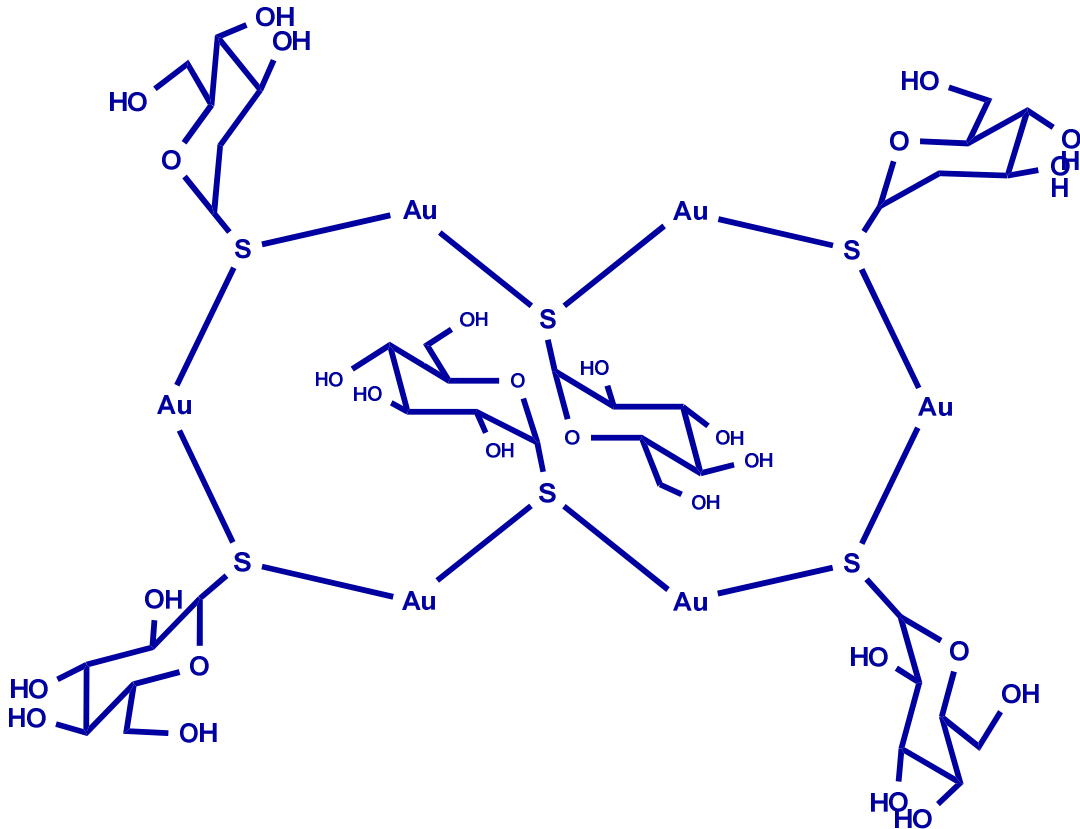


SALES DE ORO TRATAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE INFORME TÉCNICO

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS.-

El empleo medicinal de las sales de oro figuraba en el papiro de Ebers y en los escritos de Hipócrates, pero su uso comenzó a extenderse durante el siglo XIV, manteniéndose con altibajos hasta bien entrado el siglo XX. En un principio se recomendaba para patologías tan diversas como la epilepsia, esterilidad y desordenes uterinos. Mas tarde se le consideró útil para el tratamiento de la tuberculosis hasta que el ensayo de *Detroit* (USA) en 1931 demostró su falta de eficacia y dio fin a su empleo en las infecciones por la micobacteria tuberculosa.

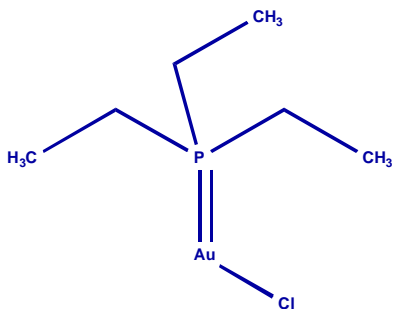
Pero su historia no terminó aquí.



