

Compuestos de oro en Medicina-Crisoterapia

Antonio Laguna, María Concepción Gimeno

*Departamento de Química Inorgánica. Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón.
Universidad de Zaragoza - C.S.I.C. 50009 Zaragoza*

INTRODUCCION

La Química Bioinorgánica es un área que se está desarrollando muy rápidamente, como consecuencia, principalmente, de sus potenciales aplicaciones en el campo de la medicina, tanto en lo que se refiere al conocimiento y tratamiento de enfermedades, como en el diseño de nuevos agentes terapéuticos o de diagnóstico. Durante los últimos años, existe un interés creciente centrado, no sólo en los 24 elementos que son esenciales para la vida del hombre, sino también en aquellos otros que no son esenciales o que, incluso, pueden ser radioactivos. La Química Inorgánica ofrece ya, en estos momentos, posibilidades reales a la industria farmacéutica con el descubrimiento de nuevos y eficaces medicamentos que pueden actuar a través de nuevos mecanismos de acción, distintos a los de muchos de los compuestos orgánicos que se utilizan actualmente.

Un buen número de los elementos químicos inorgánicos desempeñan un papel importante en los procesos biológicos o biomédicos:

a) Algunos de ellos (por ejemplo: hierro, cobre, cinc, selenio) son elementos esenciales y deben estar presentes en la dieta alimentaria. Forman parte de algunas proteínas o de las metaloenzimas, o sencillamente juegan un papel directo o indirecto en la biotransformación de determinados compuestos orgánicos.

b) Otros se utilizan como elementos de diagnóstico. Así, por ejemplo, la Resonancia Magnética de Imagen es una herramienta muy utilizada en la actuali-

dad en el diagnóstico clínico. Permite detectar determinadas enfermedades a partir de las diferencias que se observan en las resonancias de protón, entre los tejidos sanos o anormales, mediante la administración externa de agentes paramagnéticos de contraste. La mayor parte de estos compuestos contienen iones gadolinio (III), manganeso (II) o hierro(III).

c) Algunos isótopos radioactivos tienen también interés clínico y compuestos de los mismos se utilizan en el diagnóstico de determinados problemas o enfermedades, así como con fines terapéuticos. Tienen aplicación no solo aquellos radionucléidos que son emisores γ y de alta intensidad, como el ^{99}Tc , sino también los emisores de radiación β , como por ejemplo ^{89}Sr ó ^{186}Re . Así, algunos compuestos de tecnecio se utilizan para conocer el alcance de contusiones cerebrales, ya que pueden ser absorbidos y retenidos por el cerebro. Otros compuestos se utilizan directamente como agentes terapéuticos, como diversos fosfonatos de renio, en el tratamiento de metástasis de cánceres óseos.

d) Finalmente, compuestos de otros elementos, como litio, platino, oro o bismuto, tienen importantes aplicaciones como agentes terapéuticos en el tratamiento de determinadas enfermedades. Así, la utilización de compuestos de platino en el tratamiento de determinados tipos de cáncer es uno de los ejemplos mejor conocidos.



Antonio Laguna



María Concepción Gimeno

La administración de sustancias químicas en el tratamiento de las enfermedades se conoce como Quimioterapia. Esta rama de la Bioquímica pretende, no sólo la curación de la enfermedad, sino que busca el conocimiento del proceso global. En este sentido, es importante conocer la estructura química del fármaco, así como su mecanismo de acción, con objeto de poder diseñar otros compuestos análogos y más eficaces. Nos centraremos a partir de ahora en la aplicación de compuestos de oro, que aunque tienen una larga historia, se utilizan en la actualidad en el tratamiento de la artritis reumática, y más recientemente, se ha encontrado que pueden ser eficaces en el tratamiento contra el cáncer. La utilización de fármacos que contienen oro se conoce con el nombre de Crisoterapia (del griego *chrysos* = oro).

HISTORIA

Como consecuencia de sus propiedades especiales, no es sorprendente que el oro haya atraído la atención de los practicantes de la medicina desde los

En la actualidad, parece claro que la crisoterapia es beneficiosa, aunque puede tener, dependiendo de la tolerancia del paciente, algunos efectos secundarios. Por ejemplo, puede provocar irritación de piel, diarrea e inflamación de los riñones.

