

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. III. Compuestos de Oro (Crisoterapia)

ENRIQUE J. BARAN

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

RESUMEN. Se discute brevemente el empleo de drogas a base de oro (crisoterapia), para el tratamiento de diversas enfermedades. Varios complejos de Au(I), con ligandos sulfurados y con fosfinas sustituidas, han demostrado poseer una potente acción antiinflamatoria. Se comentan, asimismo, las características químicas y actividad farmacológica de otros compuestos de oro. Finalmente, se analizan algunos de los probables mecanismos de acción biológica y efectos tóxicos colaterales más comunes de esas drogas.

SUMMARY. The use of gold-containing drugs (chrisotherapy), for the treatment of different diseases is briefly discussed. Different Au(I) complexes with sulfur-containing ligands or with substituted phosphines present a powerful antiinflammatory activity. Also, some comments on the chemical characteristics and pharmacological activity of gold compounds are discussed. Finally, the probable biological mechanisms of action and the most common toxic side-effects of these drugs are analyzed.

El oro ejerció siempre una muy especial fascinación sobre el Hombre, por lo que no debe extrañar que ya desde tiempos remotos se lo considerara también como un remedio universal, capaz de curar toda clase de enfermedades y males. Las primeras referencias acerca de compuestos de oro utilizados con fines curativos se remontan a la antigua medicina china, unos 2500 años a.C.

También los alquimistas se ocuparon intensivamente de él. Durante el siglo VIII se intenta reiteradamente la preparación del llamado *Elixir de la Vida*, un preparado milagroso a base de oro, del

que se esperaba fuera capaz de curar todas las enfermedades y mantener la eterna juventud (!).

En el siglo XIII alcanza cierta difusión un preparado llamado *Aurum Potabile*, oro disuelto en agua regia y diluido con aceites esenciales, que era recomendado para el tratamiento de la lepra y varias otras enfermedades. Y aún durante todo el siglo XVIII se utilizaron intensivamente compuestos de oro en el tratamiento de las más variadas afecciones, pero sin ningún fundamento ni bases científicas ciertas.

Recién a partir de 1890, cuando

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Compuestos de oro; Crisoterapia; Actividad farmacológica.
KEY WORDS: *Pharmacotherapy; Gold Compounds; Chrisotherapy; Pharmacological Activity.*

Koch pudo demostrar que el complejo $\text{KAu}(\text{CN})_2$ era letal *in vitro* para el microorganismo responsable de la tuberculosis, se inicia la era moderna de aplicación de compuestos de oro en medicina con bases bioquímicas firmes. Estas terapias, basadas en el uso de sales y complejos de oro, recibieron corrientemente el nombre de crisoterapia¹.

COMPUESTOS DE ORO EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS Y ARTRITIS

La administración de dicianoaurato(I) a pacientes tuberculosos mostró una notable eficacia, pero generaba también serios efectos tóxicos colaterales. Estos primeros éxitos indujeron a la búsqueda de otros compuestos de oro adecuados para el tratamiento de la tuberculosis en los que se pudieran minimizar esos efectos tóxicos, lo que generó una notable actividad de investigación en este campo. Las terapias con drogas conteniendo oro alcanzaron su máximo florecimiento en la década 1925-35, a la que se llamó muchas veces la Década del Oro en los tratamientos de tuberculosis².

Los primeros resultados en la búsqueda de nuevos y mejores fármacos conteniendo oro, concretadas alrededor de 1920, llevaron a la síntesis de varios tioles de Au(I), del tipo Au-S-R, muy estables en solución y con una gran actividad biológica, pero mucho menos tóxicos que el $\text{KAu}(\text{CN})_2$.

En la Fig. 1 se muestran una serie de drogas de este tipo que alcanzaron gran difusión en su momento³. A éstas hay que agregar todavía el sulfuro de oro(I) coloidal, que se comercializó durante un tiempo con el nombre de *Sulfuro de Aurrol*, y el bis-tiosulfatoaurato(I) de sodio, $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$, conocido como *Sana-crisina*, *Crisalbina* o *Aurotion*.

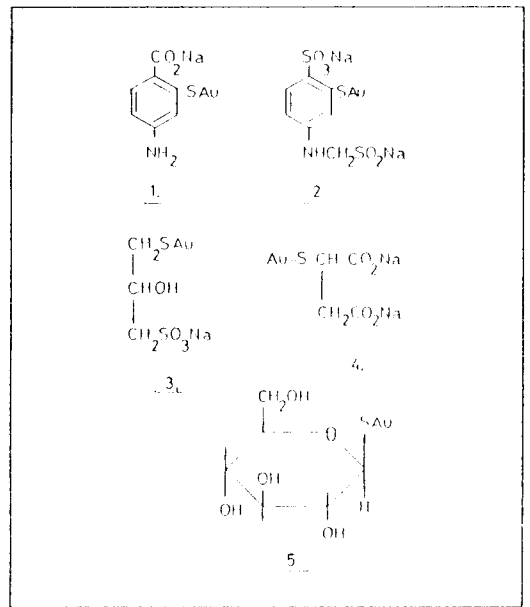


Figura 1. Algunas drogas conteniendo oro. 1: sal sódica del ácido 4-amino-2-sulfido auroso-benzoico (nombre comercial: *Crisolgan*); 2: sal disódica del ácido 4-aminometilsulfino-2-sulfido auroso-benceno sulfónico (nombre comercial: *Solganal*); 3: sal sódica del ácido 3-sulfido auroso-2-hidroxiopropanosulfónico (nombre comercial: *Alocrisina*); 4: sal disódica del ácido 2-sulfido auroso succínico (nombre comercial: *Miocrisina*); 5: 1-tio- β -D-glucopiranosato de oro (I) (nombre comercial: *Solganal-B-oleoso*).

En 1927, Landé⁴ introdujo algunos de esos compuestos para el tratamiento de artritis reumatoideas pensando, incorrectamente, que podría existir alguna relación entre artritis y tuberculosis. A pesar de esta concepción errónea, la crisoterapia alcanzó rápidos y espectaculares resultados en el tratamiento de estas afecciones y, si bien a partir de 1935 la mayoría de estas drogas perdieron vigencia para el tratamiento de la tuberculosis, la utilización del "*Solganal-B-oleoso*" y de la "*Miocrisina*" siguió teniendo amplia aplicación en el tratamiento de la artritis.

De acuerdo a estudios sistemáticos y a opiniones médicas muy recientes^{2, 5},

estas dos drogas tienen la misma efectividad que muchas otras actualmente en uso para este tipo de afecciones, sobre todo en el tratamiento de los casos más difíciles y se ubican además, en el reducido grupo de fármacos capaces de producir alteraciones positivas ciertas, aún en los casos más agudos.

Una desventaja de las drogas reunidas en la Fig. 1 es que todas ellas deben ser administradas intramuscularmente, en dosis del orden de 50 mg/semana. Esto torna dificultoso el control de posibles efectos tóxicos colaterales, los que pueden persistir por tiempos considerablemente largos incluso después de haberse discontinuado la crisoferapia^{2, 3, 6}.

La posibilidad de utilizar drogas que puedan administrarse por vía oral tiene considerables ventajas a este respecto, ya que de esta forma se permite una ingesta diaria en dosis mínimas pero continuadas y se facilita el control de toxicidad. Por otro lado, diversos estudios farmacocinéticos con animales de laboratorio han demostrado claramente que la administración oral continuada produce mayor estabilidad de los niveles de oro en sangre y una menor acumulación renal que la producida por las drogas inyectables⁶.

La búsqueda de drogas de este tipo constituye uno de los campos actuales de investigación en esta área. Entre estas nuevas drogas han despertado creciente interés los complejos de Au(I) con fosfinas. Este tipo de compuestos se conoce desde hace más de un siglo y se pueden preparar fácilmente por reacción entre sales de Au(III) y dos equivalentes de fosfina, obteniéndose complejos del tipo $R_3P-Au-X$ ($R =$ alquilo, $X =$ haluro)^{2, 7}. Estas especies poseen una remarcable estabilidad y pueden ser destiladas a presión reducida sin sufrir descomposición.

Sin embargo, sólo en años recientes algunas de ellas han sido ensayadas como agentes antiinflamatorios^{2, 3, 6, 7} mostrando una actividad notable además de la ventaja de poder ser administradas oralmente^{8, 9}. La Fig. 2 muestra algunas de estas nuevas drogas^{2, 7}. Algunas de ellas han podido formularse como tabletas, tal el caso del 3,8-dietil-1,6-ditio-3,8-difosfa-2,7-diaura-ciclodecano, que puede ser obtenida por reacción directa entre $Et_3P-Au-Cl$ y $HSCH_2CH_2-Et_2$ ($Et =$ etilo)⁶.

Un compuesto particularmente interesante y activo es el 2,3,4,6-tetraacetato de 1-tio- β -D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I), conocido comúnmente como *Auranofina*, que pertenece a una clase de compuestos que son alquil-fosfinas de

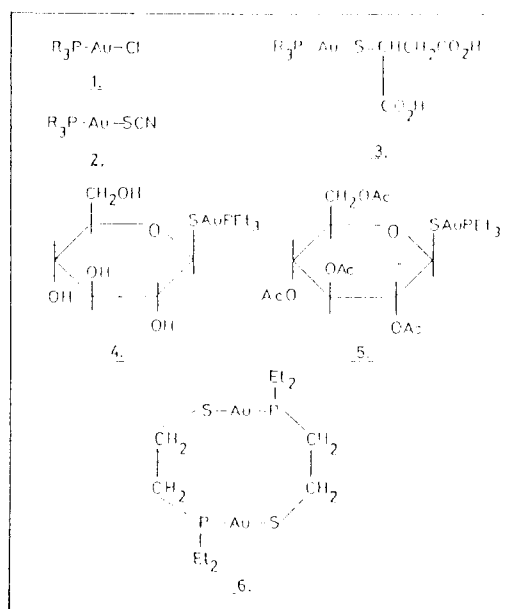


Figura 2. Ejemplos de algunos compuestos de oro(I) con fosfinas que presentan actividad antiinflamatoria: 1. cloruro de trialquilfosfina oro(I); 2. tiocinato de trialquilfosfina oro(I); 3. tiomato de trialquilfosfina oro(I); 4. 1-tio- β -D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I); 5. 2,3,4,6-tetraacetato de 1-tio- β -D-glucopiranosato de trietilfosfina oro(I); 6. 3,8-dietil-1,6-ditio-3,8-difosfa-2,7 diaura-ciclodecano.

Au(I) derivadas de glucopiranosidos. Los mismos pueden obtenerse ya sea tratando el disulfuro de bis(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -glucopiranosilo) con Et_3PAuR ($\text{R} = \text{C}_{1-6}$ -alquiltio; PhCH_2S ; $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ o Et_3PAuS) en un solvente aprótico como por ejemplo el CHCl_3 o, alternativamente, por O-acetilación directa del Et_3PAu -1-tio- β -D-glucopiranosido con exceso de Ac_2O ⁶. Otros posibles métodos de síntesis involucran la generación previa de otros intermediarios.

La *Auranofina* ha sido ya ensayada ampliamente y ha mostrado ser altamente efectiva por administración oral, tanto en animales de laboratorio como en ensayos clínicos⁶. La concentración de oro determinada en suero indica una muy buena y efectiva absorción de la droga. El hecho de que su acción antiartrítica esté asociado a la presencia del oro ha quedado claramente demostrado, ya que el ligando solo, utilizado en dosis iguales a la presente en la droga, no tiene ninguna respuesta.

Más recientemente se han comenzado a ensayar otros complejos de Au(I), de tipo un tanto diferente a los ya mencionados, varios de los cuales tienen también propiedades antiinflamatorias marcadas, y pueden ser también administrados oralmente⁶. En general, se trata de complejos bis-coordinados del tipo $[\text{R}_3\text{P-Au-PR}_3]^+$, $[\text{R}_3\text{P-Au-PR}'_3]^+$, $[\text{py-Au-py}]^+$ o $[\text{py-Au-PR}_3]^+$ ($\text{py} = \text{piridina}$), utilizándose como contraaniones más habituales algún haluro, el ClO_4^- o el BF_4^- .

OTRAS APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS DE ORO

Aparte de la ya mencionada aplicación al tratamiento de la tuberculosis y de las artritis, los fármacos conteniendo oro han encontrado escasa aplicación en otros campos. No obstante, debe men-

cionarse que algunos de los compuestos citados más arriba han encontrado también aplicación en el tratamiento de algunos tipos de asma, de origen tuberculoso, así como en el de una enfermedad de la piel (*pemphigus vulgaris*) originada en desórdenes del sistema de autoinmunidad⁶. En el tratamiento de esta última afección se suele combinar la crisoterapia con los corticoesteroides.

Especialmente interesante es también el hecho de que varios complejos de oro, con ligandos sulfurados, poseen una fuerte acción antimicrobiana. En este grupo de sustancias se ubican por ejemplo, la sulfamida y la sulfadiazina de Au(I) en los que el oro potencia notablemente la acción que ya presentan los ligandos aislados. Otros tiocomplejos de oro han demostrado ser útiles para el tratamiento de infecciones micóticas⁶.

Los complejos de oro, como los de muchos otros metales de transición pesados, han sido ensayados en la búsqueda de posible acción anticancerosa^{1, 10}. Hasta ahora, sólo muy pocos compuestos de oro han mostrado alguna actividad en este sentido. La ya mencionada *Auranofina* parece tener alguna capacidad antitumoral, lo mismo que algunos otros complejos derivados del tetrazol, del tipo $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{N}_4\text{CR})$ ⁶. Recientemente se ha mencionado también a un complejo de Au(III) con diazouracilo, $[\text{AuCl}_2(\text{diazurac})_2]\text{Cl.HCl}$, como poseyendo actividad antitumoral^{2, 7}. Esta observación permite generar algunas expectativas en cuanto a la posibilidad de que otros complejos de Au(III) presenten actividad similar. En este contexto es interesante tener presente que el anión AuCl_4^- forma complejos muy estables e insolubles con varios nucleótidos y nucleósidos.

En forma del isótopo radioactivo ¹⁹⁸Au (emisor β^- , $t_{1/2} = 2.7$ d), el oro

encuentra importantes aplicaciones como radiofármaco de diagnóstico, generalmente bajo forma de oro coloidal⁷. Ha sido utilizado en estudios de cánceres de vejiga y en estudios de médula ósea, hígado y pulmón.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LOS COMPUESTOS DE ORO

Todos los compuestos de oro, tanto si son aplicados por vía intramuscular como intravenosa u oral, son absorbidos rápidamente y su concentración plasmática crece al cabo de pocas horas. En el torrente sanguíneo el oro está casi enteramente unido a proteínas plasmáticas y no se asocia ni al fibrinógeno ni a los eritrocitos. El oro se acumula especialmente en el hígado, el bazo y el riñón.

Durante la crisoterapia se encuentra una alta acumulación de oro en células sinoviales, aunque su distribución no es uniforme y el metal aparece en forma bien localizada en los macrófagos.

Actualmente existen variadas especulaciones y teorías en torno a la acción antiartrítica de las drogas de oro en base a las cuales se pueden mencionar los siguientes posibles mecanismos de acción³:

1. Inhibición de enzimas lisosomales responsables de la inflamación de las articulaciones.
2. Inhibición del crecimiento de agentes infecciosos (bacterias, virus (?), micoplasma) responsables de la afección.
3. Influencia directa sobre la estructura de los tejidos afectados, estabilizando el colágeno o introduciendo modificaciones en uniones S-S anómalas, generadas en proteínas.
4. Influencia sobre la respuesta inmune.
5. Influencia sobre la síntesis de prostaglandina.

Como puede verse, el panorama es bastante amplio en posibilidades y sumamente complejo en cuanto a su clarificación. Puede apreciarse también que algunos de los mecanismos propuestos son similares a los que se postulan en relación a la acción antiinflamatoria de ciertos complejos de cobre¹¹.

Finalmente, puede mencionarse que los efectos tóxicos del oro, cuya intensidad y duración son muy variables y dependen tanto de la duración del tratamiento como del modo de administración y de las dosis aplicadas, son bastante diversos. Las reacciones tóxicas más comunes generalmente afectan a la piel y a las membranas mucosas e incluyen diarreas, estomatitis, diversos tipos de dermatitis, gastritis y faringitis. En algunos casos se ha llegado a detectar encefalitis y hepatitis como consecuencia de tratamientos prolongados.

Las drogas de oro solubles en agua son eliminadas fundamentalmente por vía urinaria, mientras que las insolubles se acumulan más largamente en los órganos, siendo la excreción fecal la principal vía de eliminación del oro.

Los efectos tóxicos colaterales de las drogas de oro logran controlarse iniciado los tratamientos con dosis muy bajas y produciendo su incremento gradual. Asimismo, puede ejercer un control detoxificante a través del uso de diversos agentes quelantes que tienen gran afinidad por el oro como el BAL o la DL-penicilamina⁶.

DROGAS DE ORO Y OBESIDAD

Se ha observado que la inyección de *Solganal-B-oleoso* en lauchas produce obesidad, generando aumentos de peso de hasta un 33%. Este efecto parece estar ligado específicamente a esta droga, ya que otros fármacos conteniendo oro no

muestra acción alguna en este sentido¹².

Probablemente el oro-tioglucoza destruye a algún receptor de glucosa y es posible que un mejor conocimiento de este fenómeno permita obtener información muy valiosa acerca de la naturaleza de la obesidad.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y desarrolla sus actividades en el marco del Programa "QUINOR" de ese organismo, al que agradece el constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica", Ediciones Faba, La Plata
2. Sadler, P.J. (1976) *Gold Bull.* 9: 110-8
3. Sadler, P.J. (1976) *Struct. Bonding* 29: 170-214
4. Landé, K. (1927) *Münch. Mediz. Wochenschr.* 74: 1132
5. Constable, T.J., A.P. Crockson, R.A. Crockson y B.Mc. Conkey (1975) *Lancet* 4: 1176-9
6. Dash, K.C. y H. Schmidbaur (1982) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, Ed.) 14: 179-205, M. Dekker, New York
7. Puddephatt, R.J. (1978) "The Chemistry of Gold", Elsevier, Amsterdam
8. Walz, D.T., M.J. Di Martino, B. Sutton y A. Misher (1972) *J. Pharm. Exper. Ther.* 181: 292-7
9. Sutton, B.M., E.Mc. Gusty, D.T. Walz y M.J. Di Martino (1972) *J. Med. Chem.* 15: 1095-8
10. Sadler, P.J. (1982) *Chem. Brit.* 18: 182-8
11. Baran, E.J. (1985) *Acta Farm. Bonaerense* 4: 125-33
12. Mayer, J. y N.B. Marshall (1956) *Nature* 178: 1399-400