

Sales de oro en Artritis Reumatoidea

Dr. CARLOS CAÑAS
Residente de Reumatología
Dr. CESAR JIMENEZ
Residente de Reumatología
Dr. JOSÉ FÉLIX RESTREPO
Profesor Asistente

Dr. FEDERICO RONDÓN
Profesor Asistente

Dr. MARIO PEÑA
Profesor Emérito y Titular

Dr. ANTONIO IGLESIAS
Profesor Asociado

Unidad de Reumatología
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia:

Dr. Antonio Iglesias, Unidad de Reumatología,
Hospital San Juan de Dios, Santafe de Bogotá

Resumen

La terapia de segunda línea para el tratamiento de la artritis reumatoidea más antiguo, y que se reconoce y usa en la actualidad, es la crisoterapia (tratamiento con base en sales de oro). Utilizada en principios de siglo para el tratamiento de la tuberculosis, muestra tempranamente su efectividad en la artritis reumatoidea, utilizándose inicialmente hasta el abuso, pasa por épocas de incredulidad y de controversia, para ubicarse en la actualidad en un sitio mas o menos bien definido en la terapia antirreumática. En la presente revisión se consideran aspectos históricos, farmacológicos, y clínicos de ésta modalidad terapéutica, tal como se concibe en la actualidad.

Historia

El uso del oro como agente terapéutico es muy antiguo. En su forma elemental fue empleado por miles de años para el tratamiento del prurito palmar¹. Paracelso lo recomendaba al igual que el mercurio como elixir de la vida, y en el siglo XVIII Abu Moussa lo utilizaba como *al-kebea*². En el siglo pasado se han estudiado las propiedades de este metal y sus posibles usos terapéuticos. La introducción en la farmacopea reumatológica fue el resultado de una secuencia de hipótesis no muy científicas. La historia comienza cuando Robert Koch lee en un congreso médico en 1890, varios

aspectos relacionados con la búsqueda de sustancias que inhibieran in vitro el crecimiento del bacilo tuberculoso, descubierto por él ocho años antes. Refirió entonces que sólo las sales aurosas, que contienen azufre, entre muchos compuestos que analizó, fue capaz de inhibir el crecimiento de la micobacteria en cultivos³. En 1913 Bruck y Glück informaron la efectividad terapéutica de dichas sales en el lupus vulgaris, y Junker en la tuberculosis pulmonar⁴. Estos mismos autores informaron además, acerca de la dosis letal en conejos de 15 mg/Kg del auriciánido de potasio y establecieron la dosis terapéutica en humanos de 20 a 50 mg cada 2-3 días en adultos y de 5 a 30 mg en niños⁴. Feldt también en 1913, utiliza otras sales de oro como antimicrobianos in vitro, aclarando que fue la presencia del oro y no la de la sal, la implicada en el efecto inhibitor del crecimiento microbiano. Realiza además tratamientos exitosos de infecciones estreptocócicas inducidas en conejos. Feldt investigó varias sales de oro para uso clínico en humanos; la primera de ellas fue el aurotiosulfato sódico (Sanochrysine), introducido en la práctica en 1924 por el danés H. Mollgaard como agente antituberculoso⁵. En los siguientes cinco años en la *Acta Tuberculosea Scandinavica*, ya se habían publicado 32 informes relacionados con la crisoterapia en el tratamiento de la tuberculosis humana⁴.

El primer intento de usar el oro en el tratamiento de enfermedades no tuberculosas lo realizó Landé en 1927. Su hipótesis se basó en que el oro tenía un efecto antiséptico inespecífico, y que al descubrirse sales poco tóxicas como la aurotioglucosa (Solganal), debería investigarse en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas. Así, informó luego el uso del Solganal en 29 pacientes con endocarditis bacteriana y otros al parecer con fiebre reumática. Landé fue enfático en informar que las molestias articulares de los pacientes que trató fueron las que más tuvieron mejoría⁴. En 1928 el francés Jacques Forestier inicia el uso del aurotiopropanol sódico (Allochrysine) en el

tratamiento de la artritis reumatoidea (AR)⁵. En dicha época las medidas terapéuticas empleadas en el control de la enfermedad se basaban en sesiones de fisioterapia, aspirina, diversas vacunas, y se iniciaba el uso de sustancias químicas como el ortoxibenzoato de amonio en Estados Unidos y el yodalcoilato en Francia. Algunos comparten la etiología microbiana de la AR, implicando principalmente al estreptococo o al bacilo tuberculoso, o la consideraron también como una forma clínica de sífilis. Forestier utilizó inicialmente el arotiosulfato de sodio por vía intramuscular aproximadamente en 100 pacientes, en dosis de 10 mg semanales hasta una dosis total de 1.5 a 2 gramos. La experiencia clínica en 44 de éstos pacientes que pudo controlar adecuadamente, fue informada como muy buena en 17, buena en 16, moderada en 10 y negativa en uno. En 1935 informa su experiencia en 550 pacientes y reitera su convencimiento de que la AR tenía un origen infeccioso⁶. Posteriormente Hartfall y col⁷, comenta los beneficios en el 80% de los pacientes con AR, en una serie de 900 casos en Inglaterra. La crisoterapia en AR y otras formas de artritis se difunde rápidamente en Europa, destacándose el aporte de Gerald Slot y P.M. Deville, y la descripción amplia tanto de los efectos terapéuticos como de las reacciones adversas que encontraron en sus pacientes². El entusiasmo producido por estos resultados condujo al abuso, con el empleo de dosis hasta de 500 mgr semanales, ocasionando una serie de efectos colaterales graves, lo que condujo casi a su proscripción⁸.

Esta nueva forma de tratamiento se introduce en Estados Unidos con bastante escepticismo⁹, y después de casi una década de discusiones sobre su verdadera utilidad, Sir Stanley Davidson en el Empire Rheumatism Council en 1938, sugiere realizar el primer estudio multicéntrico doble ciego, proyecto que se dilató como consecuencia de la segunda guerra mundial¹⁰. Frazer en 1944 se adelanta y realiza el primer estudio controlado, publicando sus resultados en 1945, encontrando una mejoría clínica en el 82 % de los 57 pacientes tratados y en el 45% de los 46 controles¹¹. Se destacan en esta época los informes presentados por Snyder en 1939¹², y por Ellman en 1940¹³.

En 1957 el Empire Rheumatism Council¹⁰, inicia su estudio multicéntrico al tratar 99 pacientes con aurotiomalato sódico (Myochrisine), los cuales se compararon con 100 pacientes que reciben placebo en un estudio doble ciego, encontrando una mejoría clínica y de laboratorio significativas en los pacientes que reciben el medicamento, más no se relacionó en forma significativa con la progresión radiológica. El comité cooperativo de la American Rheumatism Association en 1973, establece definitivamente su utilidad en AR, y estimula su prescripción por parte de los médicos¹⁴.

Inicialmente las sales de oro fueron solamente de administración parenteral ante el fracaso de los compuestos orales (ej: auro-levadura Sorbié). A partir de 1976, se empezó a demostrar la utilidad por esta vía de un nuevo compuesto, el auranofin (Ridaura)⁸.

