

# Compuestos de oro en medicina

Trabajo fin de grado

**Curso 2021-2022**

Autor: Alba Tejera Torres

Tutor: Dra. Rita Hernández Molina



# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen</b>  | <b>2</b>  |
| <b>Abstract</b>   | <b>2</b>  |
| <b>1.Objetivos y Metodología</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2.Introducción</b>   | <b>2</b>  |
| <b>3.Oro a lo largo de la historia</b>  | <b>3</b>  |
| 3.1 Antigua China, Egipto y la época romana   | 3         |
| 3.2 Edad moderna (XVI-XVIII)  | 4         |
| 3.3 Siglo XIX   | 4         |
| 3.4 Siglo XX  | 4         |
| <b>4.Aplicación de compuestos de oro</b>  | <b>5</b>  |
| <u>4.1 Tuberculosis</u>   | 5         |
| <u>4.2 Artritis reumatoide</u>  | 5         |
| 4.2.1 Aurotiosulfato de sodio   | 6         |
| 4.2.2 Alquifosfinas de Au(I)  | 6         |
| 4.2.2.1 Aurotiomalato de sodio  | 7         |
| 4.2.2.2 Aurotioglucosa  | 7         |
| 4.2.2.3 Auranofina  | 8         |
| 4.2.3 Dicianoaurato de sodio Na[Au(CN) <sub>2</sub> ]   | 8         |
| 4.2.4 El tiosulfato de oro y de sodio Cristalizado (Na <sub>3</sub> Au(S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) | 9         |
| <u>4.3 Cáncer</u>   | 9         |
| 4.3.1. Estudios   | 10        |
| 4.3.1.1 María Gil Moles   | 10        |
| 4.3.1.2 Conjugación de compuesto de oro con tioles biológicamente activos   | 10        |
| 4.3.1.3 Marta Redrado   | 11        |
| 4.3.1.4 Tinta de oro  | 11        |
| <u>4.4 SIDA</u>   | 11        |
| <u>4.5 Enfermedades parasitarias</u>  | 12        |
| 4.5.1 Malaria   | 12        |
| 4.5.2 Enfermedad de Chagas y leishmaniasis  | 12        |
| <u>4.6. Nanoestructuras de oro</u>  | 12        |
| 4.6.1 Diagnóstico de imagen   | 13        |
| 4.6.2. Liberación de fármacos   | 14        |
| 4.6.3. Transporte de fármacos   | 14        |
| 4.6.4 Terapia genética  | 14        |
| <b>5. Conclusión</b>  | <b>15</b> |
| <b>6. Bibliografía</b>  | <b>16</b> |



## Resumen

El oro ha sido estudiado con fines terapéuticos a lo largo de la historia, ya que ha demostrado eficacia en numerosas dolencias. Su uso se extiende desde enfermedades inflamatorias hasta su utilización como transportador de otros compuestos terapéuticos.

En este trabajo haremos un breve repaso de sus primeras utilizaciones en investigación. Además indagaremos en los distintos compuestos con oro utilizados en la medicina actual y sus posibles aplicaciones futuras.

**Palabras clave:** oro, compuesto de oro, Crisoterapia, auroterapia, nanoestructura de oro

## Abstract

Gold has been studied for therapeutic purposes throughout history, as it has shown efficacy in numerous ailments. Its use ranges from inflammatory diseases to its use as a carrier for other therapeutic compounds.

In this work we will make a brief review of its first use and research. We will investigate the different compounds with gold used in current medicine and their possible future applications.

**Keywords:** gold, gold compound, Chrysotherapy, aurotherapy, gold nanostructure

## 1. Objetivos y Metodología

Revisión bibliográfica del uso del oro en la medicina a lo largo de la historia, actualidad y futuras aplicaciones. Estudio de los distintos fármacos con base de oro utilizados en distintas enfermedades.

La metodología seguida ha sido la búsqueda de información en distintas bases de datos, libros, Punto Q, bot plus, revistas científicas y trabajos de investigación.



## 2. Introducción

El oro es un metal maleable, pesado y brillante con alto punto de fusión. Además es buen conductor de calor y electricidad. En su forma elemental no suele reaccionar con otros productos químicos. Sus características químicas permiten que se pueda manipular su tamaño, forma, composición y conjugarlo con moléculas, grupos funcionales y/o agentes terapéuticos.

Su uso más extendido ha sido en la joyería, la industria, la electrónica y la cosmética. La utilización de oro en el área de la salud se denomina Crisoterapia o auroterapia. Puede presentar varios estados de oxidación, siendo los estados I y III los únicos estables en un medio acuoso, característica idónea para el desarrollo de fármacos. Los complejos de oro(I) presentan ciertas ventajas frente a los de oro(III), ya que son más estables desde un punto de vista termodinámico y además son menos susceptibles de ser reducidos a oro metálico[30].

