no consiga llegar al tumor, perdiéndose capacidad anticancerosa. Es decir, el objetivo es reducir el profármaco de platino (IV) a complejo de platino (II) en el lugar donde se encuentre el tumor para obtener una mayor velocidad y eficacia.

Así pues, para que el profármaco actúe de manera adecuada en el lugar correspondiente, debe mantenerse como tal en el torrente sanguíneo, y reducirse intracelularmente en las células cancerosas a un complejo de platino (II).

A continuación, se explica el proceso de activación por reducción incontrolada del profármaco de platino (IV):

✚ Reducción de los profármacos de platino (IV) a complejos de platino (II):



El proceso de reducción de un complejo de platino (IV) se realiza a partir de una transferencia de electrones desde los agentes reductores al centro de platino (IV) de manera escalonada e incontrolable. Por lo tanto, será necesaria la presencia de un agente reductor para poder llevar a cabo la formación del complejo de platino (II) activo.

Figura 34. Proceso de reducción de profármacos de platino (IV). (Fuente: [26])

En primer lugar, el complejo de platino (IV) acepta un electrón, formándose un intermedio de platino (III) junto con 6 ligandos coordinados. En una etapa posterior, acepta el segundo electrón, liberando los dos ligandos axiales (R) y se reduce a un complejo de platino (II). Aunque el complejo presenta 6 ligandos, solo los ligandos axiales juegan un papel importante en el proceso de reducción.

El agente reductor más abundante en las células del organismo es el glutatión (GSH). Éste actúa sobre los ligandos cloruro para formar intermedios con puentes cloruro para la posible transferencia de electrones. [33]

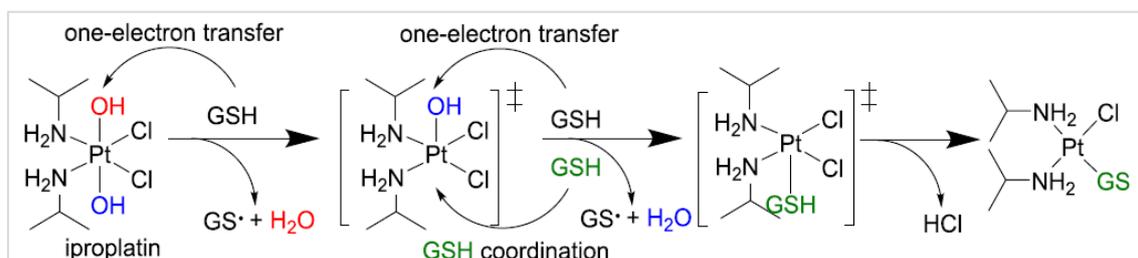


Figura 35. Reducción del iproplatino con GSH como agente reductor. (Fuente: [26])

Así pues, aunque algunos de los profármacos de platino (IV) son termodinámicamente estables, la presencia de ligandos OH u halógenos mejora y acelera el proceso de reducción. De modo que, el potencial de reducción depende principalmente de:

- Los agentes reductores
- Naturaleza de los complejos de platino (IV)

Por último, las tasas de reducción que han sido probadas en estudios con el glutatión (GSH) no refleja los perfiles reales de reducción dentro de las células cancerosas. Esto quiere decir que posiblemente el complejo de platino (II) resultante en los estudios con GSH no se asemeje completamente al que será producido de manera real en el organismo.

Como se ha mencionado anteriormente, la reducción suele ser incontrolable, lo cual supone un obstáculo añadido en los estudios in vivo, ya que resulta difícil predecir el perfil de reducción. Algunos estudios recientes reflejan la posibilidad de activar los profármacos de manera controlada, cuando cumplan ciertas condiciones:

- El profármaco sea resistente a la hidrólisis en condiciones fisiológicas.
- El profármaco sea resistente a reacciones de sustitución de ligandos en condiciones fisiológicas.
- Únicamente pueda ser reducido en presencia de un estímulo.
- Libere el compuesto de platino (II) deseado.
- No sea tóxico y pueda ser eliminado de manera eficaz por el organismo.

Actualmente se están investigando dos formas de obtener una activación de manera controlada: mediante catalizadores, o por medio de luz.