Química

Las sales de oro de uso clínico, son compuestos en donde el metal está unido a un sulfuro, el cual le confiere propiedades hidrofílicas¹. Las fórmulas estructurales de la aurotioglucosa, el aurotiomalato sódico y el auranofin son las que muestra la Figura N° 1.

El oro monovalente tiene una afinidad mayor por el sulfuro que por el carbono o el nitrógeno, y casi ninguna con el oxígeno. La alta afinidad por el sulfuro y el efecto inhibitorio de las sales de oro en varias enzimas ha sugerido que los efectos terapéuticos de las sales de oro pueden derivar de la inhibición de sistemas sulfhidrilos.

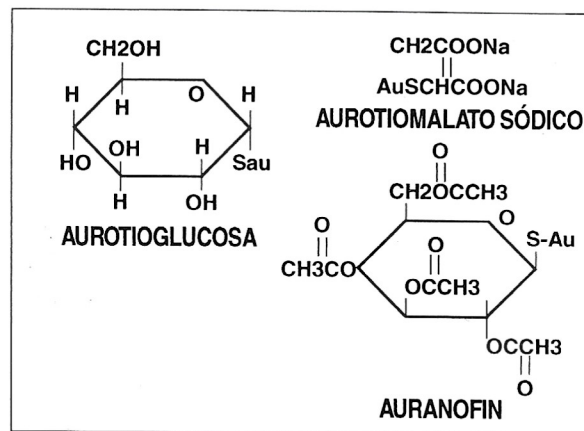


Figura N° 1.

Absorción, distribución y excreción

Aurotioglucosa y aurotiomalato sódico: Son compuestos altamente hidrosolubles, que se absorben rápidamente luego de la aplicación intramuscular, alcanzando su pico máximo de concentración en sangre entre las dos y seis horas (con concentraciones plasmáticas entre 400 y 880 $\mu\text{g}/\text{dl}$), a menos que el vehículo sea oleoso. La vida media luego de la aplicación inicial es de 5.2 a nivel sérico y 6.2 a nivel sinovial¹⁵. La cantidad de oro metálico en estos preparados es aproximadamente del 50%. La absorción por vía oral es muy errática. La distribución tisular no sólo depende del tipo de compuesto, sino también de la dosis total administrada y de los intervalos entre las aplicaciones¹⁶. La aurotioglucosa se libera más lentamente, pero después de 24 horas tiene una cinética igual. En una fase temprana del tratamiento, el mayor porcentaje del medicamento se encuentra a nivel sanguíneo unido en un 95% a la albúmina, siendo su concentración a nivel sinovial del 56% de la del plasma¹⁶. Los niveles sinoviales están directamente relacionados con el grado de inflamación¹⁷. Al continuar la terapia, las concentraciones de oro a nivel sinovial de las articulaciones afectadas en pacientes con AR, es hasta 10 veces mayor con relación al músculo esquelético, el hueso o la grasa. Después de cuatro años de la aplicación del medicamento, se encuentran depósitos del metal en los macrófagos de la mayoría de los tejidos, siendo sus concentraciones mayores en los nódulos linfáticos, el hígado, la médula ósea y el bazo. En los tejidos diferentes al sistema reticuloendotelial, sus concentraciones mayores se encuentran en la glándula suprarrenal, la corteza y la médula renal, seguidos de la piel, la glándula tiroidea y la membrana sinovial. Su acumulación en los músculos (diferente a los glúteos, donde su concentración es alta por depósitos que van quedando allí tras la administración del medicamento), y los cartílagos, es baja¹⁸. El oro a nivel de la membrana sinovial se ha detectado, por estudios de microscopía electrónica y microanálisis de rayos X, en los lisosomas de los sinoviocitos tipo A formando depósitos filamentosos¹⁹.

Las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos son complejas, y varían con la dosis y duración del tratamiento. La vida media plas-

mática es de siete días para una dosis de 50 mg. Con dosis sucesivas, la vida media se prolonga incluso hasta semanas o meses, reflejando la unión del oro a los tejidos. Después de una dosis acumulativa de un gramo de oro, cerca del 60% de la cantidad administrada se encuentra en los tejidos. Al terminar el tratamiento, la eliminación urinaria de los compuestos se puede detectar hasta un año después, a medida que las concentraciones plasmáticas van disminuyendo paulatinamente. Cantidades importantes del metal pueden detectarse incluso varios años después en el hígado y la piel²⁰.

Las concentraciones séricas no se correlacionan con el efecto terapéutico del medicamento²¹. Los niveles séricos del oro antes del tratamiento son menores a 0.5 ng/dl . Estos gradualmente aumentan con el tratamiento hasta alcanzar un nivel en promedio de 2.5 $\mu\text{g}/\text{cc}$ a las 12 semanas, permaneciendo en este nivel indefinidamente²².

La excreción de las sales de oro es del 60 al 90% a nivel renal y entre el 10 y 40% a nivel fecal. Esta última lo hace a través de la secreción biliar. Agentes sulfidrilos, tales como el dimercaprol, la D-penicilamina y la N-acetilcisteína, incrementan la excreción del oro²³.

Auranofin: En contraste con el aurotiomalato y la aurotioglucosa, el auranofin se absorbe oralmente, es liposoluble, sus niveles séricos son menores, se une en forma importante a los elementos celulares de la sangre, excretándose principalmente por las heces y exhibiendo una menor concentración celular²⁴⁻²⁵. Contiene 26% de oro metálico, y la cantidad absorbida es del 25% de la dosis administrada. Un nivel pico de concentración plasmática de 6 a 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ se logra entre las dos y seis horas después de la administración oral de 6 mg; con esta misma dosis administrada durante tres meses, los niveles se estabilizan en 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Esto es, aproximadamente niveles cinco veces menores que los alcanzados con los componentes parenterales. La vida media es de 16.8 días, alcanzando hasta 25.5 días después de seis meses de tratamiento²⁶.

Mecanismo de acción

Múltiples investigaciones se han realizado con el fin de conocer el mecanismo de acción de las

sales de oro como medicamento efectivo en la AR. Lo que en realidad se ha encontrado es una serie de modificaciones en los eventos celulares y moleculares implicados en la enfermedad.