Su aplicación más conocida ha sido en la artritis reumatoide y a partir de esta se han desarrollado múltiples usos. Sin embargo debido a sus efectos indeseables como la administración dolorosa por vía parenteral o sus posibles efectos adversos en los sistemas hematopoyético, renal, respiratorio, gastrointestinal y hepático, han dado lugar a su retirada del mercado actual. Además de la mejor eficacia de otros fármacos. Un ejemplo sería la comparación de las sales de oro con respecto al metotrexato en la artritis reumatoide, la eficacia de ambos es similar pero los efectos adversos de las sales de oro son superiores [16].

En este TFG explicaremos las características que hacen a los de los compuestos de oro eficaces para uso terapéutico. Abordaremos cómo fue su desarrollo en la historia, uso actual y aplicaciones futuras. Llegando a la artritis reumatoide, siendo esta aplicación el desencadenante del auge de la crisoterapia. Ya que los compuestos utilizados se han estudiado en el tratamiento del cáncer, su eficacia en enfermedades parasitarias y en el VIH.

Otra área de experimentación son las nanoestructuras que podrían tener buenas aplicaciones futuras en el campo del diagnóstico, liberación controlada y transporte de otros compuestos. Con posible aplicación en terapia genética.



## 3. Oro a lo largo de la historia

### 3.1 Antigua China, Egipto y la época romana

Se utilizaba el oro coloidal con fines terapéuticos y decorativos. Se preparaba usando sales de oro y todo tipo de sustancias orgánicas, incluyendo la orina como agente reductor [3].

En el antiguo Egipto se describió su uso en el papiro de Ebers y unos siglos después, en los escritos de Hipócrates [13]. En su forma elemental fue empleado por miles de años para el tratamiento del prurito palmar, sin efecto real [12].

En el siglo primero a. C. se usó para tratar verrugas, pero fue ineficaz ya que se utilizaba en su forma metálica, sin efecto físico sobre el paciente, inerte frente a los sistemas biológicos [4].

Las aplicaciones de compuestos de oro con fines curativos documentados más antiguos son de China 2500 a.C. [2, 4].

### 3.2 Edad moderna (XVI-XVIII)

**Adam Lonitzer** era un botánico alemán decía que el oro fortalecía el corazón, mejoraba la sangre, curaba la lepra y la tiña [13].

**Paracelso** estudio gran variedad de compuestos metálicos para tratar diferentes enfermedades. El oro junto al mercurio lo recomendaba como elixir de vida [2, 9, 12]. La conocida agua de oro también llamada elixir de vida o aurum potable se utilizaba como remedio universal, para tratar debilidades y melancolía. Además se llegó a utilizar para tratar el asma, lepra, sífilis, epilepsia y esterilidad, sin resultados probados [13].

### 3.3 Siglo XIX

Se estudia la combinación de compuestos de oro y cloruro sódico dando lugar a Tetracloroaurato de sodio  $Na[AuCl_4]$  para el tratamiento de la sífilis y el alcoholismo crónico. Sin quedar claro que su eficacia fuera debida al oro o a los otros componentes [4].

**Paul Ehrlich** fue una figura central en el inicio de la utilización científica de compuestos metálicos como fármacos, es considerado como el padre de la quimioterapia moderna [2].



En 1890 **Robert Koch** utilizó el compuesto dicianoaurato de potasio  $K[Au(CN)_2]$  contra el bacilo de la tuberculosis. El tratamiento fue ineficaz contra el microorganismo, pero se comprobó que era efectivo contra la artritis reumatoide, ya que se pensaba que era causada por el mismo bacilo [1, 2, 4, 7, 16]. Este descubrimiento dio lugar al gran desarrollo de los diferentes fármacos con oro.

### **3.4 Siglo XX**

**1913 Bruck y Glück** descubrieron que  $K[Au(CN)_2]$  también era eficaz en el lupus vulgaris, y **Junker** en la tuberculosis pulmonar [12]. En ese mismo año **Feldt** estudio la utilización de sales de oro como antimicrobiano in vitro demostrando así la eficacia del oro como inhibidor del crecimiento microbiano. Además investigó el uso clínico de sales de oro.

En **1927 Landé** investigó el uso de oro como agente antiséptico inespecífico. Se descubren sales poco tóxicas como la aurotioglucosa (Solganal) dando lugar a nuevas investigación sobre su uso en otras enfermedades infecciosas. [12]

En **1928** el francés **Jaques Forestier** inicia el uso Alocrisina en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) [1, 12, 13]. En **1979, Lorber** y colaboradores informaron que la auranofina inhibe el crecimiento de las células HeLa, demostrando propiedades anticancerígenas útiles [4, 7].

