

11227
1984



Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Everardo Zavala Vivanco
Dr. Oscar Saita
Dr. M. J. ...

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

Curso de Especialización en Medicina Interna
Hospital General "1o. de Octubre"
I.S.S.S.T.E.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
CON SALES DE ORO POR VIA ORAL



TESIS DE POST GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

DR. EVERARDO ZAVALA VIVANCO

Asesor de Trabajo
DR. OSCAR SAITA

Profesor del Curso
DR. OSCAR SAITA K.



MEXICO, D. F.

[Handwritten signature]



1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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	6
V DISCUSION	13,
VI CONCLUSIONES	15
VII RESUMEN	15
VIII BIBLIOGRAFIA	17

INTRODUCCION

En búsqueda del elixir de la vida, Paracelso obtuvo entonces, en el siglo XVI un compuesto formado de oro y mercurio, iniciándose así la utilización del oro en búsqueda de la salud y la vida. Investigaciones posteriores efectuadas por Koch en 1880, demostraron que el oro inhibía al bacilo tuberculoso in vitro. Fue hasta 1894 en que se utilizó la combinación de oro y manganeso para tratar la tuberculosis (2).

Los compuestos de oro se habian recomendado para el tratamien

to del lupus eritematoso sistémico en 1913, para la endocarditis y fiebre reumática en 1927. En 1935 se utilizó para tratar a 550 pacientes con artritis reumatoide, reportándose un 80% de éxito. (2)

Actualmente se cuentan con compuestos de oro para administración por vía parenteral y por vía oral, los cuales, han pasado a ser medicamentos de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide, formando parte del grupo de medicamentos conocidos como "moduladores de la enfermedad". Es conocido, que los compuestos de oro son capaces de modificar la evolución natural de la artritis reumatoide, característica que los pone como medicamentos de gran valor en el manejo de la misma (1,2,4).

El Auranoftin (2,3,4,6, tetra-O-acetil-1-tio-B-D-glucopiranosato-S) (trietilfosfina) aúrica, compuesto de oro disponible para utilización por vía oral, cuya farmacocinética es diferente a los compuestos de oro por vía parenteral, se absorbe por vía gástrica en un 20-25%, dando una menor retención corporal y -- con una mayor excreción por las heces que por la orina. (3).

Se ha demostrado que los compuestos de oro, inhiben la actividad fagocítica de los polimorfonucleares y macrófagos. Inhibe la liberación de enzimas lisosomales y la quimiotaxis de monocitos pero no de polimorfonucleares. Afecta el sistema del -- complemento al inactivar el C1. Bloquea la activación de los linfocitos T (3,8,9).

Las observaciones clínicas confirman que el auranoftin a diferencia del Tiomalato Sódico, produce remisión de la enfermedad en un plazo de 12 semanas en promedio y que la administración y control son más fáciles de llevar que con los compuestos de

oro por vía parenteral. Son mejor tolerados, y sus efectos -- indeseables son en orden de frecuencia: diarrea, erupción cutánea, prurito y estomatitis. (3,5).

El Tiomalato Sódico inactiva la enfermedad en un período promedio de seis semanas, con eliminación renal principalmente y en menor proporción por las heces. Sus efectos secundarios más frecuentes son: la estomatitis, erupción cutánea, alteraciones hematológicas y nefrológicas (5).

La crisoterapia tiene indicación en pacientes con artritis reumatoide, que no mejora con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), reposo y esteroides intraarticulares. Se prefiere al uso de cloroquina, d-penicilamina, citotóxicos o dosis bajas de esteroides. Es más útil en artritis reumatoide temprana, no erosiva, aunque tiene indicación en artritis reumatoide activa de larga evolución a pesar de la deformidad, destrucción tisular, aún con Síndrome de Felty ó Sjogren y con proteinuria no progresiva. (1,2,3,5).

OBJETIVO

Demostrar la utilidad de los compuestos de oro, en el control de los pacientes con artritis reumatoide que previamente habían recibido sales de oro por vía parenteral y demostrar su utilidad en pacientes con este mismo padecimiento, pero en los que nunca habían recibido compuestos de oro previamente y a los cuales se pueda iniciar tratamiento con auranofin.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiarán 18 pacientes con artritis reumatoide según los

criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), - de los cuales 17 recibieron tratamiento completo con Tiomolato Sódico de Oro con buenos resultados, y un paciente con el mismo padecimiento cuyo tratamiento se inició con auranoftin (cuadro 1,2).

A los 18 pacientes se les había continuado tratamiento con --auranoftin, con dosis que varían de los 3 a los 9 mg diarios - (cuadro 3).

