



**Facultad de Farmacia**  
Universidad de La Laguna

# **Compuestos de oro** **en medicina**

Trabajo fin de grado

**Autor:** Osvaldo Rodolfo Rossi Fernández

**Tutora:** Dra. Rita Rosario Hernández Molina

**Curso 2022-2023**

# ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>1. Objetivos y metodología</b>	<b>5</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>6</b>
<b>3. Oro a lo largo de la historia</b>	<b>7</b>
<b>4. Aplicación de compuestos de oro</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Artritis reumatoide</b>	<b>7</b>
4.1.1 <u>Auranofina</u>	8
4.1.1.1 Descripción	8
4.1.1.2 Farmacocinética	9
4.1.1.3 Indicações	9
4.1.1.4 Contraindicaciones	9
4.1.1.5 Interacciones	9
4.1.1.6 Reacciones adversas	10
4.1.2 <u>Aurotiomalato sódico</u>	10
4.1.2.1 Descripción	10
4.1.2.2 Farmacocinética	10
4.1.2.3 Indicações	11
4.1.2.4 Contraindicaciones	11
4.1.2.5 Interacciones	11
4.1.2.6 Reacciones adversas	11
4.1.3 <u>Aurotioglucosa</u>	12
4.1.3.1 Descripción	12
4.1.3.2 Farmacocinética	12
4.1.3.3 Indicações	13
4.1.3.4 Contraindicaciones	13
4.1.3.5 Interacciones	13
4.1.3.6 Reacciones adversas	13
<b>4.2 SIDA</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Enfermedades parasitarias</b>	<b>14</b>
4.3.1 <u>Malaria</u>	14
4.3.2 <u>Enfermedad de Chagas</u>	14

<b>5. Nanoestructuras de oro</b>	<b>14</b>
<b>5.1 Cáncer</b>	<b>16</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>18</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>19</b>

## Abreviaturas

<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>MHC</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>Au</b>	Oro
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>TrxR</b>	Tiorredoxina reductasa
<b>EOR</b>	Especies oxígeno reactivas
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AuNPs</b>	Nanopartículas de oro

## **Resumen**

Los compuestos de oro se han utilizado a lo largo de la historia para el tratamiento de diversas enfermedades. Su aplicación terapéutica más conocida ha sido en el tratamiento de la artritis reumatoide. Muchos de los fármacos desarrollados han logrado su propósito considerándolos como una alternativa terapéutica.

Gracias a la crisoterapia se han descubierto nuevos compuestos de oro que han abierto nuevas líneas de investigación para el diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, auranofina, compuestos de oro, crisoterapia, oro

## **Abstract**

Gold compounds have been used throughout history for the treatment of various diseases. Their best known therapeutic application has been in the treatment of rheumatoid arthritis. Many of the drugs developed have achieved their purpose by considering them as a therapeutic alternative.

Thanks to chrysotherapy, new gold compounds have been discovered that have opened new lines of research for the diagnosis and treatment of multiple pathologies.

**Keywords:** auranofin, chrysotherapy, gold, gold compounds, rheumatoid arthritis

## **1. OBJETIVOS y METODOLOGÍA**

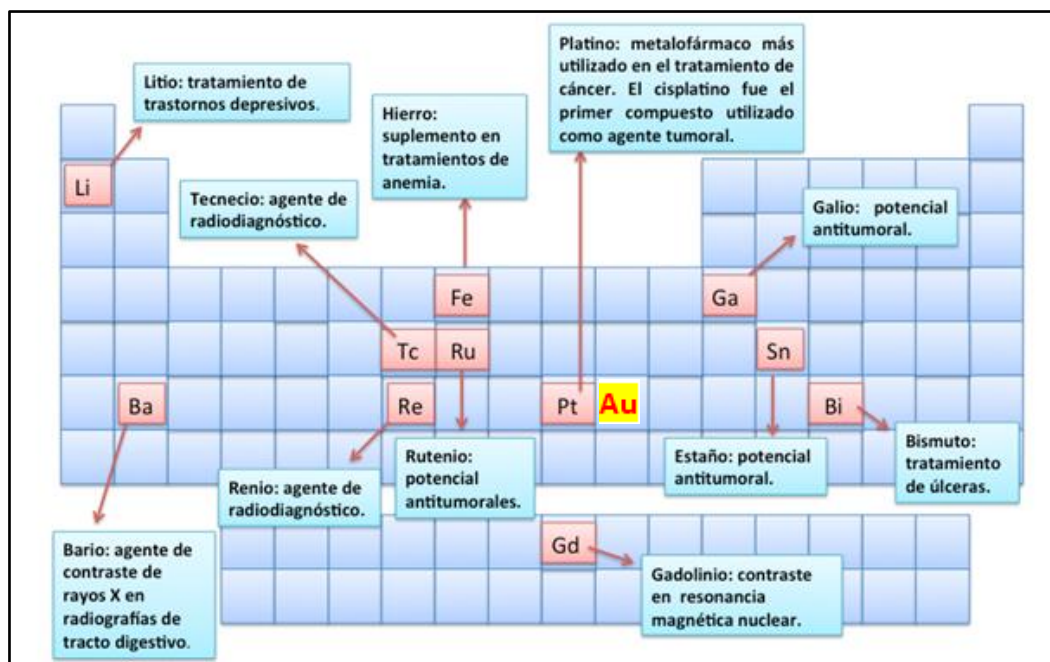
El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica del uso de los compuestos de oro en medicina desde sus inicios hasta la actualidad y nombrando las nuevas perspectivas de futuro en la crisoterapia.