## **4. Aplicación de compuestos de oro**

### **4.1 Tuberculosis**

La tuberculosis (TB) es causada por una bacteria llamada Mycobacterium tuberculosis. Estas bacterias por lo general atacan a los pulmones, pero también pueden atacar otras partes del cuerpo, como los riñones, la columna vertebral y el cerebro. [18]

Se utilizaron compuestos de oro como dicianoaurato de potasio  $K[Au(CN)_2]$  en el tratamiento de tuberculosis y demostró ser efectivo in vitro contra bacillus tuberculosis, pero fue poco eficaz para el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, como se creía que este bacilo era el causante de la artritis reumatoide se utilizaron compuestos de oro demostrando ser eficaces para tratar la inflamación, la destrucción del hueso y del cartílago [2, 7].

## 4.2 Artritis reumatoide

Artritis reumatoide (AR) es un trastorno sistémico que hace que el sistema inmunológico ataque las articulaciones así como otros órganos. El ataque a una articulación provoca la pérdida del lubricante, líquido (líquido sinovial) en la interfaz hueso-hueso, hace que la articulación se inflame, deforme y pierda su movilidad [12]. Los tratamientos médicos de la AR se basan en dos tipos de fármacos, los que alivian los síntomas y los que controlan la progresión de la enfermedad, donde están incluidos los compuestos de oro [1].

### 4.2.1 Aurotiosulfato de sodio

Se utilizó como tratamiento de la tuberculosis por su buena actividad in vitro, siendo muy diferente su efecto real. Es un tiosulfato de sodio y oro  $Na_3[Au(S_2O_3)_2]$  y se administraba como un inyectable oleoso, de dolorosa administración.

Sin embargo su uso más conocido fue para tratar la artritis reumatoide (Figura 1). Debido a su tolerancia y poca eficacia con el paso del tiempo, provocaron el aumento de sus efectos adversos dando lugar a su retirada. [7, 22]



Figura 1: Orosanil, Saldor y Crisalbina [22]

### 4.2.2 Alquifosfinas de Au(I)

Compuestos de oro unidos a un sulfuro, el cual le confiere propiedades hidrofílicas. Esta unión es debida a que el oro monovalente tiene mayor afinidad por el sulfuro que por otros elementos. Esta afinidad produce inhibición de sistemas sulfhidrilos y el efecto inhibitorio de algunas enzimas lo que explicaría el efecto terapéutico de estas sales de oro.



### Mecanismo de acción

Los compuestos de oro actúan sobre las alteraciones celulares y moleculares producidas por la artritis reumatoide:

- Reduce la presencia de células presentadoras de antígenos
- Inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias
- Disminución de los radicales libres de oxígeno
- Inhibición de enzimas lisosomales

La excreción de las sales de oro es del 60 al 90% a nivel renal y entre el 10 y 40% a nivel fecal. Esta última lo hace a través de la secreción biliar [12].

En cuanto al embarazo y la lactancia, las sales de oro parenteral son seguras, tanto para la madre como para el feto o el lactante [7].

#### 4.2.2.1 Aurotiomalato de sodio

Se utiliza en artritis crónica juvenil, conocida comercialmente como Miocrin.

Mecanismo de acción inhibición de catepsinas K y S, enzimas causantes de inflamación y erosión ósea.

Es un compuesto hidrosoluble que se absorbe bien en aplicación intramuscular, mientras que se absorbe mal vía oral.

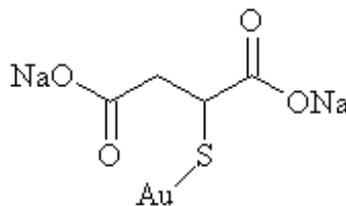


Figura 2: Aurotiomalato de sodio

Miocrin comenzó a aplicarse en 1978, pero debido a mejores resultados y menos efectos adversos de otros fármacos fue retirado del mercado en el año 2013.

#### 4.2.2.2 Aurotioglucosa

Es un derivado de la glucosa también conocido como tioglucosa de oro, nombre comercial **Solganal**. Fue utilizado durante mucho tiempo en la artritis reumatoide. Pero debido a sus efectos adversos se desarrollaron otros compuestos como la auranofina con mejor resultado clínico.

Al igual que el aurotiomalato de sodio, es un compuesto hidrosoluble. Se libera más lentamente que el aurotiomalato.

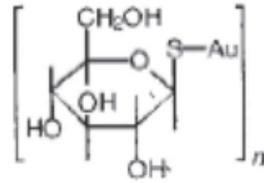


Figura 3: Aurotioglucosa

Una característica que lo diferencia es su utilización en veterinaria, es el medicamento de elección para tratar la enfermedad de "pamphigus" que tiene características autoinmunes similares a la artritis.[25, 26]

### Preparación

Tratando bromuro de oro con una solución de tioglucosa saturada con dióxido de azufre. La tioglucosa de oro se precipita con metanol y se cristaliza con agua y metanol [25].