A su ingreso todos los pacientes tenían biometría hemática, - química sanguínea, examen general de orina, inmunoglobulinas séricas, Waaler Rose, y se les clasificó de acuerdo a la clase funcional y se enumeraron las articulaciones afectadas,

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes con artritis reumatoide clásica, con datos de sinovitis, ya sea que hubieran recibido o no compuestos de oro con anterioridad, pero en los que no hubiera intolerancia previa a este medicamento, y que se acompañaran o no de Síndrome de Felty o Sjogren,

Los criterios para excluir a los pacientes, fueron el que presentaran intolerancia al medicamento, caracterizada por diarrea persistente, alteraciones dermatológicas, leucopenia, - anemia, albuminuria progresiva y estomatitis,

El seguimiento de los pacientes, fué clínico con valoración mensual de la clase funcional, número de articulaciones afectadas. El seguimiento paraclínico fué mediante determinaciones de hemoglobina, velocidad de sedimentación, inmunoglobulinas G y M, Waaler Rose y búsqueda de albuminuria en el examen general de orina .

CUADRO I.
NUMERO DE PACIENTES QUE RECIBIERON TIOMALATO PREVIAMENTE.

PACIENTES	%
17	94%

-CUADRO 2.
NUMERO DE PACIENTES QUE INICIARON CON AURANOPIN.

PACIENTES	%
1	5,5%

CUADRO 3.
DOSIS DE AURANOPIN ACTUAL.

MILIGRAMOS	No. PACIENTES	%
9 mg	12	66%
6 mg	3	16,6%
3 mg	3	16,6%

RESULTADOS

Dieciocho pacientes fueron estudiados, 2 de los cuales eran del sexo masculino y 16 del sexo femenino. Estaban comprendidos entre los 20 y los 60 años de edad, con un promedio de 40. De estos pacientes 8 estaban entre los 20 y 40 años, y 10 entre los 40 y 60. (cuadro 4).

La clase funcional fué evaluada al inicio y al final del tratamiento. Ninguno de los pacientes se encontraba en clase funcional I, siete de ellos estaban en clase II, 4 clase III, y uno en clase IV, quedando al final del tratamiento la mitad de los pacientes en clase I y la otra mitad en clase II (cuadro 5 y 6).

Las articulaciones más afectadas fueron las interfalángicas proximales en un 4% de los pacientes, y las rodillas en un 94%. La articulación temporomandibular y el codo fueron las menos afectadas con un 11% en cada una (cuadro 7).

Se efectuaron determinaciones de hemoglobina al iniciar el tratamiento. Siete pacientes tenían 14 gr, 11 entre 10 y 14, ninguno entre 8 y 10 gr. Se observó después de la crisoterapia 5 pacientes tenían 14 gr, 10 pacientes entre 10 y 14 gr, y 3 pacientes bajaron su hemoglobina de 8 a 10 gr. (cuadro 8 y 9).

Las determinaciones de la velocidad de sedimentación globular demostraron inicialmente que en 3 pacientes tenían 20 mm Hr, 5 de 20 a 30 mm/hr, ninguno de 40 a 50 mm/hr y en 3 pacientes de 50-60 mm/hr. Observamos que 4 pacientes permanecieron en 20 mm/hr, 8 en 20-30 mm/hr, 4 de 30-40 mm/hr y 2 pacientes de 50-60 mm/hr (cuadro 10 y 11).

Observamos además que hubo un incremento de las plaquetas en un 67% de los pacientes con valores mayores de 400,000 mm³, al inicio del tratamiento, pero cuyos valores volvieron al promedio en 12 pacientes al terminar la crisoterapia (cuadro 12 y 13).

Solamente 9 pacientes tenían valores elevados de inmunoglobulina G, y 4 de ellos al terminar el tratamiento. Cuatro pacientes tenían elevada al IgM, y ningún paciente persistió con valores elevados al terminar el tratamiento. (cuadro 15 16 y 17).

El Waaler Rose fué positivo en 17 pacientes al inicio del tratamiento y persistió positivo en 17 de ellos (cuadro 18 y 19).

CUADRO 4.
DISTRIBUCION POR EDAD.

EDAD	NUMERO DE PACIENTES.	%
20-40	8	45
40-60	10	55

CUADRO 5.
ARTICULACIONES AFECTADAS.

ARTICULACION AFECTADA.	NUMERO DE PAC.	%
Codos	2	11
Temporomandibular	2	11
Hombros	3	16
Cadera	6	33
Rodilla	17	94
Metacarpofalángica	17	94

CUADRO 18
WAALER ROSE ANTES DEL TRATAMIENTO

PACIENTES	%
17	94.4

CUADRO 19
WAALER ROSE DESPUES DEL TRATAMIENTO

PACIENTES	%
17	94.4

CUADRO 5

CLASIFICACION FUNCIONAL SEGUN LA ARA
ANTES DEL TRATAMIENTO

CLASE	NUMERO DE PAC.	%
I	0	0
II	7	38
III	4	55
IV	1	11%

CUADRO 6.