Los tratamientos más eficaces contra la artritis reumatoide se han basado en el uso de diversos compuestos como la auranofina, el aurotiomalato sódico y la aurotioglucosa. Se analizarán dichos compuestos en profundidad para tener un mayor conocimiento a la hora de su aplicación. Abordaremos las nuevas investigaciones sobre el uso de los compuestos de oro en tratamiento del cáncer, SIDA y de algunas enfermedades parasitarias. Por último, nos centraremos en el uso de la nanotecnología para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. Esta aplicación ha cobrado especial interés en la comunidad científica en los últimos años.

Para cumplir con estos objetivos haremos uso de la bibliografía disponible en la biblioteca, así como en el portal de búsqueda de información, punto Q de la Universidad de La Laguna, cómo en Google Académico, PubMed, analizando los diferentes ensayos, artículos y libros más relevantes publicados en los últimos años.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los metales se han utilizado en medicina a lo largo de la historia debido a su gran utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades y gracias a sus propiedades antimicrobianas, antiartríticas, antivirales y de diagnóstico. Existen una gran variedad de metales utilizados como metalofármacos (Figura 1), entre los que destacamos el oro [1].



**Figura 1.** Tabla periódica de metales en medicina

El oro es un metal de transición blando, brillante, pesado, maleable y dúctil que no tiende a reaccionar con productos químicos. Se encuentra bajo tierra, en depósitos aluviales en forma de pepitas o pequeñas acumulaciones en estado puro o junto a otros minerales en formaciones aluviales. Tiene una alta densidad, un alto punto de fusión y una buena resistencia a la corrosión [2].

En los últimos años las propiedades de los compuestos de oro han despertado un gran interés como posibles agentes contra el cáncer aplicando diferentes técnicas como nano-estrellas de oro, nano-tubos y otras estructuras de nano-partículas.

Este trabajo abordará el uso de los compuestos de oro como agentes terapéuticos desde sus inicios hasta la actualidad, y mirando al futuro en las nuevas posibilidades que se plantean para su utilización en la crisoterapia.

### 3. ORO A LO LARGO DE LA HISTORIA

Desde la antigua China en el año 2500 a.C. se ha documentado propiedades mágicas y curativas al oro. Desde amuletos a pócimas que contenían polvo de oro para curar a los pacientes enfermos. Ya entrada la Edad Media, en el siglo primero a.C., se describe la utilización de oro para curar verrugas. Todas estas documentaciones no tenían ninguna una base científica ni médica ya que toda la química de este elemento no había sido descrita y sus propiedades físicas no pueden producir efectos sobre el paciente al ser totalmente inerte sobre los sistemas biológicos [3].

A partir del año 1300 los alquimistas aprendieron a disolver el oro utilizando agua regia. Entre sus elixires destacan *Golwasser* o *Aurumpotabile*. Ya en el siglo XVII se comercializa un preparado a base de oro para aliviar y mejorar lo que hoy se conoce como depresión. Dos siglos después, una mezcla de cloruro de oro y cloruro sódico,  $Na[AuCl_4]$  o *muriato de oro y soda*, es utilizado para el tratamiento de las sífilis y para curar el alcoholismo. Una vez más no se puede demostrar científicamente que sus propiedades curativas se deban a la presencia de oro [3, 4].

La crisoterapia moderna comienza en 1890 con el descubrimiento del dicianoaurato de potasio  $K[Au(CN)_2]$  por parte del bacteriólogo alemán Robert Koch contra el bacilo de la tuberculosis. A pesar de que esta terapia fue ineficaz contra la tuberculosis, con el paso del tiempo se pudo demostrar que ciertos compuestos de oro eran eficaces contra la artritis reumatoide [3].

En 1927 el investigador Landé probó el uso de oro como agente antiséptico inespecífico. En esa época se descubren sales con poca toxicidad como la aurotioglucosa (Solganal). Esto resulta de gran importancia para el desarrollo, investigación e innovación de nuevas terapias con compuestos de oro [3, 5]

## 4. APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ORO

### 4.1 Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes. Se trata de una enfermedad auto-inmunitaria que puede provocar una progresiva degradación de las articulaciones que pueden terminar en la inmovilidad de las mismas [6].