Se plantea que el primer evento en la patogénesis de la AR es la inducción de la presentación antigénica por parte de los monocitos, macrófagos o células dendríticas a los linfocitos T²⁷. El antígeno "artritogénico" es desconocido, y podría ser exógeno o endógeno. Posiblemente en esta etapa inicial no se presentan síntomas²⁸. El evento inicial se perpetúa y tanto los macrófagos como los linfocitos T y B presentan una activación importante, llevando a la producción de diversas citoquinas, muchas de ellas promotoras del proceso inflamatorio (ej: IL-1-alfa y beta, IL-2, IL-6, TNF-alfa), con poder quimioatrayente (ej: IL-8), inductores de la proliferación sinovial (ej: TGF-beta) o angiogénicos (ej: VEGF)²⁹. Es importante recordar que en las interacciones celulares es necesaria la expresión de moléculas de adhesión. Por ejemplo el llamado y la captación de neutrófilos hacia el proceso inflamatorio se efectúa partiendo de la expresión en las membranas celulares tanto de los neutrófilos como de las células endoteliales de selectina-L, LFA-1, Mac-1 y p150/95 en los primeros y selectinas E y P, al igual que ICAMs en las segundas³⁰. En esta etapa ya es clara la presencia de sinovitis asociada a la sintomatología característica de la enfermedad. Histopatológicamente se aprecia proliferación sinovial, infiltrado de neutrófilos, linfocitos y plasmocitos. La enfermedad continúa, y se presenta una "polarización" del proceso inflamatorio hacia el cartílago, produciéndose la degradación de éste, ante la presencia de un "pannus" donde se activan una serie de proteinasas²⁸. Posteriormente se erosiona el hueso subcondral y se producen daños en las estructuras periarticulares.

La acción de las sales de oro en cada uno de los eventos anotados se ha investigado, sin saberse hasta el momento el efecto primario inductor de los diversos cambios.

Las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, se reducen en número ante la presencia del medicamento³¹, al igual que la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1-alfa y beta, la IL-2, la IL-6 y el

TNF-alfa, ante estímulos como LPS o zymosan *in vitro*³²⁻³³, como también *in vivo*³⁴. Citoquinas quimioatrayentes como la IL-8 y la "proteína quimioatrayente monocítica-1" (MCP-1), también presentan una inhibición en su producción³⁵. Algunas citoquinas tienen un efecto antiinflamatorio, como es el caso del "antagonista del receptor de IL-1" (IL-1ra) que aumenta su producción con el uso crónico del medicamento³⁶. Una disminución en la producción de radicales libres de oxígeno también se ha informado³⁷⁻³⁸, al igual que el efecto sobre la inhibición de enzimas lisosomales³⁹.

Bajo la terapia con oro, los linfocitos T se encuentran disminuidos en número⁴⁰, y con alteraciones a nivel intracelular que determinan su poca reactividad⁴¹⁻⁴³, al igual que una disminución en su proliferación⁴⁴.

Las remisiones inducidas por la crisoterapia pueden estar asociadas a una mejoría en los índices hematológicos e inmunológicos dados por la enfermedad. Una disminución en los niveles de IgA, IgG e IgM, tanto en sangre como en líquido sinovial, se ha visto relacionada con la reducción de los títulos del factor reumatoideo⁴⁵. Una hipoglobulinemia puede ser observada, como consecuencia del freno en la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas⁴⁶.

Los polimorfonucleares neutrófilos también presentan alteraciones para responder adecuadamente ante el estímulo proinflamatorio. La expresión de moléculas de adhesión se ha encontrado inhibida⁴⁷. La incorporación del calcio para la activación de procesos intracelulares sufre alteraciones⁴⁸. Los movimientos migratorios de los neutrófilos se hacen más lentos⁴⁹, como también todos los mecanismos relacionados con la fagocitosis⁵⁰. La inducción de síntesis de mediadores de la inflamación, en consecuencia, también se disminuye. La neovascularización se encuentra inhibida con el uso crónico de las sales de oro⁵¹.

Como se puede apreciar las sales de oro entrarían a participar en casi todos los procesos patogénicos conocidos en AR.

Uso clínico

Las sales de oro se utilizan como "medicamento de segunda línea" o "inductor de remisión" en la AR. Es fundamental haber establecido un diag-

nóstico definitivo de la enfermedad antes de iniciar un medicamento de segunda línea. Estos se inician en el tratamiento de AR temprana, activa, particularmente en la enfermedad poliarticular que continúa sintomática a pesar de haberse indicado un régimen de reposo, AINES o esteroides a dosis baja¹. Sin embargo existe la tendencia actual de recomendar alguna medicación de segunda línea inmediatamente después de haber realizado el diagnóstico.

La decisión de iniciar una u otra medicación depende de diversos factores que incluyen la edad del paciente, el sexo, la severidad de la enfermedad, patologías concomitantes o la experiencia del médico en el manejo de determinado esquema terapéutico⁵².

Efectividad

Numerosos estudios han tratado de demostrar la efectividad tanto a corto como a largo plazo de las sales de oro. Esto incluye diferentes tipos de trabajos, tanto retrospectivos, como prospectivos, comparados o no con placebo, o con otro tipo de medicaciones principalmente de segunda línea.

En la Tabla N° 1 se resumen seis estudios representativos en donde se puede valorar la efectividad a corto y largo plazo, y los motivos por los cuales se suspendieron los tratamientos, haciendo énfasis en la toxicidad o poca respuesta terapéutica.

La eficacia clínica depende de la buena respuesta (evaluada por la disminución de los índices de actividad de la enfermedad), la aceptación del tratamiento por parte del paciente, y por la ausencia de efectos adversos que deriven en el retiro del medicamento. En general la ineficacia terapéutica en el caso del aurotiomato sódico, es la razón principal para su retiro y se da en promedio en el 46% de los pacientes, seguida por las reacciones adversas principalmente de carácter mucocutáneo (23%), otras por reacciones postinyección, gastrointestinales, renales o hematológicas, y problemas relacionados con el cumplimiento de la terapia. El retiro de la medicación por efectos mucocutáneos domina en los primeros tres años para luego declinar. Después de los cuatro años la ineficacia terapéutica fue la razón del retiro. La toxicidad renal se presenta principalmente en el primer año⁵⁵.

ESTUDIO	1	2	3	4	5	6
Ref.-Autor	14-Coop.Com	53-Ward J.R.	53-Ward J.R.	54-Keen W.F.	55-Bendix G.	56-Bandilla K.
Año	1973	1983	1983	1979	1996	1982
Núm.de ptes	36	75	72	94(100Ttos)	237	156
Medicam.	Tiomalato	Tiomalato	Auranofin	Tiomalato	Tiomalato	Auranofin
Sexo M/F	8/28	23/52	22/50	29/65	142/95	35/121
Prom Edad	48	51	52	52.3	55	53.6
Durac. enfermedad	<1año:9% 1-3 a.:24% 3-5 a.:30% >5a:37%	76 meses en promedio	76 meses en promedio	Más de 6 meses	7.6 años	5.6 años
Durac. tto	6 meses	21 semanas	21 semanas	72 meses	10 años	2 años
Pacientes con tto al final del estudio	22	44	52	6	82	74
Causas de retiro del tto.	Toxicidad:12 No beneficio:1 Otras:1 TOTAL:14	Toxicidad:25 No beneficio:0 Otras:6 TOTAL:31	Toxicidad:6 No beneficio:10 Otras:4 TOTAL:20	Toxicidad:53 Remisión:10 Otras:6 TOTAL:88	Toxicidad:49 No benef.:71 Remisión:5 Otras:30 TOTAL:155	Toxicidad:21 No benef.:22 Remisión:4 Otras:35 TOTAL:82

Tabla N° 1.