### 4.2.2.3 Auranofina

Se ha utilizado en aquellos pacientes que no responden al tratamiento convencional con esteroides. La gran diferencia es su administración oral. Es liposoluble, se une en forma importante a los elementos celulares de la sangre y se excreta principalmente por las heces.

Se encuentra como monómero con una ligera carga iónica neta en solución y posiblemente no puede reaccionar con grupos sulfhídricos; estas propiedades pueden facilitar su transporte a través de las membranas celulares y favorecer la absorción a través del tracto gastrointestinal y su distribución de los tejidos [5, 7]. Inhibe la producción de enzima tioredoxina reductasa (TrxR), una proteína homodimérica que pertenece a la familia de la glutatión reductasa, la enzima se encarga de un sustrato específico que se encuentra involucrado en muchos procesos (antioxidantes, síntesis de nucleótidos y en procesos patológicos como tumores, infecciones artritis reumatoide, etc.). La expresión de esta enzima se ha observado en diversas células causantes de cáncer y en células citostáticas que fueron atacadas por medicamentos anticancerígenos de platino; el auranofin actúa a nivel de la membrana mitocondrial [7].

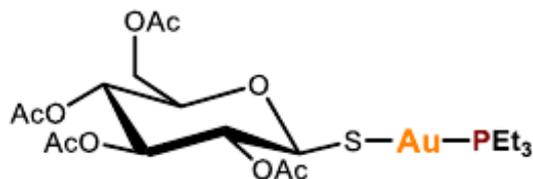


Figura 4: Auranofina



| Fármacos comerciales                                  |  |
|---|--|
| <b>Crisinor</b> autorizado en 1988 y retirado en 1998 | <b>Ridaura</b> autorizado en 1983 y retirado en 2016 |

#### 4.2.3 Dicianoaurato de sodio $Na[Au(CN)_2]$

Es capaz de inhibir la producción de especies oxigenadas activadas, como superóxido o radicales hidroxilo producidos en los procesos inflamatorios [7]. Actúa sobre la enzima TrxR igual que la auranofina. Se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y se acumula en el sistema reticuloendotelial y es excretado principalmente por orina.

#### 4.2.4 El tiosulfato de oro y de sodio Cristalizado $Na_3Au(S_2O_3)_2$

Se ha utilizado en el tratamiento del pénfigo eritematoso, en artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis reumatoidea juvenil, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso no diseminado.[9] Conocido comercialmente como Sanacrisina o Aurotion.

### **4.3 Cáncer**

Los compuestos de oro utilizados en la AR podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Debido a que se demostró que fármacos antitumorales como la ciclofosfamida, la 6-mercaptapurina y el metotrexato tienen efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, mismas propiedades que los antiartríticos. Además estadísticamente en pacientes tratados con compuestos de oro utilizados en AR tuvieron menor incidencia de cáncer [2, 4, 5, 7, 15].

**Complejos de oro (I)** interaccionan principalmente con los grupos tiol de proteínas y péptidos, en especial por aquellas que contengan azufre y/o selenio como las selenoproteínas [30]. Se ha estudiado su uso en tumores resistentes a las estrategias terapéuticas tradicionales.



| <b>Complejos de oro (I)</b>                                     |   |   |
|---|---|---|
| Miocrisina o Aurotiomalato de sodio                             | Solganol o aurotioglucosa   | <b>Auranofina:</b> su acción sobre la enzima TrxR explica su actividad anticancerígena, ya que muchos tipos de tumores alteran esta enzima. Es capaz de interferir con el sistema ubiquitina-proteasoma, responsable de la renovación proteica en el interior celular [30]. |
| <b>Conjugados con ligandos</b>                                  |   |   |
| Derivados 5-fluorouracilo, 6-mercaptipurina o disfonioferroceno | <b>Con piridina</b> demostrando tener actividad citotóxica en los linfoblastos T leucemias y células cancerígenas de ovario [6] |   |

| <b>Complejos de oro (III) conjugados con ligandos</b>   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <b>Azufre</b> ha mostrado tener efectos citotóxicos mejores que los fármacos utilizados actualmente. Actúan sobre las células resistentes e induciendo la apoptosis. [ 6] | <b>Especies biológicamente activas como estreptonigrina</b> | <b>Átomos donantes de imina (nitrógeno de tipo piridina)</b> | <b>Compuestos orgánicos de oro (Au-C )</b> |

### 4.3.1. Estudios

#### 4.3.1.1 María Gil Moles

Investigó la actividad antitumoral y luminiscencia de compuestos de oro y plata. La actividad citotóxica in-vitro en distintos tipos de cáncer, demostraron mejor actividad que otros fármacos utilizados actualmente. Los compuestos de oro revelaron mayor selectividad frente a células cancerosas que sanas, lo que podría dar lugar a menos efectos secundarios.