Los compuestos de oro utilizados para tratar la artritis se administraban clásicamente por vía intramuscular. Uno de sus principales inconvenientes es que las inyecciones eran dolorosas para el paciente. Con el paso del tiempo se descubrió un nuevo compuesto llamado auranofina, que era eficaz por vía oral y era posible administrar a dosis diarias más bajas.

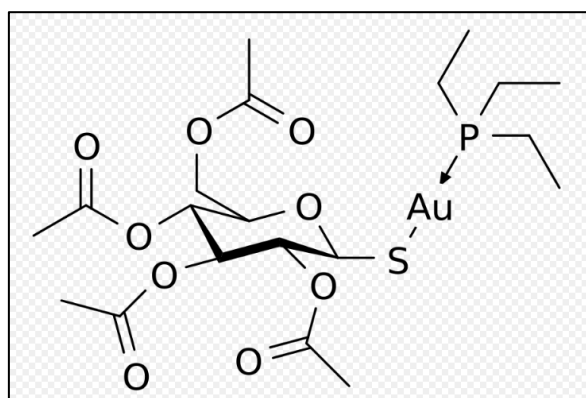
Estos compuestos actúan sobre las alteraciones celulares y moleculares producidas por la artritis reumatoide:

- Reducción de 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

#### 4.1.1 Auranofina [ $C_{20}H_{34}AuO_9PS$ ]

##### 4.1.1.1 Descripción

La auranofina (Figura 2) es un agente crisoterapéutico utilizado como antirreumático. Su mecanismo de acción exacto es desconocido pero se cree que es capaz de reducir los niveles de factor reumatoide e inhibir la proliferación linfocitaria, disminuyendo la liberación de enzimas lisosomales, así como la producción de radicales superóxido y de interleukina-1 (IL-1) en leucocitos. Es una sal de oro en forma trivalente [Au (III)] que parece actuar como captador de radicales libres, previniendo la formación de proteínas del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) a partir de moléculas fisiológicas, como las IgG [7].



**Figura 2.** Auranofina [8]

#### **4.1.1.2 Farmacocinética**

- La totalidad del fármaco es absorbida en el tracto gastrointestinal en los primeros 20 minutos tras su administración por vía oral.
- El 25% de la dosis inicial es capaz de detectarse en plasma y se encuentra mayoritariamente unida a la albumina
- Su concentración alcanza 60-90 µg/L dentro de las 2 primeras horas.
- Tiene una vida media de 17-25 días y se elimina del organismo en un promedio de 55 días.
- En cuanto a la eliminación, un 85% es por heces y un 15% por vía renal.

#### **4.1.1.3 Indicaciones**

Está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide activa en adultos. Evita la evolución del proceso artrítico durante el tratamiento, pero no revierte los cambios degenerativos producidos. Su máxima eficacia se obtiene en las etapas iniciales de la enfermedad [9].

#### **4.1.1.4 Contraindicaciones**

La auranofina está contraindicada en pacientes alérgicos al compuesto y a las sales de oro u otros metales, así como aquellos pacientes que problemas renales o hepáticos graves, discrasias sanguíneas, antecedentes de agranulocitosis, diátesis hemorrágica y en pacientes con trastornos hematológicos o de médula ósea [7, 9].

En cuanto al embarazo está clasificada dentro de la categoría C de riesgo. Las mujeres embarazadas deberán suspender el tratamiento a menos que sea absolutamente necesario. Debido a que otras sales de oro inyectables se excretan por la leche materna, se deberá prescindir de esta medicación durante la lactancia [9].

#### **4.1.1.5 Interacciones**

La administración de auranofina con penicilamina está desaconsejada por la posibilidad de producir severos efectos adversos hematológicos o renales [9].

Deberá ser administrada con precaución en pacientes tratados con otros fármacos que depriman la médula ósea (por ejemplo fármacos antineoplásicos, anfotericina B, cloranfenicol, carbamazepina, clozapina, zidovudina, etc.) que ocasionen

estomatitis o mucositis (fármacos antineoplásicos) o nefrotoxicidad (antibióticos aminoglucósidos, anfotericina B, vancomicina e antiinflamatorios) [10].

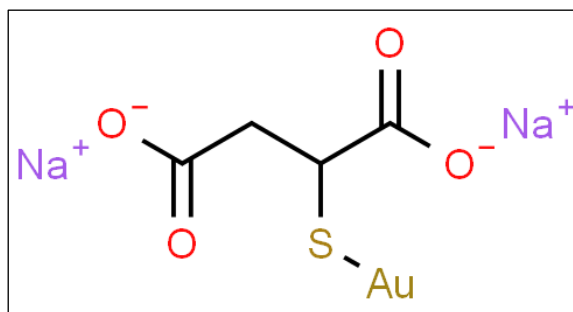
#### 4.1.1.6 Reacciones adversas

Aproximadamente entre el 15% y 20% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento. Las reacciones adversas más comunes son: diarrea (45-50%), erupciones exantémicas (24%), prurito (17%), estomatitis (13%) y proteinuria (5%) [10, 11].

