

11227
20/72



Universidad Nacional Autónoma de México
División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina
Curso de Especialización en Medicina Interna
Hospital General "10. de Octubre"
I. S. S. S. T. E.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
CON SALES DE ORO

*No es
Asesor investigador
Dr. M. Durán
Pineda*

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta

DR. JORGE A. J. TORRES PEREZ

Asesor de Trabajo
DR. OSCAR SAITA K.

Profesor del Curso
DR. OSCAR SAITA K.



México, D. F.

1985

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVO	3
III MATERIAL Y METODOS	3
IV RESULTADOS	5
V DISCUSION	16
VI CONCLUSIONES	18
VII RESUMEN	19
VIII BIBLIOGRAFIA	21

I N T R O D U C C I O N

Los compuestos del oro forman parte del segundo grupo de drogas empleadas en el manejo de la Artritis Reumatoide (A.R.), - los otros medicamentos son los antimaláricos, la D-penicilamina y posiblemente el levamisole. (4,5 y 7)

Estas drogas difieren de las del primer grupo en que comparten mínimas e inespecíficas propiedades antiinflamatorias.

Sin embargo se ha sugerido que potencialmente afecta en el progreso de la enfermedad y previenen el daño progresivo al hueso y cartílago, característico de la A.R.

Por 50 años, el oro ha jugado un papel importante en el tratamiento de la A.R.. Lande en 1927 y Forestier en 1929 mostraron que el oro inhibía al bacilo tuberculoso in vitro. Forestier - en 1930 publicó su experiencia con la crisoterapia en la A.R., y en 1941 fueron hechos estudios metabólicos por Freyberg acerca de la absorción y excreción de las sales de oro. Desde --- 1930 muchos investigadores han reportado los efectos benéficos de los compuestos de oro hidrosolubles, la auriotioglucosa y el tiomalato sódico de oro. (4 y 10)

El mecanismo de acción exacto es desconocido. Junto a sus propiedades antibacterianas, el oro suprime parcialmente la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos, estabiliza la membrana lisosomal y de este modo inhibe la liberación de enzimas.

La posibilidad de que pueda suprimir la respuesta inmune fué sugerida por la observación de que los niveles de inmunoglobulinas y los títulos de factor reumatoide, muchas veces disminuían en los pacientes tratados con oro. (4,5 y 10)

Los experimentos indican, que el oro inhibe selectivamente un número de las funciones de los fagocitos mononucleares, mientras que tiene mínimos efectos inhibitorios sobre la función de los linfocitos.

Estos datos apoyan la idea de que la acción del oro en la A.R., puede resultar de la facultad de inhibir la capacidad funcional de los fagocitos mononucleares involucrados en la iniciación y la expresión de la sinovitis inflamatoria crónica media da inmunologicamente. (3 y 4).

En vista del papel crítico de los macrófagos en la inducción y expresión de la respuesta inflamatoria, la interferencia con su función por los compuestos del oro, puede explicar la eficacia de la crisoterapia para reducir la inflamación reumatoide.

Indicaciones para la crisoterapia. - La principal indicación es A.R. activa que no responde a la terapia conservadora (reposo, aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos) y que es progresiva.

Para considerar la progresión de la enfermedad debe observarse sinovitis persistente e intratable, osteoporosis progresiva, erosiones óseas y estrechamiento temprano del espacio articular (4,5 y 10).

El oro también puede ser usado en combinación con esteroides en pacientes cuyos síntomas son agudos y requieren supresión inmediata de la sinovitis, no lograda con agentes no esteroideos.

Se puede usar en enfermedad de larga evolución con deformidades articulares, pero la efectividad del oro en esta circunstancia es dudosa. Se ha usado para A.R. con nódulos subcutáneos y factor reumatoide positivo, en la artritis asociada con síndrome de Felty, o síndrome de Sjogren, y en la artritis reu

matóide juvenil.

Reacciones adversas a la crisoterapia.- Las manifestaciones tóxicas varían de un 4 a un 54%. (1,2,4 y 10).