CLASIFICACION FUNCIONAL DESPUES DEL
TRATAMIENTO.

CLASE	NUMERO DE PAC.	%
I	9	50
II	9	50
III	0	0
IV	0	0

CUADRO 8

VALORES DE HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO

VALORES DE HB.	NUM DE PAC.	%
14 gr	7	38.8
10-14 gr	11	61.2
8-10 gr.	0	0

CUADRO 9.

VALORES DE HEMOGLOBINA DESPUES DEL TRATAMIENTO

VALORES DE HB.	NUM DE PAC.	%
14 gr	5	27.7
10-14 gr	10	55.5
8-10 gr	3	16.6

CUADRO 10

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR ANTES DEL TRATAMIENTO.

VALORES DE VSG	PACIENTES	%
20 mm	3	16.6
20-30 mm	5	27.7
30-40	7	38.8
40-50	0	0
50-60	3	16.6

CUADRO 11.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR DESPUES
DEL TRATAMIENTO.

VALORES DE VSG.	PACIENTES	%
20 mm	4	22.2
20-30 mm	8	44.4
30-40 mm	4	22.2
40-50 mm	0	0
50-60 mm	2	11.1

CUADRO 12.

VALORES DE PLAQUETAS ANTES DEL TRATAMIENTO

VALORES	PACIENTES	%
MENOR DE 250	0	0
250-400	6	33.3
MAXOR DE 400	12	66.7

CUADRO 13.

VALORES DE PLAQUETAS DESPUES DEL TRATAMIENTO

VALORES	PACIENTES	%
MENOR DE 250	0	0
250-400	12	66.7
MAXOR DE 400	6	33.3

CUADRO 14.
VALORES DE INMUNOGLOBULINA G
ANTES DEL TRATAMIENTO

VALORES	PACIENTES	%.
+ 1400	9	50

CUADRO 15.
VALORES DE INMUNOGLOBULINA G
DESPUES DEL TRATAMIENTO.

VALORES	PACIENTES	%.
+1400	4	22.2

CUADRO 16.
VALORES DE INMUNOGLOBULINA M
ANTES DEL TRATAMIENTO.

VALORES	PACIENTES	%.
+350	4	22.2

CUADRO 17
VALORES DE INMUNOGLOBULINA M
DESPUES DEL TRATAMIENTO.

VALORES	PACIENTES	%.
+350	0	0

DISCUSION

Como se consignó en los resultados, el promedio de edad de los pacientes fué de 40 años, que corresponde a los datos de la literatura mundial (1,2).

En relación con el sexo, en nuestro estudio se encontró predominancia del sexo femenino que no corresponde estrictamente al porcentaje consignado en otras fuentes (2), probablemente por lo pequeño de la muestra en el presente trabajo.

Como se puede observar en los resultados, el tratamiento con Tíomalato Sódico de Oro y con Auranofín, mejoró a los pacientes en relación a su capacidad funcional, así mismo se observa que la continuación con las sales de oro por vía oral, -- mantuvo esta mejoría funcional durante el tiempo del estudio datos que corresponden a los mencionados por otros autores -- (5,9).

En el estudio efectuado la mayoría de los pacientes tenían afcción poliarticular. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron las articulaciones interfalángicas proximales de las manos, las rodillas y las caderas (cuadro 7). Estas articulaciones se reportan como las más comúnmente involucradas en otros estudios con artritis reumatoide (1,9).

La rigidez matinal mejoró en todos los pacientes, dato que -- esta de acuerdo con los reportes de otros estudios efectuados en pacientes con artritis reumatoide tratados con compuestos de oro (6,7,8,9).

Los estudios de laboratorio mostraron anemia, en 16,6% de -- los pacientes tratados con Auranofín (cuadro 8,9). Hecho observado previamente por E. Furst en 1983, en el que encontró una dusminución de las cifras de hemoglobina en el 4% de sus

pacientes (5). No se menciona la causa de este hallazgo. En el presente estudio tampoco se investigo la causa de la anemia.

La velocidad de sedimentación globular permaneció en sus mis mos niveles en la mayoría de los pacientes (cuadro 10,11). Este parámetro de laboratorio útil en el seguimiento de la actividad de la enfermedad, muestra estar en desacuerdo con los reportes de la literatura mundial(2). Sabemos que es uno de los múltiples datos para valorar la remisión de la en fermedad, más no el único. En el presente estudio, hubo mejoría del aspecto clínico más no hubo modificaciones importantes de la velocidad de sedimentación globular.

Otros estudios en pacientes con artritis reumatoide tratados con Auranofin, demostraron la utilidad del seguimiento perfo dico con determinaciones séricas de inmunoglobulinas y Waa ler Rose. En el presente estudio, el Waaler Rose fué positi vo en el 94% de los pacientes. Hecho que esta de acuerdo con otros reportes (2). Sin embargo, las determinaciones pe ríodicas de inmunoglobulinas séricas y Waaler Rose no demostraron ser utiles en el seguimiento de la mejoría en los pa cientes tratados con auranofin.

El 66% de nuestros pacientes requieren actualmente 9 mg de Auranofin al día para el control de la enfermedad. Es obvio que más de la mitad de nuestros pacientes requieren dosis completas de Auranofin para el control de su padecimiento, aunque hayan recibido previamente Tiomalato Sódico de Oro (cuadro 1,2,3,)

La mayoría de los autores estan de acuerdo en que se requiere un lapso de 3 meses para notar mejoría con el tratamiento a base de compuestos de Oro por vía oral (3). Esta observación clínica fué verificada en nuestros pacientes.

Se ha consignado que los datos de toxicidad se ven con mayor frecuencia en las primeras 4 semanas de manejo, principalmente en los que reciben 9 mg al día. En el presente estudio no se observó intolerancia al medicamento, ni reacciones secundarias. Estos datos están en desacuerdo con los reportes de otros estudios donde se encontraron sobre todo intolerancia al medicamento por diarrea (3).

CONCLUSIONES.

El estudio de 18 pacientes con artritis reumatoide tratados -- con compuestos de Oro por vía oral, demostró que produce mejoría evidente y control en los pacientes con artritis reumatoide que habían recibido previamente Tiomalato Sódico de Oro.

El manejo con Auranoftin demostró, que es un medicamento útil para el tratamiento de la artritis reumatoide, que es bien tolerado, y que en nuestros pacientes no se observaron efectos -- indeseables.

RESUMEN

Se efectuó un estudio prospectivo de 18 pacientes con artritis reumatoide, utilizando el nuevo compuesto de Oro, disponible por vía oral, el Auranoftin, con la finalidad de demostrar su utilidad en el tratamiento de sostén e inicial de este tipo de pacientes.

Iniciamos el manejo de pacientes con 3 a 6 mg al día de auranoftin con incrementos progresivos hasta completar 9 mg al día. Dosis obtenida en 12 pacientes.

De los 18 pacientes del estudio, 17 habían recibido tratamiento completo con Tiomalato Sódico y un paciente inició manejo con auranofín. En todos los casos se obtuvieron resultados favorables como tratamiento de sostén.

Se efectuó control seridado clínico, clasificando la capacidad funcional, número de articulaciones afectadas, y paraclínico con determinaciones mensuales de hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, plaquetas, examen general de orina, Waaler Rose, IgG, IgM.

El Auranofín parece demostrar que mantiene la mejoría obtenida con Tiomalato, control de la enfermedad al disminuir la frecuencia de sinovitis. Comprobamos que las articulaciones más afectadas con las rodillas y las articulaciones interfalángicas proximales de las manos.

Los valores de hemoglobina disminuyeron en un 16% de los pacientes, cuya causa no se determinó.

El Auranofín es un medicamento que fué bien tolerado, es de fácil control y administración. Además de que no se observaron efectos tóxicos por el uso de este compuesto de Oro.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Torres, J.A., Saita, O., Tesis de post grado. Tratamiento de la artritis reumatoide con sales de oro. UNAM. 1985.
- 2.- Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy. S., Sledge. C.B.: Text book of Rheumatology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1981
- 3.- Huer, M.A. and Morris, R.W.: Smith Kline and French World Wide Clinical Experience with Auranofin: A review, Auranofin (Ridaura) International Symposium, Amsterdam, November 1982.
- 4.- Ward, J.R., Williams, H.J, Egger. M.J., et al: Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. - 26: 1303, 1983.
- 5.- Daniel E. Furst action mechanism, pharmacology, clinical efficiency, and side effects of auranofin. Pharmacotherapy 3: 298, 1983.
- 6.- Finkelstein, A.E. Roisman, F.R. and Batista, V Oral Chrysotherapy in rheumatoid arthritis; Minimum effective dose J. Rheumatol.: 7, 160, 1980
- 7.- Champio, G.D. Hierl, D. Brown, C.D. Day, R.O. Graham, G. C. , Haavisto, T.M. Sambros, P.N. and Vallance, J.B; Auranofin in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol, 9 (supple) 137, 1982.
- 8.- Calin, A. Saunders, D. Bennet, R. Jacox, R. Kaplan, D. - O'Brien, W. Paulus, H.E. Roth, S. and Weiss. T; Auranofin One mg or 9 mg?. The search for the appropriate dose. J. Rheumatol, 9 (supple. 8) 146, 1982.