

# 25



Qué es?

## Las Sales de Oro

## INTRODUCCIÓN. ¿QUÉ SON? MODO DE ACCIÓN

A finales del siglo XIX la teoría más aceptada sobre la causa de la artritis reumatoide (AR) era que se trataba de una infección tuberculosa. En aquellos tiempos no existían antibióticos y el tratamiento de dicha infección se realizaba mediante inyecciones de sales solubles de oro (SO). Siguiendo esta línea de razonamiento, Laude (1927) y Forestier (1935) ensayaron este tratamiento en 550 pacientes con AR, obteniendo buenos resultados en un porcentaje importante de los mismos. Posteriormente se comprobó también la eficacia de esta terapia en otras enfermedades reumáticas, como la artritis psoriásica, la artritis idiopática juvenil o la enfermedad de Still, en las que se produce una inflamación crónica de las articulaciones.

Aunque sabemos actualmente que estas enfermedades se deben a alteraciones de los sistemas de defensa inmunitaria y no a infecciones, el uso de sales de oro se ha mantenido dados los buenos resultados que empíricamente se observan en los pacientes reumáticos.

La forma de acción de las sales de oro todavía no está completamente dilucidada. Sin embargo se sabe que producen una inhibición de la función de los linfocitos y macrófagos, unas células clave en el proceso inflamatorio. Su "desactivación" y la disminución de los mediadores de la inflamación producidas por estas células se muestra beneficiosa en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la Artritis Reumatoide o en la Artritis psoriásica.

## PRESENTACIONES Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Disponemos de dos clases de compuestos de sales de oro, los que se administran por vía intramuscular y los que se toman por vía oral. Los más clásicos (y eficaces) son el aurotiomalato (Miocrin®) y la aurotioglucosa. En nuestro país se usa casi exclusivamente el primer compuesto, que contiene un 48% de su peso en oro.

La pauta de administración la establece el reumatólogo para cada caso particular. Lo habitual es administrar las inyecciones un día cada semana durante los primeros 5 ó 6 meses, pudiendo espaciarlas más adelante. Una de las pautas más comunes es comenzar con una inyección de 10 mg la primera semana, una de 25 mg la segunda, y continuar con un vial de 50 mg cada semana hasta completar una dosis total de 1 gramo. En ese momento, es decir, a las 20 semanas ó 5-6 meses, se evalúa la eficacia del tratamiento y si se considera adecuado se continúa con la misma dosis de 50 mg pero con un espaciamiento progresivo en el tiempo a 10, 20 ó 30 días entre cada inyección. Actualmente se considera que la evaluación de la eficacia debe hacerse, como con otros Fármacos Modificadores de la Enfermedad -FAME- a los tres meses de iniciar el tratamiento. En general, es el reumatólogo el que decidirá la dosis más adecuada para cada paciente.

Si se alcanza la remisión completa de los signos de enfermedad, algunos reumatólogos suspenden el tratamiento, pero pueden producirse recaídas que a veces no responden tan bien a la reintroducción del mismo. Por ello algunos autores defienden la necesidad de mantener una dosis de mantenimiento -25-50 mg mensuales- de por vida. Más recientemente, en los años 70, se introdujo una nueva presentación de sales de oro que pueden administrarse por vía oral, denominada auranofin (el nombre comercial original es Ridaura®). Tiene la ventaja de que no precisa inyectarse, y se administra dos veces al día en tabletas de 3 mg. El auranofin es mejor tolerado que las sales de oro intramusculares, si bien tiende a producir diarrea como efecto secundario leve en un alto porcentaje de los pacientes. Por otra parte, es menos eficaz que el tratamiento intramuscular, por lo que suele reservarse para pacientes con artritis de menor severidad y en tratamientos combinados con otros fármacos antirreumáticos.

## INDICACIONES. EVIDENCIA DE EFICACIA

Como ya hemos comentado, las enfermedades en las que se dispone de evidencia que sugiere eficacia de las sales de oro son:

- Artritis Reumatoide (AR) clásica, con datos de actividad clínica y analítica (velocidad de sedimentación elevada o presencia de factor reumatoide). También es útil en algunas complicaciones de la AR, como el llamado síndrome de Felty, en el que descienden los leucocitos de la sangre y el bazo aumenta de tamaño.
- Artritis idiopática juvenil, especialmente cuando se afectan más de 4 articulaciones a la vez (poliarticular). Hay que ajustar las dosis al peso del niño.
- Enfermedad de Still. En este trastorno es frecuente la existencia de fiebre alta en agujas y erupciones en la piel. Se asocia a poliartritis, y frecuentemente desemboca en un cuadro similar a la AR.
- Artritis psoriásica. Especialmente en el subtipo caracterizado por artritis de pequeñas articulaciones de las manos y grandes articulaciones de las extremidades. Cuando hay afectación de la columna o articulaciones sacroilíacas las sales de oro suelen ser poco eficaces.