El prurito usualmente anuncia mucha intolerancia de la piel a la droga, y las manifestaciones cutáneas por oro son variables pero la más temida es la dermatitis exfoliativa.

La estomatitis puede acompañar a las reacciones dérmicas u ocurrir por sí sola, algunos pacientes refieren un gusto metálico.

El tipo más común de toxicidad renal es la albuminuria, pero el síndrome nefrótico y la glomerulonefritis solo ocurren ocasionalmente, se piensa que las lesiones son por depósito de oro en los túbulos distal y proximal. en la glomerulonefritis y el síndrome nefrótico el oro debe ser suspendido.

La anemia aplásica es la reacción adversa más temida de la crisoterapia, y cualquier indicio de trombocitopenia y granulocitopenia, debe suspender el tratamiento.

La reacción nitritoide o vasomotora solo se presenta con el tiosulfato sódico de oro, y consiste en mareo y síncope. (4).

OBJETIVO: Comprobar la utilidad de las sales de oro en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 11 pacientes en forma prospectiva, derechohabientes del ISSSTE, del Hospital General "1o. de Octubre" y del Servicio de la Consulta Externa de Medicina Interna, en un periodo de tiempo comprendido de noviembre de 1983 a octubre de 1984.

Todos los pacientes tienen el diagnóstico de Artritis Reumatoide (A.R.), demostrado por clínica, laboratorio y rayos X.

Todos los pacientes contaban con los siguientes estudios de laboratorio y gabinete, además de historia clínica completa:

Biometría hemática completa
Examen general de orina
Velocidad de sedimentación globular
Química sanguínea
Factor reumatoide cuantitativo y cualitativo
Radiografías comparativas de manos y columna

El medicamento que se uso fué el Tiomalato sódico de oro, de -- 50 mg. la ampolleta, aplicada cada semana vía intramuscular, -- hasta alcanzar dosis acumulativa de 800 mg, dependiendo de la -- respuesta del paciente, pudiendo llegar a 1000 mg. como dosis -- máxima.

Los criterios para incluir a los pacientes fueron: aquellos pacientes con A.R. activa y progresiva (1,2 y 3), que se habían beneficiado muy poco con medicamentos antiinflamatorios convencionales. Pacientes que recibían esteroides sistémicos, sin lograrse mejoría clínica y observarse datos de artritis activa además de hipercorticismismo, éstos se aceptaron con -- una finalidad de tratar de reducir o suspender gradualmente los esteroides.

Los criterios para excluir a los pacientes fueron:

la aparición de efectos tóxicos del medicamento, como leucopenia, trombocitopenia, anemia no relacionada a la artritis.

Otros efectos tóxicos importantes son a nivel renal, como albuminuria o bien datos de síndrome nefrótico o glomerulonefritis. La aparición de dermatitis exfoliativa,

La respuesta al tratamiento se valoró con los siguientes criterios:

a cada paciente se le clasificó funcionalmente al inicio y al término del tratamiento, según la clasificación funcional de la Arthritis Rheumatoide Association (A.R.A.) (1 y 2):

Clase I.- Pacientes con capacidad funcional completa.

Clase II.- Pacientes con capacidad funcional adecuada, a pesar del dolor.

Clase III.- Capacidad limitada en sus actividades normales por dolor.

Clase IV.- Incapacitado en silla de ruedas, o confinado a la cama.

Se tuvo control semanal de biometría hemática completa y examen general de orina, con el fin de percatarse de complicaciones serias como anemia aplásica, o bien albuminuria, elevación de la urea y la creatinina, reducción de las proteínas totales (1 y 2).

RESULTADOS

De los 11 pacientes estudiados, las edades límites fueron 20 a 60 años, con un promedio de edad de 37 años. Todos los pacientes fueron del sexo femenino. (Cuadro 1).