En la actualidad continúa el estudio de la actividad antitumoral en la Universidad Técnica de Braunschweig en Alemania. [5, 6]

#### 4.3.1.2 Conjugación de compuesto de oro con tioles biológicamente activos

Los tioles poseen actividad anticancerígena en la leucemia. El estudio quería demostrar el incremento de la actividad potenciada por compuestos de fosfina de oro. La estructura que se obtuvo fue **6-mercaptopurinato de trifenilfosfina oro (I)**, abreviada como **Ph<sub>3</sub>PAu (6-MP)** [15].

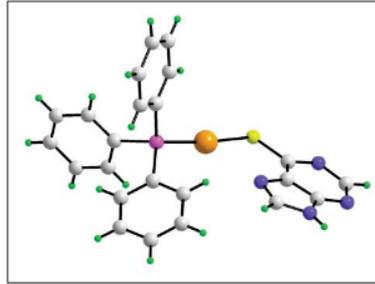


Figura 5:-mercaptipurinato de trifenilfosfina oro (I) [15]

Se demostró que el compuesto de oro aumentaba la actividad de los tioles y provocando mayor actividad terapéutica que con otros fármacos en el mercado como cisplatino.

#### 4.3.1.3 Marta Redrado

La combinación de compuestos de oro e iridio permite diagnosticar y tratar en un solo paso. Uno tiene propiedades terapéuticas y el otro actúa como emisor de luz. Demostraron reducir la vascularización de las zonas alrededor del tumor, permitiendo así tratar el cáncer de pulmón desde el interior de las propias células y visualizar la acción de fármacos cuando se irradia con luz visible. [28]

#### 4.3.1.4 Tinta de oro

La Universidad de Sevilla junto a la Universidad de Nottingham han desarrollado una tinta de oro que se puede utilizar en una impresora 3D. Se utiliza como biomarcador o vehículo de otras moléculas para el tratamiento del cáncer [29]. Este descubrimiento aporta compuestos de oro estable que se podría aplicar en múltiples campos.

### 4.4 SIDA

Los compuestos de oro también pueden ser útiles para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se están estudiando sus efectos y estos podrían ser los compuestos utilizados en el futuro:

- **Dicianoaurato de sodio:** Inhibe la proliferación de VIH actuando sobre los linfocitos T CD4 afectados.
- **La Tioglucosa** ha demostrado que protege las células MT-4 del virus del VIH al unirse a un residuo de cisteína específico en una proteína gp120, que es parte de la envoltura externa del virus. El compuesto de oro puede actuar uniéndose a un residuo de cisteína en la proteína, provocando la liberación de la proteína en la superficie del virus y así evitar que el VIH reconozca su célula diana.



- **El compuesto [bpza] [AuCl<sub>4</sub>]**: donde bpza es cloruro diprotonado de un ligando bis-pirazol, inhibe tanto la transcriptasa inversa como la proteasa del VIH-1. La unión de **bpza** con **el compuesto de oro** es necesaria para que sea eficaz. Dado que **[bpza] [AuCl<sub>4</sub>]** no es tóxico para las células mononucleares de sangre periférica en el sistema inmunológico, el compuesto puede tener potencial como agente anti-VIH.

## **4.5 Enfermedades parasitarias**

### 4.5.1 Malaria

Auranofina y derivados han demostrado ser capaces de inhibir el crecimiento de *Plasmodium falciparum*, parásito causante de la malaria. El mecanismo de acción sería la capacidad de estos compuestos para inhibir la enzima TrxR, puesto que *P. falciparum* es sensible a los oxidantes liberados en la célula durante el estrés oxidativo y TrxR ayuda a reducir el nivel de estos oxidantes. Al inhibir la enzima se alteraría el equilibrio redox de la célula, que podría ser la razón por la que los compuestos de oro son eficaces [1].

Se ha estudiado la terapia combinada de agentes antimaláricos con auranofina, comparando su utilización por separado. Demostrando una mejor respuesta clínica con las combinaciones, sin embargo la utilización conjunta produce mayores efectos adversos. Lo que provocó la suspensión del estudio [12].

### 4.5.2 Enfermedad de Chagas y leishmaniasis

Chagas enfermedad parasitaria producida por el *Trypanosoma cruzi*.

En estudios recientes (Fricker et al. ) se ha demostrado que los compuestos que inhiben la enzima catepsina B y cisteína podrían ser utilizados en tratamiento de chagas y posiblemente en leishmaniasis. Ya que inhibe la cisteína proteasas del parásito alterando su ciclo biológico [1].