✚ Activación de manera controlada de los profármacos de platino (IV) mediante catalizadores:

Las células cancerosas requieren suplementos adicionales energéticos en comparación a las células normales, generando una mayor concentración de ROS (Especies reactivas de oxígeno) como productos secundarios del proceso de respiración. Por lo tanto, se diseñó y preparó un profármaco de platino (IV) resistente al glutatión, que únicamente se redujese en presencia de ROS. (Figura 36) Los resultados con el complejo de platino (II) formado muestran una mejora en la citotoxicidad, reduciéndose ésta hasta 45 veces en las células normales. [34]

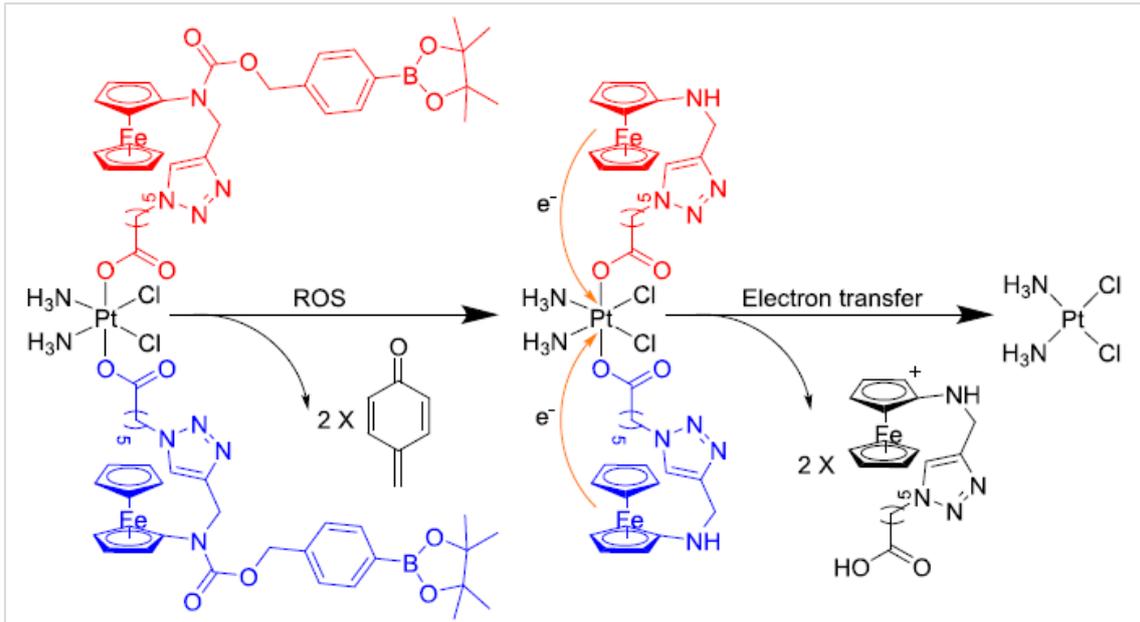


Figura 36. Activación del profármaco de platino (IV) a través de ROS. (Fuente: [26])

✚ Activación de manera controlada de los profármacos de platino (IV) mediante luz:

La intención es crear profármacos de platino (IV) fotoactivables y no tóxicos, es decir, estables en la oscuridad y que se reduzcan tras la irradiación con diferentes longitudes de onda, con lo que se conseguiría aumentar la capacidad de reducirse en el tumor y disminuir los efectos secundarios. (Figura 37)

Recientes estudios han demostrado que la riboflavina y otras flavinas como FMN o FAD son capaces de reducir rápidamente un profármaco de platino (IV) en presencia de agentes reductores bajo irradiación con rayos UVA (385 nm) o azul (460 nm), mientras esa misma reacción no se produce en la oscuridad, incluso tras una semana. [35]