A pesar de que ha disminuido el uso de sales de oro en la última década, se han publicado revisiones sistemáticas de los estudios realizados con sales de oro que demuestran su eficacia frente a placebo en el tratamiento a corto plazo en pacientes con AR.

La Guía de Práctica Clínica para el manejo de la AR-GUIPCAR- recomienda el uso de sales de oro en pacientes con AR erosiva con más de 6 articulaciones afectas o bien de forma combinada con Metotrexato en pacientes con AR erosiva, después de haber utilizado otros tratamientos considerados más eficaces y que producen menos abandonos- Metotrexato o Leflunomida.

En caso de que después de tres meses de tratamiento no se obtenga una respuesta satisfactoria, debería considerarse otra opción terapéutica para conseguir la remisión de la enfermedad.

La eficacia de las sales de oro en las otras enfermedades mencionadas ha sido menos estudiada, pero en general se acepta que son útiles en un porcentaje variable de pacientes.

Remisión es un término que indica que los síntomas del paciente están totalmente controlados, aunque la enfermedad que los causa no ha desaparecido y puede producirse una recaída en algún momento. Por otro lado, curación se refiere a una resolución definitiva y permanente del proceso que causó la enfermedad. Para las enfermedades reumáticas crónicas, en general, sólo es aplicable el término remisión ya que desconocemos su causa y no existen remedios curativos actualmente.

## CONTRAINDICACIONES E INCOMPATIBILIDADES

Las sales de oro están contraindicadas en caso de insuficiencia renal o hepática grave o si existe algún trastorno de la médula ósea. Las sales de oro atraviesan la placenta y se eliminan por la leche materna. Aunque no se ha confirmado la aparición de malformaciones fetales o de toxicidad infantil o materna en estos casos, se recomienda evitar este tipo de tratamiento en pacientes embarazadas o en período de lactancia.

## EFECTOS SECUNDARIOS

Uno de los principales inconvenientes de las sales de oro es su alta frecuencia de efectos indeseables comparadas con otros tratamientos para la AR. En conjunto, entre un 20% y un 50% de los pacientes presentan alguna complicación asociada con el tratamiento, si bien en la mayoría de casos se trata de problemas leves –generalmente en la piel que revierten al disminuir dosis o suspender el tratamiento. Aún así, estos efectos secundarios son la causa de suspensión del tratamiento en la mitad o más de los pacientes que dejan las sales de oro intramusculares, mientras que el resto lo hace por falta de eficacia. Por el contrario, en el caso de sales de oro por vía oral son más los pacientes que las dejan por ineficacia que por complicaciones del tratamiento.

Los efectos secundarios son más frecuentes en el primer año de inicio del tratamiento, y pueden catalogarse como leves o graves.

### LEVES

No obligan a interrumpir el tratamiento, o bien solo es preciso reducirlo o suspenderlo de forma temporal.

- **Reacción nitritoide:** Se denomina así a una reacción por dilatación brusca de venas y pequeñas arterias que se produce pocos minutos tras la inyección intramuscular. El paciente nota sofocaciones, se marea y puede llegar a perder el conocimiento unos segundos, recuperándose rápidamente. Pese a que es alarmante, no es grave salvo en casos excepcionales y no contraindica continuar el tratamiento si no es repetitivo, aunque se puede plantear disminuir la dosis temporalmente. Se da en hasta un tercio de los pacientes y es más frecuente en pacientes hipertensos que reciben tratamiento con fármacos de tipo IECA (Capotén® o similares).
- **Erupción cutánea:** Es una de las reacciones más frecuentes. Aparece como urticaria o bien un sarpullido de predominio en tronco y extremidades, frecuentemente con picor asociado, y tiende a desaparecer en uno o dos meses espontáneamente. Se recomienda suspender el tratamiento hasta que ceda la erupción y reinstaurarlo a menor dosis. Si reaparece puede ser causa de suspensión definitiva de las sales de oro.
- **Úlceras en la boca:** Generalmente benignas y transitorias. Disminuyen al bajar las dosis o suspender temporalmente el tratamiento. Si se asocia a erupción cutánea puede ser indicativo de una complicación mayor (síndrome de Stevens-Johnson).
- **Gusto metálico en la boca:** Se produce de minutos a horas tras la inyección, y no tiene mayor trascendencia salvo la molestia correspondiente.
- **Pigmentación cutánea (crisisis):** Se traduce en un color grisáceo de la piel debido al depósito del oro en los tejidos. Se da después de tratamientos muy prolongados. Puede afectar también a la córnea, provocando visión borrosa.