## **4.6. Nanoestructuras de oro**

La biocompatibilidad, resistencia a la oxidación, inmunidad al fotoblanqueo y propiedades de alto contraste han permitido utilizar las nanoestructuras de oro para diagnóstico y tratamiento.

Sus propiedades ópticas dependen del tamaño, composición, morfología, propiedades del entorno, distancias entre las partículas y superficie.



Su absorción y dispersión pueden ser medidas en la región visible de la región infrarroja.

Para que las nanoestructuras de oro sean estables deben estar unidas a ligandos orgánicos enlazados a su superficie, dando lugar a una plataforma para transportar y entregar medicamentos de manera selectiva.

Su síntesis y su conjugación se ha centrado principalmente en el desarrollo de formas bien definidas, monodispersas, biocompatibles, estables y amigables con el medio ambiente [3].

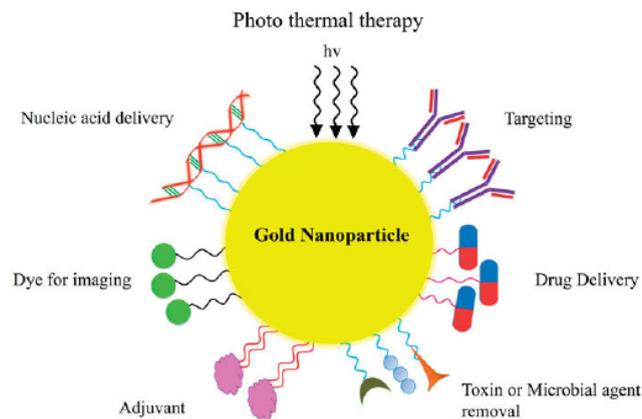


Figura 6: Diferentes aplicaciones de las nanopartículas de oro [20]

Las nanopartículas de oro (AuNPs) se pueden funcionalizar y bioconjugarse con diferentes moléculas, tanto terapéuticas como de direccionamiento e incluso, moléculas cuyo objetivo es reducir la toxicidad celular de las nanopartículas en ensayos *in vitro*.

Por tanto, las AuNPs presentan un extraordinario potencial como agentes fototerapéuticos con hipertermia óptica en el tratamiento del cáncer, para la elaboración de nanoestructuras, transporte para la administración de fármacos dirigida y en bioensayos [20].

#### 4.6.1 Diagnóstico de imagen

Las nanoestructuras de oro son usadas sobre todo como **agentes de contraste**, debido a sus propiedades para producir un contraste muy alto en imágenes ópticas, tomografía de coherencia óptica, rayos X, tomografía computarizada (tc), imágenes de resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones y técnicas de ultrasonido. Uno de los objetivos de los nanodiagnósticos es identificar enfermedades durante la etapa más temprana a nivel molecular.



La estabilidad química, facilidad de síntesis, simplicidad de conjugación química y biocompatibilidad, las hace un agente de contraste para la formación de imágenes de células y tejidos [3].

#### 4.6.2. Liberación de fármacos

Se ha estudiado la utilización de nanopartículas de oro implantadas en el organismo para la liberación controlada de fármacos. Estas se abrirán mediante una señal de luz láser emitida de forma externa al cuerpo humano. Una investigación conjunta de la universidad de Zaragoza, del instituto de Massachusetts (MIT) y de la Universidad de Harvard están desarrollando estos dispositivos [11]. Esto supondría un gran avance y tendría grandes repercusiones en la medicina actual, como liberación hormonal o suministro de insulina. Los dispositivos en desarrollo tienen nanopartículas de oro en su membrana, estas absorben la radiación, calentándose rápidamente, se abren y dejarían pasar la dosis necesaria de fármaco.

#### 4.6.3. Transporte de fármacos

Las nanoestructuras son capaces de transportar varios fármacos y moléculas como proteínas, plásmidos, siRNAs y agentes quimioterapéuticos por su afinidad de enlace con grupos tiol, amina y disulfuros. Las ventajas que tienen las AuNPs es que pueden ser un sistema de liberación inteligente, que responda ante un estímulo interno o externo [21].

#### 4.6.4 Terapia genética

Las nanoestructuras de oro han mostrado potencial como vehículos de suministro intracelular de oligonucleótidos antisentido y para siRNA terapéutico, proporcionando protección contra RNasas y selectividad [3].

Una nanopartícula de oro puede ser utilizada como vector gracias a su elevada área superficial de carga por unidad de volumen y su afinidad para crear enlaces covalentes y electrostáticos con otras moléculas [20].

Su aplicación podría ser como transportador de material genético, ya que los ácidos nucleicos son degradados rápidamente por endonucleasas. Este transporte daría lugar a una vida media más larga. Fue estudiado por **Glijohann y colaboradores** con células HeLa Conjugados de **nanopartículas ARN-oro** polivalentes, demostró un tiempo de vida seis veces más largo [3].