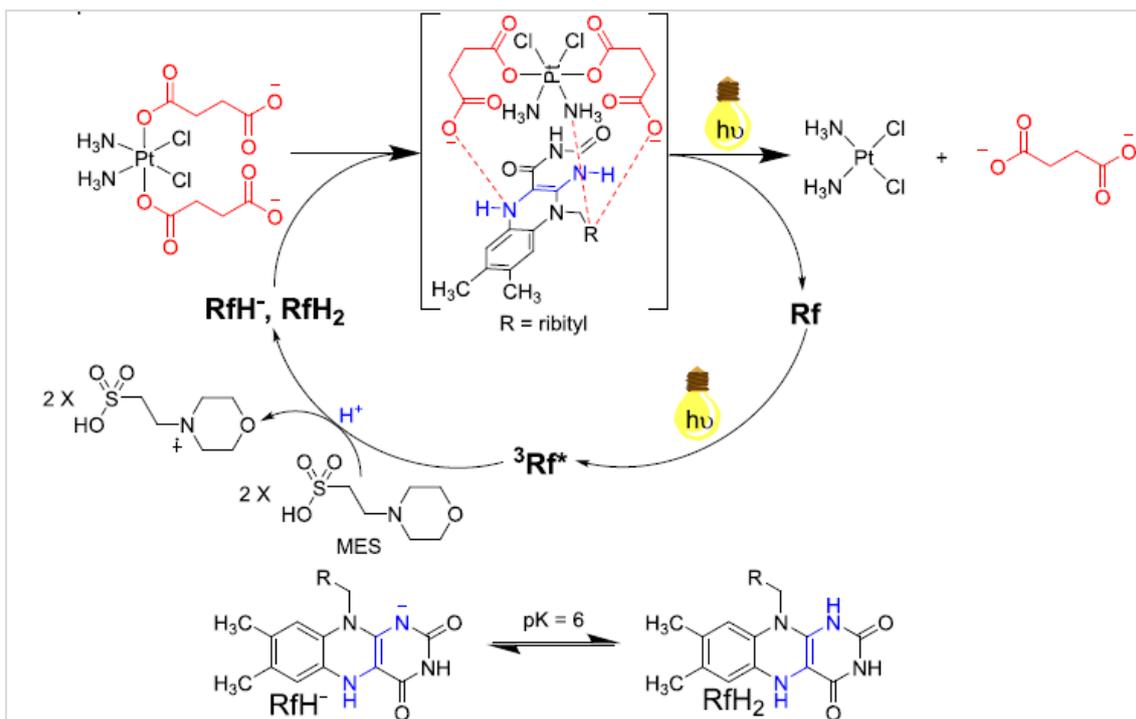


Figura 37. Mecanismo de fotoreducción a través de estructuras de Riboflavina (Rf) y otras flavinas. (Fuente: [26])



5. CONCLUSIÓN

Tras la elaboración de esta revisión bibliográfica se han podido determinar, de acuerdo con los objetivos establecidos, las siguientes conclusiones:

- ✚ Los fármacos antitumorales, entre los que se encuentran los actuales complejos de platino (II) como el Cisplatino, presentan problemas de citotoxicidad general.
- ✚ Los complejos de platino (IV) presentan una estructura y características completamente diferentes a los complejos de platino (II).
- ✚ Los profármacos de platino (IV) son una alternativa prometedora a los fármacos actuales, que disminuyen el problema anterior.
- ✚ Es posible modular las propiedades de estos profármacos modificando los ligandos que acompañan al átomo de platino central, especialmente los ligandos axiales. En concreto, es posible mejorar su resistencia a la hidrólisis.
- ✚ La activación de los profármacos puede producirse de forma incontrolada, pero también es posible controlarla mediante catalizadores más frecuentes en las células tumorales por su mayor tasa de actividad, como las especies ROS, o fotosensibilización, lo que puede ayudar a dirigirlos a las células cancerosas con mayor precisión.
- ✚ Ciertos fármacos desarrollados a partir de complejos de platino han sido suspendidos por los efectos secundarios producidos. Sin embargo, otros como el Satraplatino parecen estar obteniendo resultados muy prometedores.

A la vista de los resultados mostrados en el trabajo, resulta evidente que el campo de investigación de nuevos fármacos contra el cáncer va cobrando importancia a medida que esta enfermedad va aumentando su incidencia. Por ello, es necesario conocer sobre este tema y mantenernos informados de todos los avances que puedan ir apareciendo de cara al futuro.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Punte J, Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Sociedad Española De Oncología Médica(SEOM). 2017 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. INE. Las cifras del cáncer en el mundo 2020 [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2022 [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. NCI. Quimioterapia para tratar el cancer. Trat para el cancer [Internet]. 2015 [cited 2022 May 16];1–5. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia#1>
4. Benedi J, Gómez MA. Fármacos antineoplásicos (I). 2006;20(I). Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084621>
5. Weeks ME. The discovery of the elements. VIII. The platinum metals. J Chem Educ [Internet]. 1932 Jun 1;9(6):1017. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed009p1017>
6. García Orozco I, Morales Juárez J. La interesante historia del cisplatino anticancerígeno. UNIVERSITARIA. 2020;3(21):22–3.
7. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs (2003 : Geneva Switzerland), World Health Organization. Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS : 13a lista, abril 2003 [Internet]. 2003 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70657>
8. Martinho N, Santos TCB, Florindo HF, Silva LC. Cisplatin-Membrane Interactions and Their Influence on Platinum Complexes Activity and Toxicity. Front Physiol [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2022 May 16];9:1898. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336831/>
9. PubChem. Cisplatin | Cl₂H₆N₂Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5702198>
10. Ficha Técnica del Cisplatino. Dec [cited 2022 May 16]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
11. PubChem Database. Carboplatin C₆H₁₂N₂O₄Pt - PubChem [Internet]. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. 2019 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/426756>
12. Ficha técnica del Carboplatino. Jun [cited 2022 May 16]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
13. Aqupla | C₂H₁₀N₂O₃Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6917890>
14. Eptaplatin | C₁₁H₁₈N₂O₆Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46781483>