En cuanto a la antigüedad de la Artritis Reumatoide (A.R.), la mayoría de los pacientes (6), tenían de 2 a 4 años de antigüedad y habían recibido diversos tratamientos sin resultados favorables. (Cuadro 2)

Se clasificó a los pacientes al inicio y al final del tratamiento, según la clasificación funcional de la Arthritis Rheumatoide Association (A.R.A.), con la finalidad de observar variaciones. (Cuadro 3 y 4)

Las articulaciones más afectadas fueron, la metacarpofalángica, todos los pacientes se vieron afectados, 3 pacientes tuvieron artritis en la articulación de la rodilla y 5 tuvieron afectada la cadera, además de los hombros, codos y articulación temporomaxilar. (cuadro 4)

Los exámenes que más se alteraron fueron la biometría hemática; todos los pacientes tuvieron anemia tipo normocítica normocrómica. Otro examen de laboratorio alterado fué la velocidad de sedimentación globular (V.S.G.). Se determinaron valores iniciales y al terminar el tratamiento.

Ningún paciente tenía valores normales, 3 pacientes con clasificación funcional clase III, tenían un V.S.G. de hasta 50 mm hora.

Se compararon la hemoglobina y la V.S.G. al terminar el tratamiento, así como la clasificación funcional. (cuadros 7, 8 y 9).

Al iniciar el tratamiento la mayoría de los pacientes tenía anemia, con 10 grs. de hemoglobina, y al finalizar 8 de los 11 tenían de 10 a 14 grs. de hemoglobina.

La V.S.G. mejoró al terminar el tratamiento, como se observa -- que 5 del total de 11 la tenían normal, 3 tenían hasta 30 mm hora y 3 40 mm hora.

La clasificación funcional mostró cambios, 9 pacientes terminaron en clase I, y un paciente respectivamente en clase II y III ninguno en clase IV. (cuadro 9).

CUADRO 1
DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD	NUMERO DE PACIENTES
20-40	8
40-60	3

CUADRO 2
ANTIGUEDAD DE LA ARTRITIS

ANTIGUEDAD DE LA ARTRITIS	NUMERO DE PACIENTES	%
0-1 años	1	9.09
2-4 años	6	54.5
5-10 años	4	36.3

CUADRO 3
CLASIFICACION FUNCIONAL SEGUN LA A.R.A.
ANTES DEL TRATAMIENTO

	C L A S E			
	I	II	III	IV
Número de casos	0	6	4	1
%	0	54.5	36.3	9.09

CUADRO 4
ARTICULACIONES MAS AFECTADAS EN
LA ARTRITIS REUMATOIDE

ARTICULACION AFECTADA	NUMERO DE PACIENTES	%
codos	1	9,09
temporomandibular	2	18,1
hombros	3	27,2
cadera	5	45,5
rodilla	8	72,7
metacarpo-falángica	11	100

CUADRO 5

EXAMENES DE LABORATORIO AL INICIO
DEL TRATAMIENTO

VALORES DE Hb	NUMERO DE PACIENTES	%
14 grs.	0	0
10-14 grs.	10	90.9
8-10 grs.	1	9.09

CUADRO 6
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOSULAR
ANTES DEL TRATAMIENTO

VALORES DE V.S.G.	PACIENTES	%
20 mm (normal)	0	0
20-30 mm hora	2	18.1
30-40 mm hora	6	54.5
40-50 mm hora	3	27.2

CUADRO 7

EXAMENES DE LABORATORIO DESPUES DEL TRATAMIENTO

VALORES DE HB	PACIENTES	%
14 grs.	1	9.09
10-14 grs.	8	72.7
8-10 grs.	2	18.1

CUADRO 8
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR
DESPUES DEL TRATAMIENTO

VALORES DE V.S.G.	PACIENTES	%
10-20 mm hora	5	45.5
20-30 mm hora	3	27.2
30-40 mm hora	3	27.2

CUADRO 9
CLASIFICACION FUNCIONAL DESPUES
DEL TRATAMIENTO

	CLASE			
	I	II	III	IV
Número de casos	9	1	1	0
%	81.8	9.09	9.09	0

D I S C U S I O N

Se trató a 11 pacientes portadores de Artritis Reumatoide (A.R.) con un medicamento del segundo grupo de drogas empleadas en el manejo de esta enfermedad.