En otro estudio realizado por **Lee Colaboradores**, utilizaron nanopartículas de oro modificadas con polímero PEG y con siRNA (ARN de silenciamiento). Se demostró que las nanopartículas facilitaban la liberación del siRNA mejor que otros reactivos disponible en el mercado [3].



## 5. Conclusión

Como se ha demostrado en este trabajo el oro ha sido utilizado a lo largo de la historia con buenos resultados terapéuticos, aun así se han desarrollado otros fármacos con mejor eficacia o menos efectos secundarios. Dejando a los compuestos de oro como medicación de segunda o tercera línea en los distintos tratamientos.

El compuesto de oro más relevante es la auranofina, su vía de administración oral fue una gran mejora para los compuestos de oro. Su investigación ha demostrado tener buenas características terapéuticas para múltiples aplicaciones. Demostrando así la importancia de los compuestos de oro.

Las nanoestructuras de oro estudiadas actualmente son una gran apuesta futura en la medicina. Todos los estudios realizados revelan grandes aplicaciones como el diagnóstico, liberación y transporte de otros compuestos. Dando así lugar a otros tratamientos de enfermedades actuales como cáncer y diabetes.

Actualmente se continúan estudiando y demostrando nuevas actividades terapéuticas con excelentes aplicaciones. Confirmando la gran utilidad terapéutica de la crisoterapia.



## 6. Bibliografía

1. Dabrowiak James D. Gold Compounds for Treating Arthritis, Cancer and Other Diseases. In: John Wiley & Sons Ltd., Publication. Metals in Medicine. 2ed. New York; 2009. p. 191-218
2. Enrique J. Baran. Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. Anales Acad. Nac. de Cs. Ex., Fís. y Nat. 2014; 66: 21-88. [consultado 27 de marzo de 2021]
3. Delfino Cornejo-Monroy. Nanopartículas de oro en Medicina: Pasado, presente y futuro. En: S.Y. Reyes-López. Aplicaciones biomédicas de los materiales: Desarrollo e innovación. 1ª ed. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; 2017. p.91-121. [Consultado 16 de abril de 2021]. Disponible: [https://www.researchgate.net/publication/312618148\\_Nanoestructuras\\_de\\_oro\\_en\\_medicina\\_pasado\\_presente\\_y\\_futuro](https://www.researchgate.net/publication/312618148_Nanoestructuras_de_oro_en_medicina_pasado_presente_y_futuro)
4. María Concepción Gimeno, Antonio Laguna Castrillo. Compuestos de oro en Medicina-Crisoterapia. Anales RSEQ.2000; (2): 16-20.
5. María Gil Moles. Compuestos homo y heterometalicos del grupo 11 con ligandos tipo terpiridina. Estudio de propiedades ópticas y biológicas. Universidad de la Rioja; 2019
6. María Gil Moles. [Internet]. Universidad de La Rioja; 2014 [Consultado 12 de Febrero de 2021]. Disponible: <https://www.unirioja.es/apnoticias/servlet/Noticias?codnot=6499&accion=detnot>
7. Oscar Aguilar Cuevas, Rodrigo Castro Ramírez, Jessica J. Sánchez García, Horacio López-Sandoval, Norah Barba-Behrens. Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro. Educ. quím. 2012; 23 (1): 33-40.
8. Oro[Internet]Quimica.es [consultado 22 de marzo de 2021] disponible: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Oro.html>
9. Crisoterapia [Internet] Quimica.es [consultado 16 de abril de 2021] disponible: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Crisoterapia.html>
10. Auranofín [Internet] Quimica.es[consultado 16 de abril de 2021] disponible: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Auranof%C3%ADn.html>
11. Brian P. Timkoa, Manuel Arruebo, Sahadev A. Shankarappa, J. Brian McAlvina, Obiajulu S. Okonkwoa,c, Boaz Mizrahia,c, Cristina F. Stefanescua, Leyre Gomeze, Jia Zhuc, Angela Zhuc, Jesus Santamariad, Robert Langerb,c,2, and Daniel S. Kohanea, "Near-infrared-actuated devices for remotely controlled drug delivery" PNAS Enero 2014; 85 (1): p.23-33.
12. Carlos Cañas, Cesar Jimenez, José Félix Restrepo, Federico Rondón, Mario Peña, Antonio Iglesias. Sales de oro en artritis reumatoide. Edu.pe. 2003; 3 (1)1997 LIMA-PERÚ.
13. El oro y su aplicación terapéutica [Internet]. francisnojaviertostado.com. 2013. [consultado 22 de marzo de 2021]Disponible: <https://francisnojaviertostado.com/2013/07/15/el-oro-y-su-aplicacion-terapeutica/>
14. Farrell N. Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents. En: Comprehensive Coordination Chemistry II. Elsevier Ltd.; 2003. p. 809–840.
15. Tiekink E. R. T., Gold compounds in medicine: Potencial anti-tumor agents, *Gold Bull.* 2003; 36 (4): 117-124.
16. Crisoterapia[Internet] wikipedia, The Free Encyclopedia. (publicado 26 febrero 2021) [consultado 4 de junio de 2021] disponible: <https://es.wikipedia.org/wiki/Crisoterapia>
17. Zambrano Zambrano, F. C., Cedeño Flores, F. P., Zambrano Chicaiza, D. J., & Plaza López, J. J. Beneficios de la crisoterapia a los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. RECIMUNDO [Revista en Internet]. 2021 [consultado 12 de mayo de 2021]; 5(1): 298-304. Disponible: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/1008/1662>
18. Datos básicos sobre la tuberculosis. Centro para el control y la prevención de enfermedades [Sede web] 2016 [consultado 2 de mayo de 2021] Disponible: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>
19. Oligonucleótido antisentido[Internet] wikipedia, The Free Encyclopedia. (publicado 14 Octubre 2019) [consultado 4 de junio de 2021] disponible: [https://es.wikipedia.org/wiki/Oligonucleótido\\_antisentido](https://es.wikipedia.org/wiki/Oligonucleótido_antisentido)