Es probable que por esta razón, su utilización está siendo relegada hasta que se hayan probado otros métodos, a pesar de que es uno de los pocos tratamientos que parece ser capaz de provocar una remisión de la enfermedad, más que simplemente una detención de su progreso.

primeros tiempos de la prehistoria. Las aplicaciones más antiguas documentadas se remontan a la China del año 2500 a. C. La mayor parte de las civilizaciones han atribuido a este metal propiedades mágicas y curativas, de manera que se ha utilizado, en forma de amuletos o medallones, para ahuyentar los espíritus malignos de las enfermedades. En muchos casos, se administraban pócimas que contenían polvo de oro a los pacientes enfermos. No faltaron tampoco aplicaciones más concretas, aunque de poca importancia, que se extienden hasta la Edad Media. Así, Plinio, en el siglo primero a. C., describe su uso para curar verrugas. No obstante, todos estos remedios se basaban en la utilización del oro en su forma metálica, ya que durante todo este periodo la química de este elemento no había sido desarrollada y era desconocida. Obviamente el oro metálico no puede producir ningún efecto físico sobre el paciente ya que es totalmente inerte frente a los sistemas biológicos, a diferencia de lo que ocurre con sus homólogos cobre (que puede ser absorbido a través de la piel) o plata (que actúa contra las bacterias).

Después de que los alquimistas aprendieran a utilizar el agua regia para disolver el oro (a partir del año 1300), aparecen numerosas recetas que contienen oro coloidal o compuestos de este elemento, además de otros muchos componentes (especies, hierbas, limón). Entre ellas se encuentran los elixires conocidos como *Goldwasser* (agua de oro) o *Aurum potabile*. En el siglo XVII Nicholas Culpepper comercializa uno

de estos preparados para el tratamiento de los achaques producidos por el descenso del espíritu vital, como la melancolía o la debilidad. Más tarde, en el siglo XIX, una mezcla de cloruro de oro y cloruro sódico, $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$ o *muriato de oro y soda*, se utiliza primero en el tratamiento de la sífilis y, posteriormente, para curar el alcoholismo crónico. No está claro, sin embargo, que el posible éxito de estos preparados se deba a la presencia de oro o de alguno de los otros componentes que suelen acompañar a estos preparados.

El uso de los compuestos de oro en la moderna medicina se inicia con el descubrimiento, por el bacteriólogo alemán Robert Koch en 1890, de que el cianuro de oro, $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$, tiene propiedades bacteriostáticas contra el bacilo de la tuberculosis. Como consecuen-

cia de ello, a principios del siglo XX se inicia el tratamiento de la tuberculosis con compuestos de oro. La creencia de que la artritis reumática era provocada por el bacilo de la tuberculosis condujo también a la utilización de la terapia de oro en el tratamiento de esta enfermedad. Esta terapia pronto se mostró ineficaz en el tratamiento de la tuberculosis, pero se pudo comprobar que era efectiva contra la artritis reumática. Los primeros compuestos de oro (1) que se utilizaron con este propósito, fueron tiolato derivados. De ellos, todavía se usan en Estados Unidos el tiomalato de oro y sodio que se comercializa con el nombre de Miocrisina (Figura 1, 1), y tioglucosa de oro, o Solganol (2). En Europa se usan también el tiopropanolsulfonato de oro y sodio (3) y tiosulfonato de oro y sodio (4). En 1985 se introdujo un