15. PubChem. Oxaliplatin | C₈H₁₄N₂O₄Pt - PubChem [Internet]. 2018 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9887053>
16. Ficha Técnica del Oxaliplatino. Dec [cited 2022 May 16]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81823/FT_81823.html
17. trans-Lobaplatin | C₉H₁₈N₂O₃Pt+2 - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/74257205>
18. CID 6918325 | C₆H₁₀Cl₂N₂Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918325>
19. Medrano M de los A. Estudio y diseño de complejos antitumorales de Pt(II) y Pt(IV), usando nuevas estrategias para conseguir una mayor actividad y especificidad. 2015;(li):1–230.
20. X.Wang, S.Zhang ZG. Chapter Five - Rational design of anticancer platinum(IV) prodrugs. PD Sadler, R van Eldik (Eds), Adv Inorg Chem Acad Press. 2020;149–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2019.10.009>
21. Tetrachloro(cyclohexane-1,2-diamine-kappa(2)N,N')platinum | C₆H₁₄Cl₄N₂Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13920603>
22. Iproplatin | C₆H₂₂Cl₂N₂O₂Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44214>
23. Oxoplatinum | Cl₂H₈N₂O₂Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123714>
24. Satraplatin | C₁₀H₂₄Cl₂N₂O₄Pt - PubChem [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6918220>
25. Profármaco. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/profarmaco>
26. Xu Z, Wang Z, Deng Z, Zhu G. Recent advances in the synthesis, stability, and activation of platinum(IV) anticancer prodrugs. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2021 Sep;442. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854521002654>
27. Johnstone TC, Suntharalingam K, Lippard SJ. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem Rev*. 2016;116(5):3436–86. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>
28. Z.Xu, C.Li, Z.tong, L.Ma, MK Tse GZ. Halogenated Pt(IV) Complexes from N-Halosuccinimide Oxidation of Pt(II) Antitumor Drugs: Synthesis, Mechanistic Investigation, and Cytotoxicity. *Eur J Inorg Chem*. 2017;1706–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejic.201601130>
29. Hidrólisis y estabilidad hidrolítica [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available

from: <https://noria.mx/lublearn/hidrolisis-y-estabilidad-hidrolitica/>

30. Dhar S, Lippard SJ. Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Dec 19 [cited 2022 May 17];106(52):22199–204. Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/
31. Wexselblatt E, Raveendran R, Salameh S, Friedman-Ezra A, Yavin E, Gibson D. On the Stability of Pt(IV) Pro-Drugs with Haloacetato Ligands in the Axial Positions. *Chem – A Eur J* [Internet]. 2015 Feb 9 [cited 2022 May 17];21(7):3108–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/chem.201405467>
32. Zhao J, Xu Z, Lin J, Gou S. Exploring the Hydrolytic Behavior of the Platinum(IV) Complexes with Axial Acetato Ligands. *Inorg Chem* [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2022 May 17];56(16):9851–9. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.inorgchem.7b01355>
33. Volckova E, Weaver E, Bose RN. Insight into the reactive form of the anticancer agent iproplatin. *Eur J Med Chem*. 2008 May 1;43(5):1081–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.06.019>
34. Peiró Cadahía J, Previtali V, Troelsen NS, Clausen MH. Prodrug strategies for targeted therapy triggered by reactive oxygen species. *Medchemcomm* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2022 May 17];10(9):1531–49. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/md/c9md00169g>
35. Alonso-de Castro S, Cortajarena AL, López-Gallego F, Salassa L. Bioorthogonal Catalytic Activation of Platinum and Ruthenium Anticancer Complexes by FAD and Flavoproteins. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 2018 Mar 12 [cited 2022 May 17];57(12):3143–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201800288>