Todos los pacientes fueron del sexo femenino, y con una edad -- promedio de 37 años, similar a la edad de presentación más frecuentemente reportada. (1 y 2)

Respecto a la antigüedad de la A.R., encontramos que los pacientes que tenían más tiempo de evolución, estaban más sintomáticos y con mayor daño articular, aún habiendo recibido tratamiento con diversos esquemas sin resultados favorables, motivo por lo cual se incluyeron en el estudio. Algunos de estos pacientes tuvieron el factor reumatoide (F.R.) positivo al inicio de su enfermedad, lo cual se relaciona con un peor pronóstico, a diferencia de aquellos que lo tienen negativo. (1,2 y 11)

La importancia de clasificar a los pacientes al inicio y al final de tratamiento, fué para comparar resultados. Vimos que 6 - pacientes estaban en clase II, 4 en clase III y 1 en clase IV - al inicio y que al finalizar el manejo 9 de los 11 estaban en clase I, y un paciente respectivamente en clase II y III.

De esta manera valoramos la respuesta al tratamiento como benéfica, y clínicamente el paciente podía realizar cualquier actividad sin dificultad. Se comprobó la capacidad del medicamento de inducir remisión de la A.R. (4 y 5)

La totalidad de los pacientes tuvieron afectada la articulación metacarpofalángica, objetivamente por artritis y subjetivamente por rigidez matutina, ésto se valoraba durante la visita semanal que hacían los pacientes para la aplicación del medicamento.

La segunda articulación más afectada fué la rodilla, ésto se -- traducía con dificultad para la deambulaci3n, básicamente, pudi mos observar tumefacci3n importante en la articulaci3n, que fué disminuyendo en el transcurso del tratamiento.

Otra articulaci3n que por orden de frecuencia afectada fué la - cadera, estos pacientes igualmente tenian problemas para ini--- ciar la deambulaci3n, y fué motivo de incapacidad transitoria - en algunos de ellos. Otras articulaciones que no se afectaron - con igual frecuencia fueron los hombros, codos y la temporoman- dibular. Comparamos los resultados con los reportes, y encontra mos que cuando menos las tres articulaciones más afectadas son similares a nuestros resultados, (1,2,3 y 12).

Las alteraciones encontradas en la biometría hemática, fueron - anemia de tipo normocítica normocrómica y se explica por el pro pio padecimiento. (1,2 y 13)

A este nivel se puso especial cuidado, sobre todo por la toxicid ad severa que puede presentarse con el uso del medicamento, va riando desde leucopenia y granulocitopenia hasta datos francos de anemia aplásica. Como ya se mencionó cada semana se tuvo con trol de los pacientes con biometría y no hubo variaci3n en las tres series. Al finalizar el tratamiento la mayoría de los pa-- cientes, tuvo una hemoglobina que osciló de 10 a 14 grs. sin ob servarse leucopenia ni trombocitopenia. Esto contrasta con lo - reportado acerca de la toxicidad por el medicamento a la médula ósea, hasta del 40%. (4 y 5)

Igualmente tampoco observamos toxicidad del medicamento a nivel renal, donde puede presentarse como una complicaci3n severa. Es to pudo comprobarse por los exámenes de orina semanales que se solicitaban a los pacientes. No hubo proteinuria ni hematuria, se observó leucocituria que fué por infecciones y que desapare- ció con tratamiento específico.

La velocidad de sedimentación globular (V.S.G.), es un parámetro indicador de actividad de la A.R., así como de otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso diseminado (1,2 y 3), midiendo la actividad inflamatoria de estas enfermedades. La encontramos elevada en todos los pacientes antes de iniciar el --tratamiento, y observamos disminución progresiva durante el ---transcurso; de esta manera medimos la actividad de la A.R., y se correlacionó con la mejoría de sus síntomas.

Al finalizar el tratamiento 5 pacientes tenían cifras normales de V.S.G. y el resto persistió con elevaciones moderadas máxima hasta de 40 mm hora. Comprobamos así la utilidad de este parámetro como indicador de la A.R. y la modificación que sufre con medicamentos como los compuestos del oro.