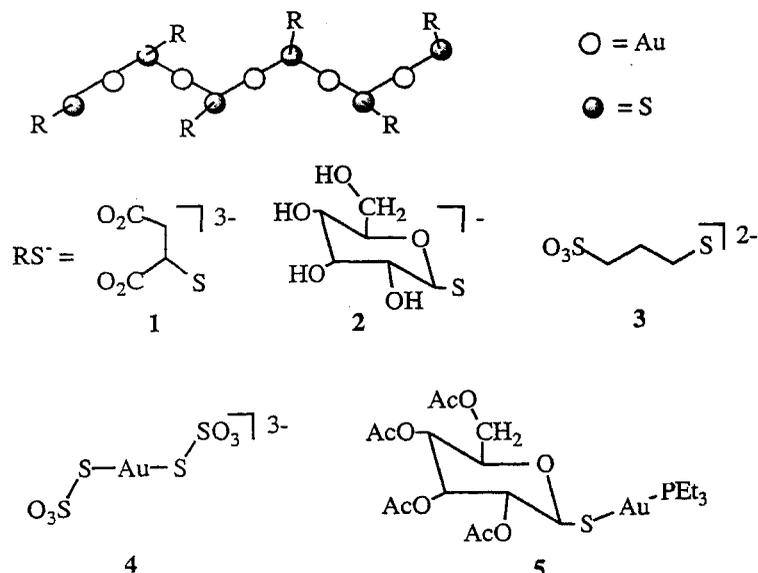


Figura 1: Compuestos con propiedades antiartríticas.

Los compuestos de oro que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad aparecen recogidos en la Figura 1. Son derivados en los que el oro se encuentra en el estado de oxidación I y contienen ligandos tiolato que permiten estabilizar el complejo, pero que al mismo tiempo, son lo suficientemente lábiles como para permitir las reacciones de intercambio con los ligandos biológicos.

nuevo compuesto que es el Auranofin [(AtgS)Au(PEt₃) (5)] que se puede suministrar al paciente por vía oral.

En la actualidad, parece claro que la crisoterapia es beneficiosa, aunque puede tener, dependiendo de la tolerancia del paciente, algunos efectos secundarios. Por ejemplo, puede provocar irritación de piel, diarrea e inflamación de los riñones. Es probable que por esta razón, su utilización esta siendo relegada hasta que se hayan probado otros métodos, a pesar de que es uno de los pocos tratamientos que parece ser capaz de provocar una remisión de la enfermedad, más que simplemente una detención de su progreso.

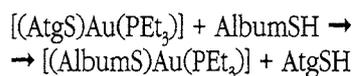
El éxito obtenido en la utilización de compuestos de platino en el tratamiento del cáncer ha estimulado el estudio de compuestos de oro con tal fin. Algunos derivados como el Auranofin (5) o complejos con difosfinas, como [ClAuPPh₂(CH₃)₂PPh₂AuCl], se han mostrado útiles in vitro, aunque no son tan eficaces in vivo, o se ha comprobado que pueden producir lesiones en el corazón de conejos o perros.

ARTRITIS REUMÁTICA

La artritis reumática es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación y progresiva erosión de las articulaciones y provoca deformaciones que pueden culminar en la inmovilidad de las mismas. Es consecuencia de un mal funcionamiento del sistema inmunológico que conduce a un anormal crecimiento de las células sinoviales y a la infiltración en la articulación de células del sistema inmunológico, así como de la proteína inmunoglobulina. Al mismo tiempo, se generan una serie de productos químicos que contribuyen al deterioro de los tejidos.

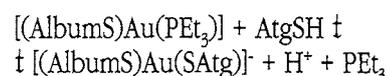
Los compuestos de oro que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad aparecen recogidos en la Figura 1. Son derivados en los que el oro se encuentra en el estado de oxidación I y contienen ligandos tiolato que permiten estabilizar el complejo, pero que al mismo tiempo, son lo suficientemente lábiles como para permitir las reacciones de intercambio con los ligandos biológicos. La mayor parte de estos compuestos se administran por inyección intramuscular. Únicamente *Auranofin* (5) se administra por vía oral, lo que tiene la ventaja de que es posible administrar dosis diarias mas bajas. El uso de este tipo de compuestos, sin embargo, no esta exento de debate, ya que se trata de fármacos que actúan lentamente y las respuestas no se ven hasta después de unos tres meses de haber iniciado el tratamiento.