La mejoría del paciente se empieza a presentar en promedio después de los dos meses del inicio de las sales de oro de uso parenteral. Sin embargo hay quienes refieren que debe esperarse hasta seis meses antes de definir que la terapia no funcionó⁵⁷.

Con la medicación oral (auranofin), tanto las reacciones adversas como la ineficacia clínica se presentan en el primer año, y son causa del 18 y 17% respectivamente, del retiro de la medicación⁵⁶.

Varios estudios se han realizado comparando la eficacia terapéutica de las sales de oro con otros medicamentos de segunda línea. Con respecto a la sulfasalazina no se ha encontrado diferencia a largo plazo en cuanto mejoría clínica, estabilización radiológica y reacciones adversas⁵⁸. El aurotiomalato sódico y la D-penicilamina, fueron comparados, encontrando también eficacia similar, aunque los efectos adversos con la D-penicilamina fueron mayores, sin embargo la frecuencia de retiro de la medicación por dichas reacciones fue similar para ambos medicamentos⁵⁹. También se ha comparado el auranofin con la D-penicilamina y se encontró una eficacia clínica mayor con el segundo medicamento. La frecuencia de reacciones adversas fue similar; sin embargo la D-penicilamina se suspendió en más pacientes por la severidad de las reacciones⁶⁰.

El aurotiomalato sódico se comparó con la azatioprina y la ciclofosfamida, en un estudio durante 18 meses en AR de inicio reciente. Se presentó mejoría clínica similar, reducción de la VSG y los títulos de factor reumatoideo en forma similar. El deterioro radiológico fue menor con las sales de oro, y fue el mejor ahorrador de esteroides⁶¹.

Comparando la crisoterapia con el metotrexate se encontró resultado clínico similar, pero las reacciones adversas fueron menores con el metotrexate (20%), en comparación con el oro (50%)⁶²⁻⁶³.

Las terapias combinadas de oro con antimalárico han presentado mayor eficacia clínica, que cada uno de los medicamentos dados en forma independiente, pero su toxicidad fue mayor⁶⁴. Se han realizado estudios para valorar las combinaciones de auranofin, hidroxiclороquina con o sin metotrexate, comparándolas con los medicamentos en forma aislada, encontrándose también una

mejor respuesta clínica con las combinaciones, pero con una mayor frecuencia de retiro de las medicaciones por la presencia de reacciones adversas⁶⁵⁻⁶⁶.

Otras formas de interpretar los hallazgos de los estudios referenciados anteriormente y de muchos otros, han motivado la realización de trabajos y de comentarios en la literatura médica, que desvirtúan la utilidad de las sales de oro en el tratamiento de la AR en la actualidad⁶⁷⁻⁶⁸. Los detractores de este tipo de terapia comentan que no se conoce bien la historia natural de la enfermedad sin tratamiento (situación difícil de estudiar por razones éticas), y que muchos casos se autolimitan o mejoran espontáneamente tal como lo sugieren diferentes estudios⁶⁹. Dado que la frecuencia de las reacciones adversas es más alta con respecto a otro tipo de terapias más modernas (v.g. metotrexate)⁷⁰, sería otro punto en contra de su prescripción en la actualidad⁷¹. También consideran su costo mayor con respecto a otros medicamentos⁶⁷, así como el mayor número de fracasos terapéuticos a largo plazo. Concluyen su posición diciendo que no es conducente realizar más estudios para definir su eficacia. Estas interpretaciones han sido también cuestionadas para mantener en la actualidad un consenso casi universal de que las sales de oro tienen un lugar importante en el tratamiento de la AR⁷². Posiblemente sería el medicamento ideal en pacientes que no pueden recibir metotrexate⁷². Existe el consenso en que los pacientes en los cuales las sales de oro han funcionado, deben continuar con ellas en forma indefinida⁷³. Según lo anotado antes, se podría decir que las sales de oro no son los medicamentos ideales para la terapia combinada, por la sumatoria importante de reacciones adversas.

En cuanto al embarazo y la lactancia, las sales de oro parenteral son seguras, tanto para la madre como para el feto o el lactante. En este sentido el auranofin no se ha estudiado en forma amplia, y por lo tanto no se recomienda⁷⁴.

Alguna vez se sugirió iniciar las sales de oro en forma parenteral, y una vez controlado el paciente, pasarlo a medicación oral (auranofin). Este esquema no se recomienda, dado que un porcentaje importante de pacientes desarrollan toxicidad por el auranofin, o se manifiesta una exacerbación de la artritis⁷⁵⁻⁷⁶.

Aspectos inmunológicos relacionados con la eficacia clínica. Varios intentos se han realizado para encontrar algún marcador de una respuesta clínica eficaz. Inicialmente se encontró una mejoría importante en pacientes HLA-A3 positivos y HLA-DR4 negativos⁷⁷, pero luego dichos hallazgos no se lograron reproducir en otros grupos⁷⁸.

Dosis. Las dosis de sales de oro recomendadas inicialmente fueron producto más de la experiencia que de estudios clínicos adecuados y controlados. En cuanto al oro parenteral la dosis inicial de prueba, para indentificar reacciones adversas es de 10 mg, a la semana se aplican 25 mg, para continuar luego con las dosis terapéuticas de 50 mg semanales, hasta una dosis total de un gramo. Si los síntomas se han controlado, se continúa con 50 mg cada 2 semanas o 25 mg cada semana. Si existe remisión en los meses siguientes se puede espaciar la aplicación cada tres o hasta cada cuatro semanas, ajustes que se realizan según cada paciente²². Con dosis mayores no se ha obtenido mayor eficacia clínica en casos refractarios⁷⁹.

En cuanto al auranofin la dosis recomendada es de 3 mg dos veces al día. Dosis mayores se asocian con reacciones adversas principalmente diarrea²².

Reacciones adversas

El número de efectos indeseables dados por las sales de oro parenterales se presenta en un tercio de los pacientes²², motivando en el 20% de los casos el retiro del medicamento a largo plazo⁵⁵. Un 15% de los pacientes presentan dermatitis o estomatitis leves transitorias. Las reacciones más importantes comprometen los sistemas hematopoyético, renal, respiratorio, gastrointestinal y hepático, al igual que las relacionadas con efectos mayores dermatológicos. El oro oral tiene menos frecuentemente reacciones de órganos vitales, siendo más importante el efecto sobre el tubo digestivo⁸⁰.

La toxicidad es dosis dependiente⁸¹. Los niveles séricos de oro no se han correlacionado con la presencia de los efectos tóxicos⁸². La edad no parece aumentar la frecuencia de reacciones adversas generales, sin embargo parece aumentar el ries-

go particular de nefrotoxicidad y compromiso hematológico⁸³.