#### 4.1.2 Aurotiomalato sódico [ $C_4H_5AuNa_2O_5S$ ]

##### 4.1.2.1 Descripción

El aurotiomalato sódico (Figura 3) es un fármaco antirreumático que se administra por vía parenteral. Se utiliza para la prevención como para el tratamiento de la artritis reumatoide. Impide la fagocitosis y la actividad enzimático lisosomal, evitando la liberación de los mediadores de la inflamación. Además, reduce los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas y del factor reumático [12]. Su forma farmacéutica es una solución inyectable transparente y ligeramente amarillenta.



**Figura 3.** Aurotiomalato sódico [13]

##### 4.1.2.2 Farmacocinética

Una vez administrado por vía intramuscular, el aurotiomalato se absorbe en un 50% desde el punto de inyección, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2-6 horas después de la administración [14].

Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (85-95%) por lo que su distribución por los tejidos y fluidos corporales es amplia. La concentración plasmática de fármaco en equilibrio estacionario es de 3-5  $\mu\text{g/ml}$ , alcanzándose después de administrar una

dosis semanal de 50 mg durante 5-8 semanas. La vida media del oro es de alrededor de 5-6 días, aunque esta vida media aumenta a lo largo del tratamiento al ir administrando nuevas dosis de medicamento [10, 14].

#### **4.1.2.3 Indicaciones**

Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa y en la artritis crónica juvenil [15].

#### **4.1.2.4 Contraindicaciones**

Está contraindicado en pacientes que hayan recibido tratamiento con radiación. También está contraindicado en pacientes que hayan sufrido desórdenes inducidos por oro como dermatitis exfoliativa, fibrosis pulmonar, enterocolitis necrosante o reacciones anafiláticas [12].

El fármaco está contraindicado y se debe parar el tratamiento cuando aparece una trombocitopenia con menos de 50.000 plaquetas/ $mm^3$  y en pacientes que hayan experimentado reacciones tóxicas debidas a las sales de oro o a otros metales pesados [10].

Está clasificado dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Por lo tanto, la crisoterapia durante el embarazo está contraindicada, a no ser que los beneficios para la madre sean muy superiores al posible riesgo para el feto. Durante la lactancia se debe evitar la administración del fármaco debido a que se excreta en la leche materna [12].

#### **4.1.2.5 Interacciones**

La administración en conjunto con penicilamina está contraindicada por causar efectos adversos hematológicos o renales.

Durante el tratamiento pueden administrarse corticosteroides, salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos excepto el naproxeno, ya que este fármaco puede potenciar los efectos tóxicos inmunosupresores [12].

#### **4.1.2.6 Reacciones adversas**

La aparición de reacciones adversas puede producirse tanto en la fase inicial del tratamiento como en la fase de mantenimiento. Las reacciones adversas aparecen cuando se alcanza una dosis acumulada de 400-800 mg. Se ha descrito que un 30% de

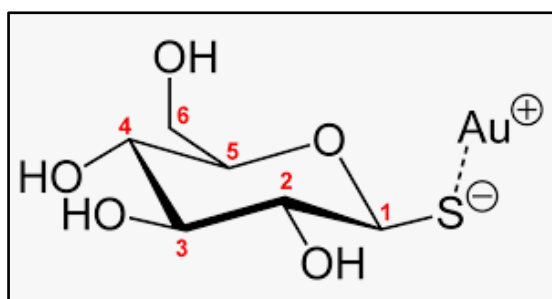
los pacientes tratados con el medicamento experimentan algún tipo de reacción adversa [14].

- **Reacciones alérgicas/dermatológicas muy frecuentes (>10%):** dermatitis exfoliativa, urticaria, eritema nudoso, erupciones liqueniformes, alopecia, prurito.
- **Reacciones genitourinarias muy frecuentes (>10%):** proteinuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis con hematuria.
- **Reacciones hepato biliares muy frecuentes (>10%):** hepatitis, ictericia colestática.

### 4.1.3 Aurotioglucosa [ $C_6H_{11}O_5SAu$ ]

#### 4.1.3.1 Descripción

La aurotioglucosa (Figura 4) es un fármaco antiartrítico activo por vía intramuscular que contiene un 50% de oro. Es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide en sus primeros estadios. Es menos eficaz frente a casos crónicos y avanzados de artritis y se emplea cuando los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos no responden de manera satisfactoria [16].