No se conoce el mecanismo de acción de estos compuestos de oro, en parte, debido a la falta de entendimiento de la propia enfermedad. Sin embargo, la gran afinidad que tienen los complejos de oro (I) para coordinarse a ligandos S-dadores, sugiere que la primera etapa será el desplazamiento del ligando tiolato (AtgS) del derivado de oro y formación de un nuevo complejo con una proteína que contenga átomos de azufre o grupos SH, como la albúmina (AlbumSH). La albúmina se encargará del transporte de oro a través del suero sanguíneo, durante la terapia. Así, un posible proceso a partir de Auranofin es el que se recoge a continuación.



La acetiltioglucoza (AtgSH) liberada del Auranofin, puede desplazar parte

de la fosfina que será oxidada por el organismo a OPEt₃.



La importancia de estas reacciones de intercambio se comprueba al utilizar ligandos marcados isotópicamente y se pone también de manifiesto en el hecho de que los tres componentes del compuesto de oro experimentan un metabolismo diferente. La fosfina y los derivados de azufre se excretan al cabo de unas 8 a 16 horas, mientras que la vida media para la excreción del oro es de unos 20 días. Las reacciones de sustitución son muy rápidas y al cabo de unos 20 minutos, el oro se encuentra en el suero unido a proteínas, mientras que la fosfina se encuentra distribuida entre las proteínas del suero, células rojas y como OPEt₃, en una proporción aproximada 1:2:2, respectivamente. Parece también bastante probable que equilibrios como los anteriores, entre proteínas y otras especies con grupos tiol, deben ser los responsables de la entrada de oro o de [AuPEt₃] a las células, como se esquematiza en la Figura 2.

Existen distintas hipótesis para explicar el mecanismo bioquímico de acción de los compuestos de oro en las zonas inflamadas. Una de ellas propone que la coordinación de oro a los grupos tiol es capaz de inhibir la acción de las enzimas que provocan la degradación en la zona dañada. Existe también evidencia de que los compuestos de oro son capaces de inhibir la producción de especies oxigenadas activadas, como superóxidos o radicales hidroxilo, que se producen en los procesos inflamatorios. Para explicar esta observación, se propone que la interacción entre los compuestos de oro y el sistema inmunológico

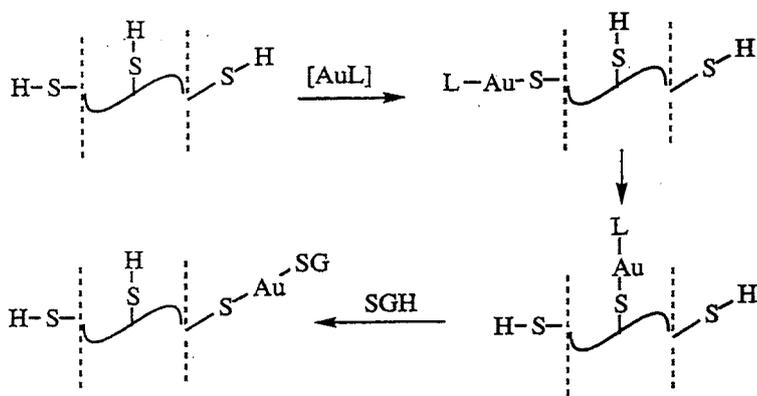


Figura 2: Posible mecanismo de transporte de oro a través de la membrana celular. (L = SR o PEt₃, GSH = glutatona).

gico conduce a la formación de $[\text{Au}(\text{CN})_2]$, generado al estimular leucocitos polimorfonucleares. La acción de la mieloperoxidasa sobre tiocianato (SCN^-) conduce a la formación de cianuro que rápidamente reacciona con los compuestos de oro para dar $[\text{Au}(\text{CN})_2]$. Parece que la formación de $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ puede ser un proceso metabólico importante en las articulaciones inflamadas de los pacientes. En esta forma el oro es fácilmente absorbido por las células y puede limitar la producción de especies altamente reactivas.