### GRAVES

Son mucho menos frecuentes que las leves. Obligan a suspender definitivamente el tratamiento, no debiéndose volver a administrar sales de oro en estos pacientes.

- **Síndrome nefrótico:** Las sales de oro producen con cierta frecuencia una pérdida de proteínas por la orina. Habitualmente es leve y puede remitir espontáneamente, pero cuando esta pérdida alcanza varios gramos al día, se produce hinchazón (edemas) y alteraciones en los análisis de sangre, requiriendo suspensión definitiva del tratamiento. Las alteraciones observadas remiten en semanas o meses en prácticamente todos los casos, siendo excepcional que evolucione hacia la insuficiencia renal. Ésta es una de las principales causas de abandono del tratamiento.
- **Neutropenia / trombopenia:** Esta complicación consiste en la disminución del número de leucocitos (glóbulos blancos) o plaquetas (células de la coagulación) en la sangre del paciente y se produce en menos del 3% de pacientes. Como norma, se recupera espontáneamente al bajar las dosis pero a veces requiere dejar el tratamiento. Una complicación aún más rara(1/10.000 casos) es la presentación de aplasia medular en la que se produce una imposibilidad de la médula ósea para producir leucocitos, plaquetas o glóbulos rojos. Es obligatoria la suspensión del tratamiento .
- **Neumonitis:** En raros casos puede producirse una inflamación en el pulmón que puede simular una neumonía vírica o bacteriana.
- **Colestasis biliar:** Se produce en estos casos una ictericia de modo que la piel del paciente se vuelve amarilla y las orinas oscuras como el coñac. Generalmente cede al dejar el tratamiento.
- **Diarrea y alteraciones del intestino grueso:** Esta complicación es poco frecuente en las sales de oro administradas por vía intramuscular. Se producen diarreas leves en hasta el 47% de sujetos tratados con auranofin (SO por vía oral), que ocasionalmente pueden requerir el abandono del tratamiento. Excepcionalmente pueden desarrollarse complicaciones graves, como el megacolon, que puede requerir tratamiento con corticoides y cirugía urgente.
- **Reacción alérgica inmediata (anafiláctica):** Es una complicación poco frecuente, aunque puede llegar a ser grave. Se manifiesta como hinchazón difusa de la cara y labios, con cambios de la voz (ronquera) a los pocos minutos de la inyección. Puede seguirse de hipotensión severa y pérdida del conocimiento. En casos extremos puede producirse el fallecimiento por shock hemodinámico o por obstrucción de las vías aéreas debida al edema de la glotis y tráquea.

Requiere un tratamiento enérgico con sueros intravenosos y adrenalina.

Debe notarse que esta complicación se produce con más frecuencia por muchos otros tipos de medicaciones, así como por agentes externos (picadura de abeja, inhalación de polen, etc.)

– **Otros efectos secundarios:** Ocasionalmente pueden presentarse alteraciones de los nervios con hormigueos y calambres en las extremidades, cefaleas, pancreatitis, insuficiencia renal, alteraciones de las uñas y pérdida transitoria del pelo, picores sin erupción asociada y dolores musculares.

No se conocen factores predisponentes a desarrollar toxicidad por sales de oro. Si bien se ha encontrado que en algunas razas determinados marcadores genéticos (confirmado para el HLA-DR3 en los problemas renales) se asocian a un moderado aumento del riesgo, existe una gran variabilidad individual en la presentación de complicaciones por lo que estos marcadores no se usan en la práctica clínica diaria para este objetivo.

## RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN. SIGNOS DE ALARMA

Debido a la potencial severidad de las complicaciones renales y hematológicas, en todos los casos es obligado realizar análisis de sangre y orina al inicio y de forma periódica durante todo el tiempo que dure el tratamiento con SO.

Lo habitual es realizar análisis cada cuatro semanas durante al menos los primeros seis meses de tratamiento, ya que durante la fase inicial las complicaciones son más frecuentes. En la fase de mantenimiento los controles se realizan cada 2-3 meses.