20. Celorrio Aranda L. Nanopartículas de oro como vector de terapia génica en el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica [trabajo fin de master en línea] Zaragoza: Universidad; 2019 [consultado 22 de mayo de 2021] Disponible: <https://zaguan.unizar.es/record/84865/files/?ln=es>
21. Ríuz y Miró A. Estudio físicoquímico sobre algunos aurotiosulfatos sódicos comerciales. La farmacia moderna. 1929 ; 1 (22): 332-348
22. La artritis de Raoul Dufy y las sales de oro (Primera parte) [Internet] Farmaciaserra .2019 [consultado 5 de Junio de 2021]. Disponible en : <https://www.farmaciaserra.com/blog/artritis-raoul-dufy.html>
23. vademecum [internet] Aurotiomalato sódico[consultado 4 de junio de 2021] disponible: <https://www.vademecum.es/principios-activos-aurotiomalato+sodico-m01cb01-us>
24. fármacos [internet] Miocrisin inyección/ Myocrisin injection; 2016 [consultado 4 de junio de 2021] disponible: <https://www.fármaco.net/uk-es/myocrisin-injection>
25. Aurotioglucosa [Internet] Regionkosice.com. [consultado el 13 de junio de 2021]. Disponible en: <https://es.regionkosice.com/wiki/Aurothioglucose>
26. Aurotioglucosa[internet] Wikipedia, The Free Encyclopedia[consultado 7 de junio de 2021] disponible: <https://es.wikipedia.org/wiki/Aurotioglucosa>
27. vademecum [internet] Agrofina [consultado 7 de junio de 2021] disponible:<https://www.vademecum.es/principios-activos-auranofina-m01cb03-us>
28. Investigadoras del ISQCH desarrollan una familia de compuestos para luchar contra el cáncer de pulmón y la metástasis [Internet]. iisaragon.es. 2021 [consultado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.iisaragon.es/investigadoras-del-isqch-desarrollan-una-familia-de-compuestos-para-luchar-contra-el-cancer-de-pulmon-y-la-metastasis/>
29. Begines B, Alcudia A, Aguilera-Velazquez R, Martinez G, He Y, Trindade GF, et al. Design of highly stabilized nanocomposite inks based on biodegradable polymer-matrix and gold nanoparticles for Inkjet Printing. Sci Rep. 2019;9(1):16097.
30. Peguero IM. Evaluación del efecto antitumoral de nuevos complejos de oro (I) como potenciales agentes frente al cáncer colorrectal. Universidad de Zaragoza; 2020.
31. Uso de Nanopartículas del oro en cáncer de próstata [Internet]. News-medical.net. 2020 [consultado 15 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Gold-Nanoparticles-Use-in-Prostate-Cancer-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Gold-Nanoparticles-Use-in-Prostate-Cancer-(Spanish).aspx)
32. Nanopartículas de oro son utilizadas para combatir el cáncer y Alzheimer [Internet]. Accdis.cl. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.accdis.cl/eng/nanopartículas-de-oro-son-utilizadas-para-combatir-el-cancer-y-alzheimer/>
33. Morán IA. Terapia fototérmica en cáncer mediante nanopartículas de oro. MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide. 2017;(24):4.
34. Morán González, D., and A. Domínguez-Gil Hurlé. "Terapia antisentido en oncología: situación actual." Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, vol. 29, no. 4, 2005, pp. 269–282.