De hecho, la presencia de $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ como metabolito, en el tratamiento con crisoterapia, está claramente demostrada. En este sentido, es interesante señalar que en los fumadores que se han sometido a tratamiento con compuestos de oro, la concentración de $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ es mayor. Uno de los productos presentes en el humo de tabaco inhalado es HCN (en una proporción superior a 1700 ppm) que es absorbido

a través de los pulmones. Como consecuencia de la gran afinidad del cianuro por oro(I), fácilmente se forma $[\text{Au}(\text{CN})_2]$. Este compuesto está presente en la orina y en la sangre de los pacientes sometidos a este tratamiento, independientemente de sus hábitos como fumadores, aunque la concentración es algo mayor en estos últimos. $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ puede interactuar con la albúmina, de manera que, de nuevo, es ésta la encargada de transportar este compuesto de oro a través del suero sanguíneo desde las articulaciones inflamadas hasta los riñones. Se excreta como $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ a través de la orina.

CANCER

La potencial actividad antitumoral de los compuestos de oro se ha demostrado en un importante número de modelos experimentales, pero, por ahora, ninguno de ellos se está utilizando clínicamente. El interés manifestado du-

rante los últimos años por los compuestos de oro, ha estado motivado fundamentalmente por dos motivos: a) la semejanza de comportamiento químico entre platino y oro, tras el descubrimiento de la destacada actividad antitumoral del cisplatino, $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ y b) la amplia química de coordinación de oro(I) y oro(III) que ha permitido preparar complejos con ligandos de contrastada actividad antitumoral.

El descubrimiento de que el Auranofin (5) era activo frente a las células HeLa o frente a la leucemia P388 in vivo, ha motivado la investigación de otros derivados análogos al Auranofin o de otros derivados de oro con fosfinas. Al parecer, el mecanismo de acción de Auranofin es similar al de cisplatino y consiste en la inhibición de la síntesis del DNA. El derivado dinuclear $[(\text{AuCl})_2\text{dppe}]$ (6) o el mononuclear $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ (7) [dppe = bis(difenilfosfino)etano] muestran también una gran actividad y han sido ampliamente estudiados in vivo, aunque desgraciadamente muestran cierta toxicidad cardiovascular que ha impedido su utilización clínica. En estos casos se ha propuesto que el complejo de oro favorece la formación de entrecruzamientos en la proteína del DNA. Se está investigando también con éxito en la utilización de complejos de oro que ya contienen algún ligando de conocida capacidad antitumoral, como por ejemplo, derivados de 5-fluorouracilo, 6-mercaptipurina o difosfinoferroceno (como el clorocomplejo 8 de la Figura 3).

Generalmente los complejos de oro (III) se reducen en el organismo a oro

Desde los primeros trabajos de Robert Koch se pudo demostrar que los complejos de oro son activos contra el bacilo de la tuberculosis y, posteriormente, entre los años 1930 y 1940, se confirmó que una variedad de compuestos de oro son activos frente a un amplio espectro de microorganismos. Sin embargo, muy pocos estudios se han realizado con posterioridad, aunque, recientemente, se está despertando de nuevo el interés por la crisoterapia en el tratamiento de otras enfermedades distintas de la artritis reumática o el cáncer.

(D) por acción de las tiol-proteínas. Sin embargo, algunos compuestos de oro (III) parecen ser suficientemente estables en un organismo vivo; este es el caso, por ejemplo, de los derivados de dimetilaminometilfenilo (damp), como el recogido en la Figura 3 (9) (X = Cl, acetato, malonato...) que muestran una amplia actividad antitumoral. Los dos grupos X se encuentran en posición cis, como en el cisplatino, pero su mecanismo de acción parece ser diferente y se piensa en ellos como posibles sustitutos del cisplatino, en el tratamiento de aquellos tumores que se han mostrado resistentes a este fármaco.

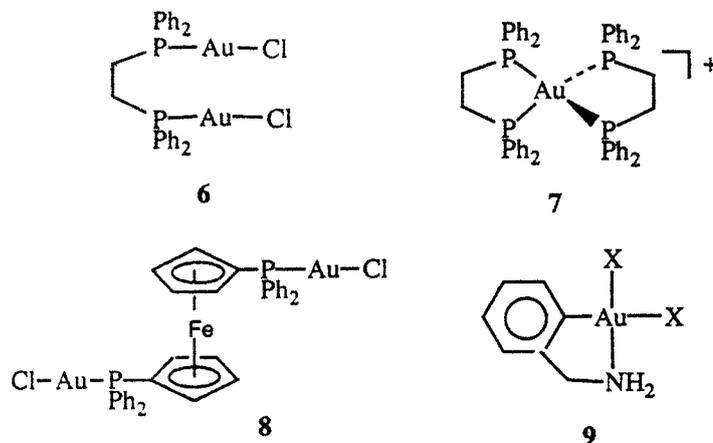


Figura 3: Compuestos con propiedades antitumorales.