Aspectos inmunológicos. El compromiso renal y las trombocitopenias son condiciones inmunomediadas y ocurren con mayor frecuencia en pacientes con AR que poseen el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR3, con un riesgo relativo calculado de 32 veces mayor con relación a los pacientes que no tienen dicho marcador⁸⁴⁻⁸⁵. Aunque menos constante, la presencia de HLA-DR5, también puede estar dentro de marcadores de riesgo para reacciones mucocutáneas⁸⁶. La presencia de HLA-DRB1*0404, se correlaciona con el desarrollo de enterocolitis⁸⁷.

Los niveles de IgA se han encontrado disminuidos con mayor frecuencia en pacientes con reacciones tóxicas. Las reacciones dermatológicas se asocian a niveles elevados de IgE, muy posiblemente relacionadas con un sustrato de atopia en dichos pacientes⁸⁸⁻⁸⁹. La presencia de anti-Ro positivo también parece asociarse a una mayor frecuencia de reacciones dermatológicas⁹⁰.

En cuanto a protección para no desarrollar efectos adversos, los individuos HLA-DR7 positivos, al parecer presentan menor riesgo para presentar toxicidad mucocutánea⁸⁶. Los pacientes con AR y Sjögren secundario no presentan mayor toxicidad por la terapia⁹¹.

Reacciones posteriores a la aplicación IM. Pueden ser de inicio rápido con componente vasomotor o más tardías sin componente vasomotor. La primera, también llamada "reacción nitritoide", se caracteriza por debilidad, náuseas, emesis, sudoración, hipotensión y fogaje. La prevalencia de la reacción es variable, incluso en algunas series es tan alta como el 34%: La causa es relacionada con una vasodilatación generalizada, parecida a la que se puede presentar con el uso de nitritos. Rara vez se asocia a secuelas neurológicas o cardíacas²². Los pacientes que toman captopril, pueden desarrollar con mayor frecuencia la reacción⁹².

Las reacciones postinyección no vasomotoras se presentan hasta en el 15% de los pacientes, manifestándose con artralgias, inflamación articular y malestar general, que prodrían ser interpretadas como empeoramiento de la enfermedad, situación que debe ser advertida al paciente, infor-

mando además que es autolimitada, para evitar fracasos tempranos en la terapéutica. Puede aparecer desde las seis horas post aplicación, e incluso hasta algunos días después²².

Toxicidad mucocutáneas. Se pueden presentar reacciones menores mucocutáneas, particularmente estomatitis o brotes eritematosos y pruriginosos en tronco y miembros superiores que desaparecen con la reducción temporal de la dosis y rara vez presentan recurrencia una vez se reinicie una la dosis terapéutica habitual²². Otros tipos de reacciones mayores tanto alérgicas como no alérgicas se presentan adoptando formas liquenoides⁹³, pitiriasiformes, eczemas discoides⁹⁴, y hasta lesiones exfoliativas⁹⁵, que muy seguramente pueden requerir el retiro o la disminución de la dosis del medicamento, así como el uso de esteroides tanto tópicos como sistémicos⁹⁶. Los estudios de inmunofluorescencia no demostraron ser útiles para diferenciar entre una reacción medicamentosa de otra que sea primaria⁸⁹. Igualmente ocurre con los intentos de estudiar los depósitos de oro en la piel, los cuales no se diferencian de los encontrados en piel libre de la reacción⁹⁷. Los pacientes con lesiones que tienen un componente atópico, presentan eosinofilia, y niveles elevados de IgE⁹⁸.

Otra reacción, que sí es característica y específica del uso de medicamentos que contienen oro, es la CRISIASIS, reconocida desde principios de siglo en pacientes tratados para tuberculosis⁹⁹. Consiste en una hiperpigmentación irreversible progresiva que se presenta en zonas expuestas a la luz; en algunos pacientes con dosis acumulativas de oro de 20 mg./Kg.⁹⁹. Histológicamente se aprecia el acúmulo de oro, como pequeños gránulos en los macrófagos¹⁰⁰. La crisisis es asintomática, y no tiene otras consecuencia diferentes al factor estético. Su tratamiento seguramente es preventivo, y consiste en evitar la exposición solar y usar protectores de la luz ultravioleta.

Toxicidad renal. Los pacientes con AR tienen un riesgo mayor de presentar daño renal de diferentes tipos y etiologías¹⁰¹. La enfermedad por se, ocasiona lesión glomerular mediada por complejos inmunes, que pueden ser del tipo mesangial o membranoso (GPM)¹⁰². Las sales de oro aumentan la frecuencia de lesión de tipo membranoso¹⁰³, la cual se ha tratado de diferenciar de la

ocasionada directamente por la enfermedad. Se utiliza la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica. Con la inmunofluorescencia se ha demostrado que los complejos inmunes mesangiales, con mayor intensidad en la GPM de la enfermedad misma, a diferencia de la GPM relacionada con el uso del oro¹⁰⁴. Se postula que el oro ocasiona daño a través de la formación de complejos inmunes mediante formación de neoantígenos¹⁰⁵. Con la microscopía electrónica, se ha informado la diferencia en cuanto al grosor de la membrana, la cual es de 336 +/- 68 en la GPM de la enfermedad, y de 276 +/- 72 nm relacionada con el tratamiento¹⁰⁶. El tipo de sal de oro también tiene importancia en el desarrollo de toxicidad; se encuentra lesión glomerular con menos frecuencia con el auranofin, posteriormente le siguen en frecuencia de toxicidad las sales parenterales con vehículo acuoso y por último las que tienen vehículo oleoso¹⁰⁷. También se sabe que entre mayor dosis de oro, es mayor la toxicidad renal⁸¹.

El riesgo de toxicidad renal es del 6%, y se presenta casi exclusivamente en el primer año de tratamiento⁵⁵. El diagnóstico precoz del daño glomerular puede realizarse, por medio de la detección de microalbuminuria que aparece de novo en un paciente que recibe el medicamento¹⁰⁸.

Se han descrito pacientes que presentan proteinuria o hematuria que se resuelven espontáneamente a pesar de continuar la crisoterapia²². En este sentido no sería conducente recomendar una conducta expectante y continuar la medicación en espera de una resolución del problema. Aunque el pronóstico de la glomerulopatía por sales de oro es bueno, existe un grupo de pacientes que llegan a insuficiencia renal crónica (I.R.C.) La proteinuria inducida por la crisoterapia se resuelve totalmente en el 70% de los pacientes en 18 meses¹⁰⁹.

Toxicidad hematológica. La aplasia medular es la complicación más temida con el uso de sales de oro en el tratamiento de la AR¹¹⁰. Su presencia es rara, y la recomendación en cuanto a su detección precoz, es la realización periódica de cuadros hemáticos.

La eosinofilia se presenta en el 5% de los casos¹¹¹, y su significancia está relacionada con la presencia de reacciones adversas⁹⁸.

La trombocitopenia también es una reacción tóxica rara, y puede poner en peligro la vida de algunos pacientes¹¹². Se han descrito algunos casos de hipoglobulinemia, asociados con el desarrollo de infecciones recurrentes respiratorias¹¹³.