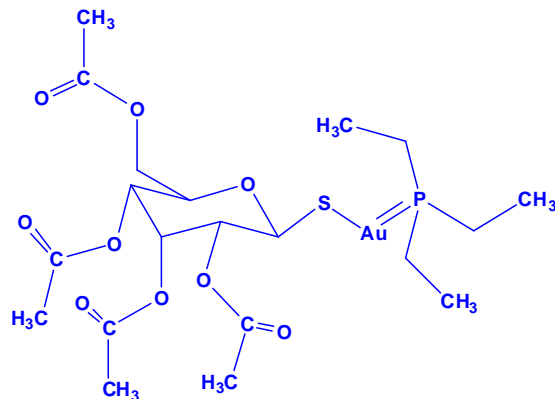
AUROTOIOLUCOSA

Muchos tiolatos de oro eran compuestos líquidos, de olor muy desagradable, que se oxidaban en el aire, con la excepción de aurotioglucosa (Sonagal®), introducido por *Schering Corporation*, en Berlín. Aurotioglucosa es un hexámero de glucosa (ver fórmula) en disolución acuosa. A diferencia de otros tiolatos de oro, la aurotioglucosa se formuló como una suspensión en aceite. Esta formulación tenía la ventaja de que liberaba el oro muy lentamente (a diferencia de otras sales de oro), lo que explicaba la menor incidencia de efectos adversos observados. Se llevó a

cabo un ensayo clínico con 39 pacientes que padecían tuberculosis, endocarditis bacteriana u otros problemas médicos que se achacaron a infecciones bacterianas, pero que muy probablemente eran debidos a fiebre reumática. *Landé*, quien llevó a cabo este estudio mal diseñado, creyó que su compuesto de oro tenía propiedades antisépticas, además de un mal definido efecto antituberculoso. Sin embargo, la observación más importante, desde el punto de vista actual, fue que las sales de oro aliviaban el dolor de las articulaciones en pacientes afectados de artritis reumatoide. Esta sorprendente e inesperada observación hizo que *Jacques Forestier*, en Paris, comenzara a administrar sulfonato de tiopropanol de oro y sodio (Allocrysina®), semanalmente por inyección intramuscular. Publicó sus primeros resultados al cabo de 6 años, dando a conocer que entre un 70% y un 80% de los pacientes mejoraban de su artritis reumatoide a pesar de padecer importantes efectos secundarios. El estallido de la Segunda Guerra Mundial dio al traste con un ensayo clínico a gran escala que tenía como objetivo confirmar y avalar los resultados obtenidos en pacientes individuales por *Jacques Forestier*. El ensayo, mucho menos ambicioso, se realizó finalmente en la *Western Infirmary* de Glasgow, Escocia, y se presentó en 1945. Se decía que un 82% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con inyecciones intramusculares semanales de aurotiomalato de oro mejoraban. Y en base a estos estudios se estableció el uso de las sales de oro en el tratamiento de la artritis reumatoide.



CLORURO DE ORO Y TRIETILFOSFINA

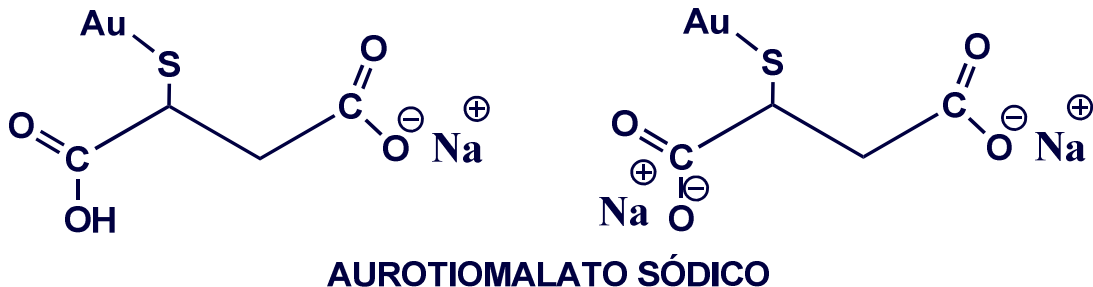


AURANOFINA

Hasta entonces, los compuestos de oro debían administrarse por inyección intramuscular.