OTRAS APLICACIONES

Desde los primeros trabajos de Robert Koch se pudo demostrar que los complejos de oro son activos contra el bacilo de la tuberculosis y posteriormente, entre los años 1930 y 1940, se confirmó que una variedad de compuestos de oro son activos frente a un amplio espectro de microorganismos. Sin embargo, muy pocos estudios se han realizado con posterioridad, aunque, recientemente, se está despertando de nuevo el interés por la crisoterapia en el tratamiento de otras enfermedades distintas de la artritis reumática o el cáncer. Así, por ejemplo, de estudios clínicos que se vienen desarrollando en Japón se sugiere que algunos compuestos de oro, en particular la tioglucosa de oro (2), son eficaces en el tratamiento del asma bronquial. Un buen número de pacientes mejoró con este tratamiento, aunque como en el tratamiento de la artritis reumática, algunos pacientes muestran efectos secundarios. Algunos de ellos pueden continuar des-

pués de una corta interrupción de la terapia, pero otros deben abandonar el tratamiento.

Existe también alguna evidencia que sugiere que algunos compuestos de oro pueden tener actividad antivirica, por ejemplo, contra el virus de inmunodeficiencia humano (VIH). En este sentido, el interés por la crisoterapia para el tratamiento del SIDA ha surgido recientemente, al comprobar que algunos pacientes que no toleraban los medicamentos convencionales para el tratamiento del SIDA, pero a los que se les suministraba Auranofin para el tratamiento de la artritis, experimentaban cierta mejoría. Los estudios realizados hasta la fecha, indican que tiomalatos de oro, como los recogidos en la Figura 1, $[\text{Au}(\text{CN})_2]$ ó $[\text{AuCl}_2]$, pueden inhibir la infección por el virus VIH-1. Al parecer, los compuestos de oro son capaces de inhibir la fusión del virus con la célula, al modificar la cisteína que parece ser esencial en el proceso de entrada del virus a la célula.

CONCLUSION

El oro se ha utilizado con fines médicos desde las primeras civilizaciones, pero la crisoterapia no adquiere importancia hasta el siglo XX, en particular, en el tratamiento de enfermedades reumáticas. En estos momentos, la aplicación médica más importante de los compuestos de oro, es el tratamiento de la artritis reumática, pero su mecanismo de acción es todavía poco conocido. Se está realizando un importante esfuerzo investigador en la búsqueda de nuevas aplicaciones terapéuticas, por ejemplo en el tratamiento del cáncer, en el que se están encontrando resultados esperanzadores, o como agente antiinfeccioso, con posible actividad contra el virus del SIDA. El mejor conocimiento del mecanismo bioquímico de los compuestos de oro contribuirá al desarrollo de nuevas aplicaciones médicas de los compuestos de oro.

AQ

REFERENCIAS

- S.P. Fricker. Medicinal chemistry of gold compounds, en *The chemistry of organic derivatives of gold and silver* (S. Patai, Z. Rappoport, Eds). John Wiley & Sons, Chichester, 1999, 641-659.
- C.F. Shaw III. The biochemistry of gold, en *Gold, progress in chemistry, biochemistry and technology* (H. Schmidbaur, Ed.). John Wiley & Sons, Chichester, 1999, 259-308.
- C.F. Shaw III. Gold complexes with anti-arthritis, anti-tumour and anti-HIV activity, en *Uses of inorganic chemistry in medicine* (N.P. Farrell, Ed.). Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, 26-57.
- C.F. Shaw III. *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2589-2600.
- Z. Guo, P.J. Sadler. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 1512-1531.
- R.V. Parish. *Interdiscipl. Sci. Rev.*, 1992, 17, 221-228.