Toxicidad pulmonar. El compromiso pulmonar es una de las manifestaciones extraarticulares de la AR e incluye pleuresia, nódulos parenquimatosos, intersticiopatía y compromiso de la vía aérea¹¹⁴. Algunos de estos compromisos pueden ser primarios o secundarios al uso de medicamentos, en especial las sales de oro y la D-penicilamina. En cuanto al oro se pueden presentar con poca frecuencia neumonitis, daño alveolar difuso o bronquiolitis obliterante. La detección precoz se realiza por medio del TAC de alta resolución. El lavado broncoalveolar de pacientes con compromiso alveolar, revela cambios relacionados con reacción de hipersensibilidad²². El tratamiento básico consiste en el retiro del medicamento y la administración de esteroides, dado que la etiología es de tipo autoinmune.

Toxicidad gastrointestinal. La enterocolitis es una complicación rara pero grave del oro parenteral, que ocurre principalmente en mujeres jóvenes después de unos pocos días de la terapia¹¹⁵. Los síntomas incluyen diarrea sanguinolenta, asociada con dolor abdominal, náuseas, vómito y fiebre. Se puede asociar con hepatopatía colestásica¹¹⁶.

La diarrea es una complicación frecuente del auranofin, lleva a la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes⁵⁶.

Las sales de oro parecen proteger a los pacientes con AR de la infección por *Helicobacter pylori*, a considerar por una disminución en los títulos de anticuerpos contra dicha bacteria¹¹⁷. In vitro se ha demostrado actividad bactericida contra la bacteria¹¹⁸. La significancia de estos hallazgos no está aclarada aún.

Toxicidad neurológica. Son complicaciones raras de la terapia que por lo regular desaparecen con el retiro del medicamento. Estas incluyen neuropatía periférica, síndrome de Guillain-Barré y encefalopatía¹¹⁹⁻¹²⁰.

Toxicidad oftalmológica. La reacción adversa más común a nivel ocular es la crisis corneal,

la cual se puede presentar hasta en el 40% de los pacientes tratados a largo plazo¹²¹. Esta condición se demuestra en el examen biomicroscópico con la presencia de múltiples puntos distribuidos irregularmente a nivel corneano, y son de color amarillo-café o violeta correspondiendo a los depósitos de oro¹²².

Rara vez se informan blefaritis, conjuntivitis, iritis o queratitis ulcerativa marginal¹²³.

Referencias

- Insel P.A. Gold. In Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. Ninth Edition. Hardman J.G., Limbird L.E. McGraw-Hill 1996:645
- Slot G, Deville P.M. Treatment of Arthritis and Rheumatism with gold. Lancet 1934; 13: 73
- Kean W.F., Forestier F., Kassam Y., Buchanan W.W., Roney P.J. The history of gold therapy in rheumatoid disease. Semin Arthritis Rheum. 1985; 14:180
- Rodnan G. P., Benedek T.G. The early history of antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 1970; 13: 145.
- Forestier J. The treatment of rheumatoid arthritis with gold salts injections. Lancet 1932 Feb 27:441
- Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment of chronic arthritis. J Lab Clin Med 1935; 20:827
- Hartfall S.J., Garland H.G., Goldie W. Gold treatment of arthritis: A review of 900 cases. Lancet 1937; 233: 838.
- Escandón J. Sales de oro. Uso parenteral y oral. Acta Med Colomb 1984; 9: 216
- Cecil R.L. The medical treatment of chronic arthritis. J.A.M.A. 1934; 103: 1583
- Empire Rheumatism Council. Gold therapy en rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1960 ;19:95
- Frazer T.N. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1945; 4:71
- Snyder R.G., Traeger C., Kelly L. Gold therapy in arthritis Observations in 100 cases treated with gold sodium thiosulphate and aurocein. Ann Inter Med 1939; 12:1672
- Ellman P., Laurence J.S. Gold therapy in rheumatoid arthritis. Brit Med J 1940; 2:314.
- The Cooperating Clinics Committee of of the American Rheumatism Association. A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973; 16: 353).
- Gerber R.C., Paulus H. E., Bluestone R., Lederer M. Kinetics of aurothiomalate in serum and synovial fluid. Arthritis Rheum 1972; 15: 625
- Grahame R., Billings R., Laurence M., Marks V., Wood P.J. Tissue gold levels after chrysotherapy. Ann Rheum Dis, 1974; 33: 536
- Bertrand J.J., Waine H., Tobais C.A. Distribution of gold in the animal body in relation to arthritis. J Lab Clin Med ,1948, 33:1133
- Gottlieb N.L., Smith P., Smith E.M. Tissue gold concentration in a rheumatoid arthritic. receiving chrysotherapy. Arthritis Rheum 1972; 15:16

19. Nakamura H., Igarashi M. Localization of gold in synovial membrane of rheumatoid arthritis treated with sodium aurothiomalate. *Ann Rheum Dis* 1977;36:209
20. Gottlieb N.L., Smith P.M., Smith E.M. Pharmacodynamics of Au197 and Au193 labelled aurothiomalate in blood. Correlation with course of rheumatoid arthritis, gold toxicity and gold excretion. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 2
21. Dahl S.L. Lack of correlation between blood gold concentrations and clinical response in patients with definite or classic RA receiving auranofin or gold sodium thiomalate. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1211
22. Gordon D.A. Gold compounds in the rheumatic disease. In *Textbook of rheumatology*. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S. (eds) W.B. Saunders 1993; 743
23. Gottlieb N.L., Smith P.M., Smith E.M. Gold excretion correlated with clinical course during chrysotherapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15:582
24. Walz D.T., Griswold D.E., DiMartino M.J. Distribution of gold in blood following administration of auranofin. *J Rheumatol* 1979; 6 (Suppl. 5): 56
25. Walz D.T., Griswold D.E., DiMartino M.J. Pharmacokinetics of gold following administration of auranofin. *J Rheumatol* 1980;7:820
26. Blocka K., Furst D.E., Landaw E., Dromgoole S., Blomberg A, Paulus H.E. Single dose pharmacokinetics of auranofin in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9:110
27. Harris DE Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med* 1990; 322: 1277
28. Pope R.M. Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and early recognition. *Am J Med* 1996, 100 (Suppl 2A):3S
29. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397
30. Cronstein B.N. Adhesión molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Op Rheum* 1994; 6:300
31. Yanni G., Nabil M., Farahat M.R., Poston R.N. Panayi G.S. Intramuscular gold decreases cytokines and macrophage numbers in the rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1994;53:315
32. Bondeson J., Sundler R. Auranofin inhibits the induction of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor mRNA in macrophages. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1753
33. Crilly A., Madhok R., Watson J., Capell H.A., Sturrok R.D. Production of interleukin-6 by monocytes isolated from rheumatoid arthritis patients receiving second-line drug therapy. *Br J Rheum* 1994; 33: 821
34. Kirkham B.W., Navarro F.J., Corkill M.M., Panayi G.S. In vivo analysis of disease modifying drug therapy activity in rheumatoid arthritis by sequential immunohistological analysis of synovial membrane interleukin 1-beta. *J Rheumatol* 1994; 21:1615
35. Loestcher P., Dawald B., Baggiolini M., Seitz M. Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukine 8 production by rheumatoid synoviocytes. Effects of anti-rheumatic drugs. *Cytokine* 1994;6:162
36. Shingu M., Fujikawa Y., Wada T., Nonaka S., Nobunaga M. Increased IL 1ra production and decreased IL-1 beta/IL-1ra ratio in mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1995;34:24
37. Cleland L.G., Betts W.H., Vernon-Roberts B., Bielicki J. Role of iron and influence of antiinflammatory drugs on oxygen derived free radical production and reactivity. *J Rheumatol* 1982; 9:885
38. Davis P., Johnston C., Miller C.L., Wong K. Effects of gold compounds on function of phagocytic cells. *Arthritis Rheum* 1983;26:82
39. Persellin R.H., Ziff M. The effect of gold salts on lysosomal enzymes of peritoneal macrophage. *Arthritis Rheum* 1966; 9:57
40. Lundberg M.S., Cannon G.W., Ward J.R. Peripheral lymphocyte depletion in gold sodium thiomalate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31:909
41. Griem P., Takahashi K., Kalbacher H., Gleichmann E. The anti rheumatic drug disodium aurothiomalate inhibits CD4+ T cell recognition of peptides containing two or more cysteine residues. *J Immunol* 1995; 155: 1575
42. Lies R.B., Cardin C., Paulus H.E. Inhibition by gold of human lymphocyte stimulation. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 216
43. Lasarevik M.B., Yan K., Swedler W.I., Rasenik M.M., Skosey J.L. Effect of gold compounds on the activity of adenylyl cyclase in human lymphocyte membranes. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 857
44. Hashimoto K., Whitehurst C.E., Lipsky P.E. Synergistic inhibition of T cell proliferation by gold sodium thiomalate and auranofin. *J Rheumatol* 1994; 21: 1020).
45. Olsen N.J., Callahan L.F., Pincus T. In vitro rheumatoid factor synthesis in patients taking second-line drugs for rheumatoid arthritis. Independent associations with disease activity. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1090
46. Guillemin F., Bene M.C., Aussedat R. Hypogammaglobulinemia associated with gold therapy: evidence for a partial maturation blockade of B cells. *J Rheumatol* 1987; 14: 1034.
47. Newman P.M., To S.S., Robinson B.G., Hyland V.J., Schrieber L. Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate components on the in vitro expression of endothelial cell adhesion molecules. *J Clin Invest* 1994; 94:1864
48. Ishitani K., Matsuura A., Honda H. Auranofin inhibits calcium uptake into opsonized zymosan stimulated neutrophils obtained from rats. *Inflam Res* 1995; 44: 482.
49. Egger G., Aglas F., Rainer F. Blood polymorphonuclear leucocytes migratory activities during rheumatoid arthritis. *Inflammation* 1995; 19:651
50. Vernon-Roberts B, Jessop J.D., Doré J. Effects of gold and prednisolone on inflammatory cells. II. Suppression of inflammation and phagocytosis in the rat. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:301
51. Saura R., Matsubara T., Mizuno K. Inhibition of neovascularization in vivo by gold compounds. *Rheumatol Int* 1994; 14:1.
52. Cash J., Klippel J.H. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 1994; 330: 1368.
53. 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* 1983; 26: 1303.

1997

54. Kean W.F., Anastassiades T.P. Long term chrysotherapy. *Arthritis Rheum* 1979;22:495.
55. Bendix G., Bjelle A. A 10 year follow up of parenteral gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:169
56. Bandilla K.K., Gross D., Gross W. et al. Oral gold therapy with auranofin. A multicentre open study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9 (Supl.8): 154.
57. Wolfe F., Hawley D.J., Cathey M.A., Measurement of gold treatment effect in clinical practice: evidence for effectiveness of IM gold therapy. *J Rheumatol* 1993; 20: 797.
58. Peltomaa R., Paimela L., Helve T., Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. A one year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 330
59. Huskisson E.C., Gibson T.J., Balme H.W. et al. Trial comparing D-penicillamine and gold in rheumatoid arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis* 1974;33:532
60. Hochberg M.C. Auranofin or D-Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1986; 105: 528.
61. Currey H.L., Harris L.F., Mason R.M. Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1974; 3: 763.
62. Suarez-Almazor M.E., Fitzgerald A., Grace M., Russell A.S. A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 753.
63. Morassut P., Goldstein R., Cyr M., Karsh J., McKendry R.J. Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind 26 week trial. *J Rheumatol* 1989; 16: 302.
64. Scott D.L., Dawes P.T., Tunn E., Fowler P.D. et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989 28: 128.
65. Williams H.J., Ward J.R., Reading J.C. Comparison of auranofin, methotrexate and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33S: 10.
66. Kantor S.M., Wallin B.A., Grier C.G., McCafferty J.P., et al. The auranofin cooperating group: A combination of auranofin and methotrexate as initial DWARD therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: S60.
67. Epstein W.V., Henke C., Yelin E.H., Katz P.P. Effect of parenterally administered gold therapy on the course of adult rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1991; 114:437.
68. Epstein W.V. Parenteral gold therapy for rheumatoid arthritis: A treatment whose time has gone. *J Rheumatol* 1989;16:1292.
69. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:13.
70. Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drug in rheumatoid arthritis. Result of two metaanalysis. *Arthritis Rheumatol* 1990;33:1449.
71. Wolfe F. The curious case of intramuscular gold. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:173
72. Harth M. Gold in rheumatoid arthritis: standard, substitute or sham?. *J Rheumatol* 1993; 20: 772.
73. Wolde S., Breedveld F.C., Hermans J. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347
74. Bennett P.N., Humphries S.J., Osborne J.P., Clarke A.K., Taylor A. Use of sodium aurothiomalate during lactation. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 777.
75. Zane J., Bulanowski M., Prete T. Oral versus parenteral gold for maintenance of RA patients in remission: 1 year follow-up. *Arthritis Rheum* 1987; 30S: 59
76. Blackburn W.D. Auranofin: Its use in rheumatoid arthritis patients maintained on parenteral chrysotherapy. *J Rheumatol* 1987;14:863.
77. O'Duffy J.D., O'Fallon W.M., Hunder G.G., McDuffie, Moore S.B. An attempt to predict the response to gold therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1210.
78. Carotte S., Lang J.P., Roy R., Morissette J. HLA and response to gold therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Letter)* 1986: 233.
79. Sharp J.T., Lindske M.D., Duffy J. et al. Comparison of two dosage schedules of gold salt in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1179.
80. Blodgett R.C., Pietrusko R.G. Long-term efficacy and safety of auranofin: A review of clinical experience. *Scand J Rheumatol* 1986 (Suppl); 63: 67.
81. Cats A. A multicentre controlled trial of the effects of different dosage of gold therapy, followed by a maintenance dosage. *Agent Actions* 1976; 6: 355
82. Moller P.S., Moller G.P. Gold in erythrocytes, whole blood, and plasma during long-term chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:576.
83. Wijnands M.J., van Riel P.L., Gribnau F.W., van de Putte L.B. Risk factors of second-line antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1990; 19: 337.
84. Wooley P.H., Griffin J., Panayi G.S., Batchelor J.R., Welsh K.I., Gibson T.J. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodiumthiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1980; 303: 300.
85. Barger B.O., Acton R.T., Koopman W.J., Alarcón G.S. DR antigens and gold toxicity in white rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 1984; 27:601
86. Rodríguez-Pérez M., González-Domínguez J., Mataran L., García-Pérez S., Salvatierra D. Association of HLA-DR5 with mucotaneous lesion in patients with rheumatoid arthritis receiving gold sodium thiomalate. *J Rheumatol* 1994; 21: 41.
87. Evron E., Brautbar C., Becker S., Fenakel G., Abend Y., Stoecker Z., Cohen P., Geltner D. Correlation between gold induced enterocolitis and the presence of the HLA-DRB1*0404 allele. *Arthritis Rheum* 1995; 22: 572.
88. Bretza J., Wells B.S., Novey H.S. Association of IgE antibodies to sodium aurothiomalate and adverse reactions to chrysotherapy for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 74: 945.