**Figura 4.** Aurotioglucosa [17]

#### 4.1.3.2 Farmacocinética

Se necesitan entre 1 y 2 meses para alcanzar una situación de equilibrio después de aplicar las inyecciones semanales de aurotioglucosa. La administración intramuscular produce unos niveles de oro más elevados que los obtenidos después de la administración oral de otras sales de oro. Esos niveles elevados pueden ser los responsables de la mayor incidencia de efectos secundarios producidos por el fármaco.

Además, se une a las proteínas plasmáticas y es capaz de traspasar la barrera placentaria y siendo excretada por la leche materna [16, 18].

#### **4.1.3.3 Indicaciones**

Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide.

#### **4.1.3.4 Contraindicaciones**

Son similares a las indicadas en el tratamiento con aurotiomolato sódico. Cabe destacar que se está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en embarazo. Por lo tanto, está desaconsejado su uso durante el embarazo al menos que los beneficios para la madre sean superiores al posible riesgo para el feto.

#### **4.1.3.5 Interacciones**

La administración con penicilamina está contraindicada por la posibilidad de causar serios efectos adversos hematológicos o renales [16].

#### **4.1.3.6 Reacciones adversas**

Los efectos adversos se suelen manifestar durante el segundo o tercer mes de tratamiento, siendo su incidencia bastante alta aunque desaparecen al interrumpir el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son de tipo mucocutáneo y varían desde un rash eritematoso hasta una dermatitis exfoliativa. Además, puede producir urticaria, eritema nodoso, rash maculopapular, rash ampolloso, lesiones vesiculares y liquenosis y decoloración de la piel [16].

Se han descrito depósitos córneos de oro, en forma de partículas amarillas en las capas anteriores de la córnea y ocasionalmente puede producir depósitos lenticulares.

### **4.3 SIDA**

Otras de las posibles aplicaciones de los compuestos de oro es su uso en el tratamiento contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente hay diversos compuestos que están en fase de estudio y podrían ser utilizados en un futuro.

Estudios clínicos desarrollados en Japón sugieren que algunos compuestos de oro como la tioglucosa de oro tienen actividad antiviral frente al VIH. Esto se debe

probablemente a que los compuestos de oro son capaces de inhibir la fusión del virus con la célula al modificar la cisteína (aminoácido esencial en proceso de entrada del virus a la célula) [22].

Nuevos estudios tratan de evaluar la seguridad de la auranofina en pacientes con VIH para reducir el reservorio viral del virus mediante la disminución de la persistencia o del número de células de memoria T en el ser humano [23, 24].

## **4.4 Enfermedades parasitarias**

### **4.4.1 Malaria**

La malaria sigue siendo un grave problema de salud en más de 90 países. La aparición de nuevas resistencias ha llevado a la necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos. Varios estudios han descubierto que ciertos compuestos de oro como la auranofina tienen actividad antipalúdica frente a *Plasmodium falciparum*. La enzima tiorredoxina reductasa (TrxR) es necesaria para mantener el equilibrio redox en las especies de Plasmodium. Mediante la inhibición de esta enzima se ve alterado dicho equilibrio redox impidiendo el crecimiento del parásito e induciendo a la apoptosis de los glóbulos rojos parasitados [25, 26].

### **4.4.2 Enfermedad de Chagas**

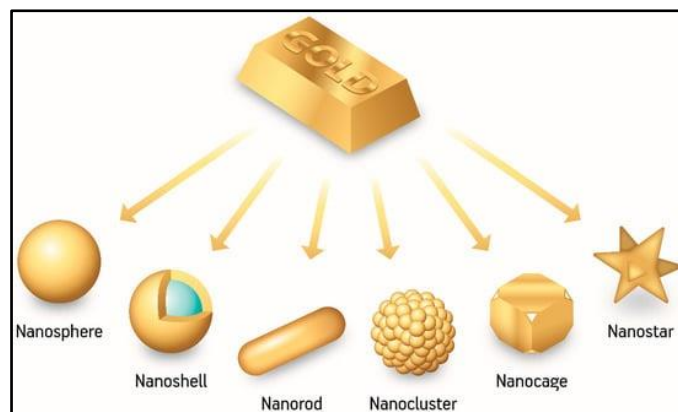
La enfermedad de Chagas es una enfermedad inflamatoria e infecciosa causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Estudios recientes han descrito la actividad de complejos metálicos de oro contra las cisteínas proteasas y la cathepsina B de dichos parásitos inhibiendo su crecimiento [27].

## **5. NANOESTRUCTURAS DE ORO**

El uso de nanotecnología para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades ha resultado de gran utilidad en estos últimos años. Es por ello que la investigación sobre nuevas nanoestructuras ha cobrado especial interés en la comunidad científica.

Las nanopartículas de oro están consideradas como un metal inerte, que apenas reaccionan con otras sustancias, por lo tanto, tienen poca capacidad de oxidarse o corroerse. Gracias a estas características lo hacen un buen candidato para utilizarlo en medicina con efectos beneficiosos para el organismo. Otras características de las

nanopartículas es que son sencillas de sintetizar y manipular, posibilitando la obtención de una gran variedad de formas como: esferas, cilindros, canastillas, estrellas, etc [28].