Blain Sutton descubrió que los complejos alquifosfina de oro, muy lipofílicos, manifestaban efectos antiinflamatorios cuando se administraban por vía oral. El más potente de todos ellos era cloruro de trietilfosfina de oro (ver formula), con una potencia similar a la lograda con aurotiomalato inyectable. Su elevada toxicidad hizo inviable su comercialización. Sin embargo, la auranofina (un derivado de glucosa acetilado) demostró un mejor perfil de seguridad. Aun cuando es algo menos eficaz

que los preparados de oro inyectables, se comercializó para su uso oral, siendo su biodisponibilidad de aproximadamente un 25%.



Aurotiomalato sódico es, de hecho, una mezcla de las sales monosódica y disódica del “ácido (2RS)-2-(aurosulfanil)butanodióico”.

Contiene 44,5% de oro y 10,8% de sodio, calculado como sustancia seca.

FARMACOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.-

Las sales de oro se usan por sus acciones anti-inflamatorias en:

1. Artritis reumatoide progresiva
2. Artritis idiopática juvenil progresiva
3. ¿Artritis psoriásica?

Se administra por inyección intramuscular profunda, aplicando un suave masaje previo en el lugar donde se vaya a realizar la inyección, para mejorar la perfusión sanguínea y evitar, o limitar, la potencial reacción vasomotora. El paciente debe permanecer acostado durante 10 minutos tras la inyección; y en observación durante 30 minutos más.

Se administran **10mg la 1ª semana** para valorar la tolerancia del paciente. Si es adecuada, se administrarán **50mg a intervalos semanales** hasta que se produzcan signos de remisión. A partir de ese momento, el intervalo de dosificación pasará a ser de **50mg cada 2 semanas** (se pueden administrar dosis superiores) hasta lograr una remisión completa. La posología de administración pasará a ser entonces de **50mg/4↔6 semanas**. El tratamiento se puede mantener, si se tolera y los efectos se mantienen, **hasta 5 años**.

Pueden ser necesarias dosis de hasta 300mg a 500mg. En cualquier caso no deben administrarse dosis > 1g.

En ausencia de toxicidad pueden administrarse hasta 100mg semanalmente, durante 6 semanas.

Si no se logra una respuesta adecuada al cabo de 2 meses de tratamiento, el fármaco se considera ineficaz, debiéndose buscar otra alternativa.

EMPLEO EN NIÑOS.-

En los niños con artritis idiopática juvenil, la dosis inicial de Aurotiomalato será de 1mg/Kg, semana, por inyección intramuscular profunda. La dosis máxima es de 50mg cada semana. Naturalmente, 1/10 parte de la dosis inicialmente calculada se deberá administrar durante 2 semanas ó 3 semanas para determinar la tolerancia del niño al fármaco.

La dosis (1mg/Kg, semana) se mantendrá hasta que aparezcan signos de remisión. Solo a continuación, se podrá incrementar de modo gradual cada 4 semanas. Si no se observa remisión transcurridas 20 semanas desde el inicio del tratamiento, se deberá cambiar a otro fármaco DMARD (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*).

USO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.-

Su uso en la artritis reumatoide fue importante durante algún tiempo pero la existencia de fármacos más novedosos y con una relación “eficacia vs toxicidad” más favorable, ha derivado en un menor interés de las sales de oro como fármacos antirreumáticos.

Los compuestos de oro también se han empleado en el tratamiento de la artritis psoriásica con resultados variables.

FARMACOCINÉTICA.-

Aurotiomalato sódico se absorbe fácilmente tras su inyección intramuscular.

Entre un 85% y un 95% del fármaco en plasma se halla unido a proteínas plasmáticas.