89. Ivenson J.M., Scott D.G., Perera D.H., Cunliffe W.J., Wright V. Immunofluorescence of skin in gold rashes with particular reference to IgE. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 520.
90. Tishler M., Golbrut B., Shoenfel Y., Yaron M. Anti-Ro (SSA) antibodies in patients with rheumatoid arthritis-a possible marker for gold induced side effects. *J Rheumatol* 1994; 21:1040.
91. Gordon M.H., Tiger L.H., Ehrlich E. Gold reactions are not more common in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1975; 82: 47.
92. Healey L.A., Backes M.B. Nitritoid reaction and angiotensin-converting-enzyme inhibitors (Letter) *N Engl J Med* 1989; 321:763.
93. Alzieu P.H., Amoric J.C., Bareau B et al. Lichenoid eruption induced by gold salts. An autonomous eruption. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121: 798.
94. Wilkinson S.M., Smith M.J., Matthey D., Dawes P.T. Pityriasis rosea and discoid eczema: dose related reaction to treatment with gold. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:881.
95. Ciompi M.L., Marchetti G., Bazzichi L., Puccetti L., Agelli M. D-penicillamine an gold salt treatments were complicated by myasthenia gravis and penphigus, respectively, in the same patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995; 15:95.
96. Van Gestel A., Koopman R., Wijnands M., van de Putte L., van Riel P. Mucocutaneous reactions to gold: a prospective study of 74 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1814.
97. Gottlieb N.L., Smith P.M., Penneys N.S., Smith E.M. Gold concentrations in hair, nail, and skin during chrysotherapy. *Arthritis Rheum* 1974;17:56.
98. Davis P., Hughes G.R.V. Significance of eosinophilia during gold therapy. *Arthritis Rheum* 1974; 17:964.
99. Smith R.W., Leppard B., Barnett N.L., et al. Chrysiasis revisited: a clinical and pathological study. *Brit J Dermatol* 1995;133: 671.
100. Al Talib R.K., Wright D.H., Theaker J.M. Orange-red birefringence of gold particles in parafin wax embedded sections an aid to diagnosis of chrysiasis. *Histopathology* 1994; 24:176
101. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternak A.I. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 38: 242.
102. Danilewicz M., Wagrowka-Danilewicz M. Morphological pictures of renal biopsy specimens in glomerulopathies related to rheumatoid arthritis. *Przegl-Lek* 1994; 51:5.
103. Yoshida A., Morozumi K., akeda A., Koyama K., Oikama T. Membranous glomerulonephritis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1994; 16: 1000.
104. Davenport A., Maciver A.G., Hall C.L., Mc Kenzie J.C. Do mesngial immune complex deposits affect the renal prognosis in membranous glomerulonephritis?. *Clin Nephrol* 1994; 41: 271.
105. Skrifvars B.V., Törnroth T.S., Tallqvist G.N. Gold-induced immune complex nephritis in seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 549
106. Saito T., Nishi S., Karasawa R., In.H., Hayashi H., Ueno M. An ultrastructural study of glomerular basement membrane in rheumatoid arthritis patients with urinary abnormalities. *Clin Nephrol* 1995;43:360.
107. J.S. Lawrence. Comparative toxicity of gold preparations in treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:171.
108. Nordin H., Pedersen L.M., Svensson B.H., Bliddal H. Microalbuminuria in rheumatoid arthritis. *Ugeskr-Laeger* 1996;158:3141.
109. Hall C.L. The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a long-term study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol* 1989; 252:247.
110. Pérez M.C., Gómez-Casares M.T., Mataix R., et al. Bone marrow aplasia and gold salts. Review of the literature apropos of 2 cases. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 540.
111. Davis P., Menard H., Thompson J., Harth M., Beaudet F. One year comparative study of gold sodium thiomolate and auranofin in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 1985; 12:60.
112. Adashi J.D., Bensen W.G., Kassam Y. Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature. *Sem Arthritis Rheum.* 1987; 16: 287.
113. Stuckey B.G.A., Hanrahan P.S., Zilco T.J., Owen E.T. Hypogammaglobulinemia and lung infiltrates after gold therapy. *J Rheumatol* 1986; 13:468.
114. Anaya J.M., Diathelm L., Ortiz L.A., Gutierrez M., Citera G., Welsh R.A., Espinoza L.R. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242.
115. Fam A.G. Paton T.W., Shames C.J., Lewis A.J. Fulminant colitis complicating gold therapy. *J Rheumatol* 1986; 7: 479.
116. Nisar M., Winfield J. Gold induced colitis and hepatic toxicity in a patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:938.
117. Janssen M., Dijkmans B.A.C., Vandebroucke J.P., van Duijn.W., Peña A.S. Decreased level of antibodies against *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis receiving intramuscular gold. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1036.
118. Braga L.L., Sarosiek J., Marshall B., McCallum R.W., Barret L., Guerrant R. Gold: a new potential drug for the treatment of *Helicobacter pylori* infection (Abstract). *Gastroenterology* 1988;94:909.
119. Fam A.G., Gordon D.A., Sarkozi J., Blair G.R., Cooper P.W. Harth M., Lewis A.J. Neurologic complications associated with gold therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984;11:700.
120. Bontoux D., Lefevre J.P., Medejel A., Daban M. Complications neurologiques de la chysothérapie. A propos de deux cas dont un syndrome de Guillain et Barré. *Revue du Rheumatisme.* 1974;41:48.
121. Hashimoto A., Maeda Y., Ito H., Okazaki M., Hara T. Corneal chrysiasis-a clinical study in rheumatoid arthritis patients receivin gold therapy. *Arthritis Rheum* 1972; 15:309.
122. Roberts W.H., Wolter J.R. Ocular chrysiasis. *Arch Ophthalmol* 1972; 15:309.
123. Grant W.M., Toxicology of the eye. Second Edition. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1974, 530-533.