**Figura 5.** Nanopartículas de oro [28]

Debido a la gran capacidad de unión del oro con otras moléculas se puede utilizar para el transporte de fármacos o para reconocer objetivos específicos en el organismo. Un buen ejemplo sería la unión entre una nanopartícula de oro y el polietilenglicol, que tiene la principal característica de permanecer en la circulación sanguínea un tiempo suficiente para alcanzar tumores. Otro ejemplo, es la unión del conjugado de ácido fólico con una nanopartícula de oro que va dirigida a un receptor específico en las células cancerígenas. Los anticuerpos también son un ejemplo de moléculas orgánicas, que se pueden unir a nanopartículas de oro con la finalidad de reconocer un objetivo específico [29].

Una de las aplicaciones es el uso de la **terapia fototérmica** para el tratamiento de tumores malignos. Esta técnica consiste en hacer llegar a las nanopartículas al tumor, evitando el tejido sano, mediante la adición de anticuerpos de superficie o polietilenglicol. A continuación, son estimuladas con luz visible a una longitud de onda cercana al espectro infrarrojo, aumentando su temperatura, y consiguiendo la formación de burbujas de vapor que dañan a las células alcanzadas [30].

Otra de las aplicaciones es la **terapia fotodinámica** basada en la aplicación de sustancias fotosensibilizantes. Estas sustancias reaccionan con la luz visible, liberando compuestos tóxicos como el peróxido de hidrógeno o el radical hidroxilo, oxidando los componentes de las células y provocando su muerte. Esta terapia puede ser utilizada para el tratamiento de infecciones, tumores o afecciones cutáneas [30].



Las nanopartículas de oro pueden ser utilizadas en el **transporte de fármacos** mediante su acoplamiento a su superficie o mediante su encapsulamiento. Este último es el caso de las canastillas (nanoshells), nanopartículas que tienen un hueco en el centro. Esta técnica permite el transporte del fármaco aumentando su solubilidad y favoreciendo el paso a través de las membranas celulares [29, 31].

Por último, las AuNPs también se pueden destinar a controlar la velocidad de **liberación del fármaco** mediante cambios de pH o impulsos químicos. Esta aplicación permite distribuir el fármaco de manera óptima por todos los tejidos y órganos del cuerpo. Además, permite reducir las dosis administradas disminuyendo los efectos adversos y mejorando las concentraciones plasmáticas del fármaco en sangre [29, 31].

## 5.1 Cáncer

Unas de las aplicaciones más importantes de las AuNPs es su uso en el tratamiento del cáncer. Actualmente los métodos se basan en recurrir a moléculas con uno a más átomos de oro coordinadas con diversas estructuras para mejorar sus propiedades biológicas [19].

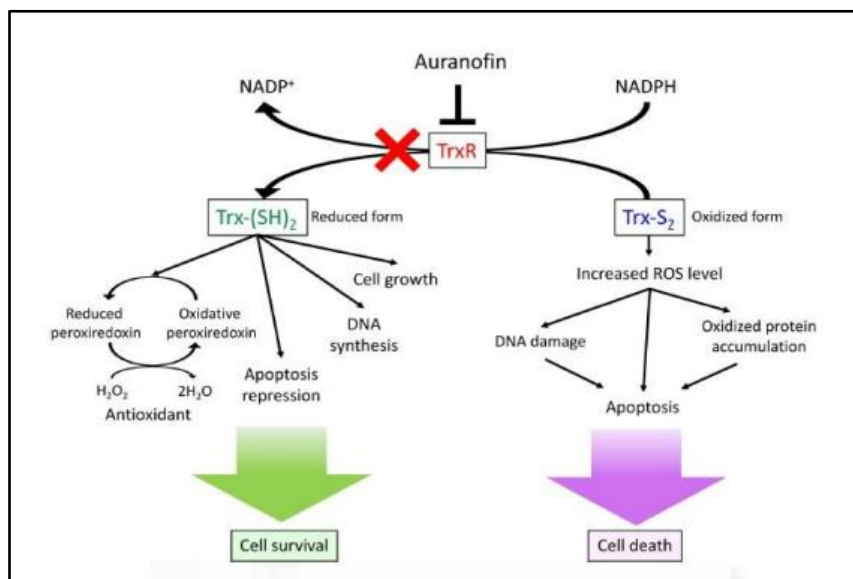
La ciclofosfamida, la 6-mercaptopurina y el metrotexato son fármacos antitumorales que tienen efectos inmunodepresores y antiinflamatorios, que tiene las mismas propiedades que los antirreumáticos. Esto, en cierto sentido, establece una conexión entre ambas terapias [20].

Los complejos de oro presentan actividad anticancerígena al dirigirse contra la tiorredoxina reductasa (TrxR) u otras proteínas y enzimas ricas en tioles, desencadenando la muerte celular a través de especies de oxígeno reactivas (EOR). Estos compuestos van a interactuar con péptidos y proteínas cuyos grupos tioles contengan selenio y/o azufre.

La auranofina es el principal compuesto de los fármacos anticancerígenos de oro (I) capaz de interferir en el sistema ubiquitina-proteasoma, que es el encargado de la reparación del ADN y de la renovación proteica en el interior de la célula. Además, es un potente y selectivo inhibidor de las seleno-enzimas tiorredoxina reductasas (TrxR). La inhibición de estos sistemas enzimáticos produce una disminución de la forma reducida y un aumento de la forma oxidada [21].

- **Forma reducida** → Aumenta la proliferación celular, activa la transcripción de factores que regulan la expresión génica y suprime los programas de muerte celular produciendo la supervivencia celular.
- **Forma oxidada** → Aumento de las especies reactivas (EOR), lo que conlleva a una acumulación de proteínas oxidadas dañando el ADN y produciendo la muerte celular.

Al suprimir el sistema de defensa antioxidante encargado de la homeostasis redox, transcripción, replicación celular y regulación de la proliferación, se produce un aumento del estrés oxidativo que inhibe el crecimiento de las células tumorales.



**Figura 6.** Esquema de acción del Auranofin sobre la TrxR. Chem Pharm Bull (2019)

Una de las posibles estrategias de los compuestos antitumorales de oro es su administración en su forma inerte y una vez en el interior del tumor, convertirla a su forma activa o citotóxica mediante catálisis por medio las AuNPs. Con esto se consigue que el tratamiento antitumoral sea selectivo y específico contra las células cancerígenas, reduciendo así muchos de los efectos secundarios asociados a la quimioterapia.

Otro posible mecanismo de acción de los compuestos antitumorales de oro se debe a que tienen dos grupos cloruro en su posición cis. Por analogía con el cisplatino [ $Pt(NH_3)_2Cl_2$ ], estos dos grupos son buenos grupos salientes y pueden ser sustituidos para unirse con las bases nitrogenadas del ADN, creando así un error que impide la replicación y produciendo la apoptosis celular [32].

## **6. CONCLUSIONES**

El uso de los compuestos de oro en medicina ha sido de gran utilidad a lo largo de la historia llegando a ser una alternativa para el tratamiento de diversas patologías. En muchas ocasiones debido a su baja eficacia o a la aparición de reacciones adversas han sido sustituidos por otros fármacos y relegados a un segundo plano.

El mayor éxito de la aplicación de estos compuestos ha sido en el tratamiento de la artritis reumatoide gracias a fármacos como la auranofina. Debido a este descubrimiento se abrieron nuevas líneas de investigación para tratar enfermedades como el cáncer, el SIDA o alguna enfermedades parasitarias entre otras.

Actualmente se están llevando a cabo diversos estudios sobre la utilización de nanoestructuras de oro para el tratamiento y diagnósticos de varias enfermedades. Esto hace pensar que estos compuestos cada vez adquieren mayor relevancia en el ámbito terapéutico, siendo una alternativa viable de futuro para mejorar el estado de salud de un gran número de pacientes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez A. Metales en medicina: ¿qué son los metalofármacos? [Internet]. Foro Química y Sociedad. 2023 [Consultado 3 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.quimicaysociedad.org/metales-en-medicina-que-son-los-metalofarmacos/>
2. Oro [Internet]. Quimica.es. [Consultado 6 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Oro.html>
3. María Concepción Gimeno, Antonio Laguna. Compuestos de oro en Medicina-Crisoterapia. Anales RSEQ.2000; (2): 16-20
4. Estudiantil DS. Oro y medicina [Internet]. DiarioSalud.do. 2020 [Consultado 8 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.diariosalud.do/estudiantil/oro-y-medicina/>
5. Sales de oro [Internet]. Edu.pe. [Consultado 15 Mar 2023]. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v03\\_n1/temas\\_revision.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v03_n1/temas_revision.htm)
6. Artritis reumatoidea [Internet]. Medlineplus.gov. [Consultado 16 Abr 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000431.htm>
7. Spain VV. Auranofina [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2015 [Consultado 18 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-auranofina-m01cb03-us>
8. Auranofina [Internet]. Chemwhat.pt. [Consultado 10 May 2023]. Disponible en: <https://www.chemwhat.pt/auranofina-cas-34031-32-8>
9. Medciclopedia. AURANOFINA EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [Consultado 20 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a076.htm>
10. Nitram Software. BOTPLUS [Internet]. Farmaceuticos.com. [Consultado 25 Abr 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>
11. Aurano-fin información Española DE la droga [Internet]. Drugs.com. [Consultado 15 Abr 2023]. Disponible en: [https://www.drugs.com/mtm\\_esp/auranofin.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/auranofin.html)
12. Aurotiomalato en vademecum [Internet]. Iqb.es. [Consultado 24 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a058.htm>
13. Sodium aurothiomalate: Gall bladder oedema and hepatotoxicity associated with hypersensitivity syndrome: case report. React Wkly [Internet]. 2018 [Consultado