C O N C L U S I O N E S

El estudio abarcó solamente 11 pacientes, pocos para tener significación estadística sin embargo consideramos de importancia concluir lo siguiente:

Se probó beneficio del medicamento en todos los pacientes, ya que como se puede observar los pacientes tuvieron datos funcionales y de laboratorio que lo comprueban.

Ninguno de los pacientes presentó datos de toxicidad secundaria al medicamento. Los efectos tóxicos a cualquier nivel pueden --evitarse con vigilancia estrecha de los enfermos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

R E S U M E N

El objetivo del estudio fué comprobar la utilidad de las sales de oro en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (A.R.).

Los 11 pacientes tenían artritis activa y progresiva, y no habían respondido a terapia conservadora. Se seleccionaron pacientes para manejarse con un medicamento del segundo grupo de drogas empleadas en la A.R., y capaz de detener la actividad de la enfermedad.

Se usó tiemalato sódico de oro, disponible en México para uso parenteral (I.M.) y se aplicó semanalmente 50 mgs. hasta llegar a dosis acumulativas de 800 o 1000 mg. como dosis máxima.

Se tuvo control también semanal de biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina con el fin de observar los conocidos efectos tóxicos del medicamento, sobre todo a nivel hemático y renal. Sin embargo no se excluyó a ningún paciente del estudio por toxicidad.

Observamos en todos los pacientes el tipo de anemia relacionada a la A.R. y no por toxicidad al medicamento.

La articulación más afectada fué la metacarpofalángica seguida por la rodilla y cadera.

Se comprobó el inicio de acción lento del medicamento al mes -- aproximadamente manifestado clínicamente por disminución del -- ataque articular, y con parámetros de laboratorio como disminución de la velocidad de sedimentación globular.

Se llegó a dosis de 1000 mg. en 10 de los 11 pacientes sin observarse toxicidad importante en ninguno de ellos.

Se probó beneficio a todos los pacientes, desapareciendo la sin

tomatología de inicio y evaluando parámetros antes y después -- del tratamiento, sobre todo velocidad de sedimentación globular y mejoría en la clasificación funcional.

B I B L I O G R A F I A

1. Kelley - Harris - Ruddy - Sledge. Textbook of Rheumatology. Saunders Vol. 1, 1981.
2. Joseph Lee Hollander. Daniel J. Mc Carthy, Jr. Arthritis and Allied Conditions. 8th Edition. Lea y Febiger, Philadelphia.
3. Samter. Immunological Diseases. Little, Brow and Company Vo. II, 1978.
4. Peter E. Lipsky M.D. Detroit Michigan, Parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis. Dic. 30 1983. The American Journal of Medicine.
5. John W. Sigle M.D. Dallas Texas. Remission inducing therapy in rheumatoid arthritis. October 31, 1983. The American Journal of Medicine.
6. Saggese G, Biver, Terrosi F., Bottone E. Gold Salts in -- the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Minerva Pediatr, 1983.
7. Delcambre B. Gold salts and antimalarials in treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatologie 1982.
8. Ishigami M. Metabolism of gold salt in the treatment of -- rheumatoid arthritis. Tissue distribution of the organic -- counterpart and their fate in relation to the gold atom -- after administration of (1,2 dicarboxy ethylthiol) gold disodium salt. J. Tokio Wom Med. Coll. 1981.
9. Dawczynski H. Winnefeld K, Tanner E. Tenningkeit E, Influence of gold salts on the content of trace elements in serum of patients with rheumatoid arthritis under sanocry--

sin treatment. Arch Toxicol, 1980.

10. Boasson M, Renier J.C. Do gold salts still have a place in treatment of rheumatoid arthritis. Arch. Med. Ovest, 1979.
11. Enfermedades reumáticas. Generalidades de artritis reumatoide. Douglas N. Golding. Segunda parte, pág. 53 - 1975.
12. Medicina Interna de Harrison, Artritis reumatoide. Bruce C, Gilliland y Mart Mannik. Pág. 2447 - 1979.
13. Carta médica. Introducción a la Artritis reumatoide. Gregorio Mintz S, Vol. 2, Núm. 3, 1979.
14. Seminario de la Artritis reumatoide, Prostaglandinas e inflamación. Trang Lee, Feb. de 1980.