Con una posología semanal de 50mg, las concentraciones de equilibrio (C_{SS}) se hallan en el rango 3mcg/ml↔5mcg/ml, y se alcanzan al cabo de entre 5 semanas y 8 semanas.

Se distribuye extensamente en los tejidos corporales, incluyendo el líquido sinovial.

La T_{1/2} en suero oscila entre 5 días y 6 días, prolongándose tras cada dosis administrada. Se detecta la presencia de oro en la orina hasta un año después de finalizar el tratamiento, debido a la acumulación de oro en tejidos y su lenta liberación posterior.

Se elimina principalmente en orina; y escasamente en heces.

Atraviesa la barrera placentaria y se segrega en la leche materna.

PRECAUCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES.-

SITUACIÓN CLÍNICA	OBSERVACIÓN
Dermatitis exfoliativa	Contraindicado
Enterocolitis necrotizante	Contraindicado
Fibrosis pulmonar	Contraindicado
Pacientes ancianos	Precaución
Insuficiencia hepática y/o renal	Moderada: precaución
	Grave: contraindicado
Historial de desórdenes hematológicos	Contraindicado

SITUACIÓN CLÍNICA	OBSERVACIÓN
Pacientes muy debilitados	Contraindicado
Diabetes mellitus controlada	Precaución
Insuficiencia cardíaca	Precaución
Eczema, urticaria	Precaución
Colitis	Precaución
Bajo índice de sulfoxidación	Mayor susceptibilidad

Antes de cada nueva inyección intramuscular de sales de oro, se ha de realizar un hemograma completo; y, así mismo, determinar la concentración de albúmina en orina (posible proteinuria).

Todos los pacientes a quienes se les prescriben sales de oro (en formulación oral o parenteral) deben estar informados de la posible aparición de úlceras en la garganta, lengua, alteraciones del sentido del gusto (sabor metálico), prurito, dermatitis, ulceraciones bucales, epistaxis, encías sangrantes, hemorragias, menorragia, pirexia, indigestión, diarrea, o sensación de malestar inespecífico.

Se recomienda realizar una radiografía anual.

EFFECTOS ADVERSOS.-

Las sales de oro se asocian con un amplio rango de efectos adversos. No obstante, con un adecuado ajuste de la dosis, solo 1/3 de los pacientes manifiestan sufrir efectos adversos. Uno de cada cinco pacientes padecerá efectos adversos de una gravedad suficiente para comprometer sus vidas.

Los efectos adversos más comunes afectan a la piel y membranas mucosas, con prurito (un signo premonitorio de intolerancia) y estomatitis (asociada a menudo a sabor metálico).

Efectos adversos dermatológicos: las dermatitis asociadas a prurito, cuando se manifiestan, lo hacen transcurridos entre 2 meses y 6 meses del tratamiento intramuscular. Otras reacciones adversas sobre la piel y membranas mucosas incluyen: eritema, erupciones maculopapulares, eritema multiforme, urticaria grave, eczema, dermatitis seborreica, erupciones liquenoides, alopecia, dermatitis exfoliativa, glositis, faringitis, vaginitis, fotosensibilidad y crisis (pigmentación irreversible de la piel).

Efectos adversos hematológicos: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y anemia aplásica.

Efectos adversos de tipo renal: proteinuria, que puede complicarse con hematuria y nefrosis.

Efectos adversos de tipo pulmonar: fibrosis pulmonar que causa disnea.

Efectos adversos de tipo hepatobiliar: hepatitis tóxica e ictericia colestática.

Miscelánea de efectos adversos: neuritis periférica, psicosis, mioquimia (movimientos involuntarios de las fibras musculares), síndrome de *Guillain-Barré*, encefalopatía, fiebre, alteraciones gastrointestinales, incluyendo enterocolitis.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de depósitos de oro en los ojos.

Tras la inyección intramuscular de sales de oro, se puede producir una reacción vasomotora similar a la causada por los nitritos, caracterizada por debilidad, sudoración profusa, palpitaciones y síncope.

Ocasionalmente se puede presentar una exacerbación inicial de la sintomatología de la artritis reumatoide.

Zaragoza, marzo, 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza