

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Facultad de Medicina



**“Efecto de la Hidroxicloroquina sobre la Sensibilidad a la Insulina en pacientes con
Artritis Reumatoide”**

**Tesis que para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Presenta:

Rodolfo Araiza Casillas

Director de Tesis: D. en C. Raúl Díaz Molina

Mexicali, Baja California.

Marzo de 2011.

Mexicali, Baja California, a 7 de marzo de 2011.

DRA. JULIA DOLORES ESTRADA GUZMÁN
DIRECTORA DE LA FACULTAD DE MEDICINA,
UABC CAMPUS MEXICALI
Presente.-

Por este conducto, y en mi carácter de director de tesis de **Rodolfo Araiza Casillas**, alumno del programa de **Maestría en Ciencias de la Salud**, me permito informar a usted que después de dar seguimiento a las observaciones que los sinodales han realizado al trabajo de Rodolfo, he revisado la versión final de su tesis y no tengo inconveniente alguno para que el alumno inicie los trámites para la presentación de su examen de grado.

Sin otro particular, me despido de usted no sin antes enviarle el más cordial de mis saludos y quedar a sus apreciables órdenes para cualquier duda o comentario.

ATENTAMENTE


Dr. Raúl Díaz-Molina

Profesor-Investigador del Programa de
Maestría en Ciencias de la Salud

C.c.p. M.C. Carmen Gorety Soria Rodríguez. Coordinadora de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina Mexicali.
C.c.p. Med. Esp. Rodolfo Araiza Casillas. Interesado
C.c.p. Archivo.

AGRADECIMENTOS

Porque de él, y por él, y para él, son todas las cosas. A él sea la gloria por los siglos. Amén.
Romanos 11:36

A todos los que contribuyeron para la culminación de esta Tesis: Pacientes, Director y Asesores de Tesis, Sinodales y Personal Paramédico.
Mi mas profundo agradecimiento.

A mi amada Familia, por el tiempo que me regalaron para terminar este proyecto.

ÍNDICE

Agradecimientos	v
Abreviaturas	viii
Lista de Tablas y Figuras	x
Resumen	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
2.1 Pregunta de Investigación	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Marco Teórico	3
3.1.1 Sensibilidad a la Insulina	3
3.1.2 Métodos para estimar la Sensibilidad a la Insulina	8
3.1.3 Artritis Reumatoide	9
3.1.4 Inflamación y Sensibilidad a la Insulina	10
3.1.5 Sensibilidad a la Insulina y AR en Estudios Clínicos	11
3.1.6 Hidroxicloroquina	12
3.2 Antecedentes Históricos	14
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. HIPÓTESIS	19
5.1 Hipótesis de Investigación	19
5.2 Hipótesis Nula	19
6. OBJETIVOS	20
6.1 Objetivo General	20
6.2 Objetivos Específicos	20
7. MATERIAL Y MÉTODO	21
7.1 Tipo de Estudio	21
7.2 Universo de Trabajo y Muestra	21
7.3 Cálculo del Tamaño de la Muestra	21
7.4 Selección de la Muestra	22

7.5 Criterios de Selección	22
7.5.1 Criterios de Inclusión	22
7.5.2 Criterios de Exclusión	23
7.5.3 Criterios de Eliminación	24
7.6 Variables	24
7.6.1 Independiente	24
7.6.2 Dependiente	24
7.6.3 Variables de Confusión	25
7.7 Periodo de Intervención	25
7.7.1 Definición de la Intervención	25
7.7.2 Criterios para la Evaluación de la Intervención	25
7.7.3 Procedimientos del Estudio	25
7.7.4 Evaluaciones Clínicas	27
7.7.5 Mediciones de Laboratorio	29
7.7.6 Prueba de Tolerancia a la Insulina	29
7.8 Plan de análisis	30
7.8.1 Recolección de Datos	30
7.8.2 Análisis Estadístico	30
7.9 Aspectos Éticos, Normativos y de Seguridad	31
8. RESULTADOS	32
9. DISCUSIÓN	35
10. CONCLUSIÓN	38
11. BIBLIOGRAFÍA	39
12. ANEXOS	48
12.1 Carta de Consentimiento Informado	48
12.2 Hoja de Recolección de Datos	52
12.3 Formato de Llenado de la Prueba de Tolerancia a la Insulina	53
12.4 Hoja de Registro de Eventos Adversos	54