En los análisis se recomienda realizar al menos un hemograma completo, estudio bioquímico renal y hepático (creatinina, GPT, fosfatasa alcalina y gamma-GT) y en la orina la determinación del sedimento celular y de proteinuria. Esta última puede controlarse ambulatoriamente, incluso por el propio paciente, mediante tiras reactivas de orina.

## PREGUNTAS FRECUENTES

**P:** Por lo que dicen en este folleto, ¿se trata de un tratamiento muy fuerte o peligroso? ¿Realmente debo tomarlo?

**R:** Todos los tratamientos tienen su lado bueno y su lado malo. Incluso un fármaco tan simple como la aspirina puede producir una hemorragia digestiva de desenlace mortal. De hecho, éste es mucho más frecuente que con las sales de oro. En el caso de estos fármacos, lo importante es conocer los signos de alarma y, especialmente, realizar un correcto seguimiento con los análisis correspondientes. Su reumatólogo ha sopesado los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento en su caso, apreciando que éstos son mayores que aquellos, por lo que es conveniente seguir sus indicaciones.

**P:** ¿Son realmente eficaces las sales de oro? ¿No hay otros tratamientos igualmente eficaces y menos tóxicos para mi enfermedad?

**R:** Como se ha mencionado anteriormente, existen numerosos estudios que demuestran la efectividad de las sales de oro en la artritis reumatoide. Sin embargo la alta frecuencia de efectos secundarios y la tasa de abandonos debidos a los mismos son su principal inconveniente. Actualmente disponemos de fármacos igualmente o más eficaces con menos toxicidad (metotrexato). En cualquier caso el tratamiento de la enfermedad debe ser individualizado y con total conocimiento de las ventajas e inconvenientes de cada opción terapéutica por parte del enfermo.

**P:** He tenido una reacción adversa grave con las SO, pero me iban muy bien. Mi artritis casi había cedido. ¿Es posible volver a reanudar el tratamiento?

**R:** La decisión concreta para su caso depende del criterio de su reumatólogo. En general, las reacciones graves son indicación de suspensión definitiva y permanente. Las de tipo leve deben individualizarse, pero si el tratamiento era eficaz puede ser interesante intentarlo una segunda vez. A veces estas reacciones leves son transitorias y no reaparecen.

**P:** He estado en tratamiento con sales de oro durante varios años, quedando en remisión completa. Mi reumatólogo suspendió el tratamiento por 'curación' pero ahora he recaído. ¿Será eficaz una nueva tanda de inyecciones de SO?

**R:** En general, la respuesta es afirmativa. Los pacientes que respondieron bien a una primera ronda de sales de oro suelen volver a responder bien a posteriores rondas.

**P:** He probado ya otros antiinflamatorios, con escasos resultados. ¿Pueden ser eficaces las sales de oro a pesar de todo? ¿Pueden combinarse con otros tratamientos?

**R:** La eficacia de las sales de oro es independiente de la de otros antiinflamatorios, por lo que no influye el resultado de los tratamientos previos. Lamentablemente, no disponemos de indicadores que determinen qué sujetos van o no a responder bien a las SO, por lo que la indicación del tratamiento es completamente empírica.

**P:** ¿En qué fase de la enfermedad deben administrarse?

**R:** Las sales de oro, como todos los Fármacos Modificadores de la Enfermedad-FAMES-, deben instaurarse lo antes posible en el curso de la enfermedad. En todo caso, sólo están indicadas si hay signos de inflamación activa. El dolor en las fases avanzadas en las que ya no hay inflamación, se debe a la destrucción articular residual y debe tratarse con analgésicos simples. Por otro lado, si hay signos inflamatorios a la exploración o en los análisis, puede estar indicado un tratamiento con sales de oro, aunque la enfermedad lleve muchos años de evolución.

**P:** ¿Son las sales de oro un tipo más de antiinflamatorios, como la indometacina o el diclofenaco? ¿Cuánto tardan en hacer efecto?

**R:** No. A diferencia de los antiinflamatorios mencionados, las sales de oro son FAMES y se tarda semanas o incluso meses en notar su efecto. Mientras que los antiinflamatorios básicamente calman el dolor y reducen transitoriamente la inflamación sin detener la progresión del daño articular, los FAMES sí actúan disminuyendo la progresión de la enfermedad. El tratamiento suele combinar ambos tipos de medicaciones, que se complementan para aumentar su eficacia.