- 21 May 2023]; 1688(1): 217–217. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21241684.html>
14. Medicamento D. FICHA TÉCNICA [Internet]. Farmaceuticos.com. [Consultado 4 May 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2003/9/22/f54717%20micorin.pdf>
15. Spain VV. Aurotiomalato sódico [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2015 [Consultado 6 May 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-aurotiomalato+sodico-m01cb01-us>
16. Medciclopedia. AUROTIOGLUCOSA EN VADEMECUM IQB [Internet]. Iqb.es. [Consultado 8 May 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a074.htm>
17. Aurothioglucose. React (Auckl) [Internet]. 1988 [Consultado 21 May 2023]; 205(1): 5–5. Disponible en: <https://www.wikidata.org/wiki/Q4072449>
18. PubChem. Solganal [Internet]. Nih.gov. [Consultado 13 May 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Solganal>
19. Lisaragon PP. Fármacos de oro para atacar el cáncer [Internet]. Iisaragon.es. 2021 [Consultado 14 May 2023]. Disponible en: <https://www.iisaragon.es/farmacos-de-oro-para-atacar-el-cancer/>
20. Tiekink E. Gold compounds in medicine: Potencial anti-tumor agents. Gold Bull. 2003; 36(4): 117-124
21. Yunlong L, Xiaoyan M, Xingyu C, Zhenlin L, Lin Lv. Recent development of gold(I) and gold(III) complexes as therapeutic agents for cancer diseases. Chem Soc Rev. 2022; 51(13): 5518-5556
22. Aguilar Cuevas O, Castro Ramírez R, Sánchez García JJ, López-Sandoval H, Barba-Behrens N. Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro. Educación química [Internet]. 2012 [Consultado 17 May 2023]; 23(1). Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2012000100006&lang=es](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2012000100006&lang=es)
23. Chirullo B., Sgarbanti R., Limongi D. A candidate anti-HIV reservoir compound, auranofin, exerts a selective ‘anti-memory’ effect by exploiting the baseline oxidative status of lymphocytes. Cell Death Dis. 2013; 944

24. Liu F, Anis R, Hwang E, Ovalle R, Varela-Ramirez A, Aguilera RJ et al. Group 11 Metal Compounds with Tripodal Bis (imidazole) Thioether Ligands. Applications as Catalysts in the Oxidation of Alkenes and as Antimicrobial Agents. *Molecules*. 2011; 16: 6701-6720
25. Sara E, Amanda S, Douglas C, Ngouli R, Babu T, Angela I. Plasmodium falciparum Thioredoxin Reductase (PfTrxR) and Its Role as a Target for New Antimalarial Discovery. *Molecules*. 2015; 20(6): 11459-11473
26. Aloysious Ssemaganda and others. Gold(I) phosphine compounds as parasite attenuating agents for malaria vaccine and drug development. *Metallomics*. 2018; 10(3): 444-454
27. Simon P, Renee M, Beth R, Ian B, Youngbao Z, Virginia A, Jennifer C, Patricia S, Elizabeth H, Gloria L, Jonathan L, Micki O, Ling Q, Renato S, Rebecca S, Zefferino S. Metal compounds for the treatment of parasitic diseases. Elsevier. 2008; 102(10): 1839-1845
28. Freitas de Freitas L, Varca GHC, Dos Santos Batista JG, Benévolo Lugão A. An overview of the synthesis of gold nanoparticles using radiation technologies. *Nanomaterials (Basel)* [Internet]. 2018 [Consultado 22 May 2023]; 8(11): 939. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/8/11/939>
29. Revista Ciencia y Desarrollo [Internet]. Gob.mx. [Consultado 22 May 2023]. Disponible en: <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/archivo/269/articulos/nanoparticulas-de-oro-aplicacion-medicina.html>
30. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects. *Acta Naturae* [Internet]. 2011 [Consultado 25 May 2023]; 3(2): 34–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32607/20758251-2011-3-2-34-56>
31. Sengani M, Grumezescu AM, Rajeswari VD. Recent trends and methodologies in gold nanoparticle synthesis – A prospective review on drug delivery aspect. *OpenNano* [Internet]. 2017 [Consultado 26 May 2023]; 2: 37–46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952017300038>
32. Dabrowiak James D. Gold Compounds for Treating Arthritis, Cancer and Other Diseases. In: Jhon Wiley and Sons Ltd., Publication. *Metals in Medicine*. 2ed. New York; 2009. P. 191-21