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AKT	proteína quinasa B
AR	artritis reumatoide
ATP	trifosfato de adenosina
CI	consentimiento informado
CM	centímetros
CT	tirosina en el dominio C-terminal del receptor de insulina
DE	desviación estándar
dL	decilitro
DM2	diabetes mellitus tipo 2
ECV	eventos cardiovasculares
FARME	fármaco modificador de la enfermedad
FNT α	factor de necrosis tumoral alfa
GAB-1	fijador-adaptador tipo I de GRB2
GLUT-2	transportadores de glucosa tipo 2
GLUT-4	transportadores de glucosa tipo 4
GRB2	proteína adaptadora
HCQ	hidroxicloroquina
HDL-C	lipoproteínas de alta densidad
HOMA	prueba de modelo de homeostasis
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IMC	índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IRS	sustratos del receptor de insulina
IRS-1	sustratos del receptor de insulina tipo 1
IRS-2	sustratos del receptor de insulina tipo 2
JM	dominio yuxtamembrana del receptor de insulina
Kg	kilogramos
KITT	constante para la tasa de desaparición de la glucosa
LDL-C	lipoproteínas de baja densidad
m ²	metro cuadrado
MAP-K	proteína quinasa activada por mitógenos
min	minutos
mg	miligramos
mmHg	milímetros de mercurio
ng	nanogramos
P85/p110	fosfatidil-inositol 3-quinasa
PAI-1	inhibidor del activador 1 del plasminógeno
PCR	proteína c reactiva

Abreviatura	Significado
PEH	pinza euglicémica hiperinsulinémica
PI-3K	fosfatidil inositol-3 quinasa
PKB	proteína quinasa B
PTB	dominio de fijación de la fosfotirosina
PTI	prueba de tolerancia a la insulina
PY	sitios específicos de autofosforilación del receptor de insulina
QUICKI	índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina
RAS	guanina-trifosfatasa subtipo Ras
SH2	dominio citoplasmático de tirosina quinasa
SHC	proteína adaptadora
SHP2	tirosina fosfatasa
SI	sensibilidad a la insulina
SOS	factor de intercambio del nucleótido de guanina
$t_{1/2}$	tiempo de vida media
TK	dominio de tirosina quinasa del receptor de insulina
TM	dominio transmembrana del receptor de insulina
UI	unidades internacionales
VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad
VSG	velocidad de sedimentación globular

Lista de Tablas y Figuras

Tablas		Página
Tabla 1.	Acciones fisiológicas de la insulina	4
Tabla 2.	Efectos adversos de la Hidroxicloroquina	14
Tabla 3.	Características demográficas y antropométricas de la población de estudio	32
Tabla 4.	Características basales del grupo de estudio	33
Tabla 5.	Comparación entre las características antropométricas, glucosa sérica y perfil de lípidos en la población de estudio	33

Figuras

Figura 1.	Estructura del receptor de insulina	5
Figura 2.	Mecanismo de acción de la insulina	6
Figura 3.	Transportador de Glucosa	7
Figura 4.	Estructura química de la Hidroxicloroquina	13
Figura 5.	Resultado de la SI estimada a través de la constante KITT	35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que está asociada a una disminución en la sensibilidad a la insulina (SI). Esta disminución ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis temprana que conduce a eventos cardiovasculares (ECV) en pacientes con AR. En estudios clínicos previos se ha reportado que la Hidroxicloroquina (HCQ) tiene efectos benéficos sobre la homeostasis de la glucosa y perfil de lípidos. El efecto de la HCQ sobre la SI no ha sido estudiado en pacientes con AR. **OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la HCQ sobre la SI en pacientes con AR antes y después del tratamiento con 400 mg diarios de HCQ vía oral durante 3 meses. **METODOLOGÍA:** Se realizó un ensayo clínico abierto, cuasiexperimental, tipo antes-después, en 15 pacientes cuyas edades oscilaron entre los 35 y 56 años. La intervención consistió en la administración de HCQ a razón de 400 mg diarios por día vía oral durante tres meses. Se midieron antes y después de la intervención farmacológica variables demográficas, antropométricas, glucosa y perfil de lípidos. La SI fue estimada con la constante para la tasa de desaparición de la glucosa (KITT) obtenida mediante la Prueba de Tolerancia a la Insulina. **RESULTADOS:** Al final del período de intervención la administración de HCQ mejoró significativamente la SI. Los valores de KITT final y basal fueron 4.80 ± 1.0 vs 4.27 ± 1.22 %/min, respectivamente ($p=0.03$). Hubo una disminución significativa en los niveles séricos de colesterol total (186.1 ± 31.8 mg/dL final vs 204 ± 41.8 mg/dL basal ($p=0.04$) y triglicéridos (124.13 ± 39.35 mg/dL final vs 153.53 ± 59.9 mg/dL basal ($p=0.01$)). No hubo mejoría significativa en el resto de las variables evaluadas. **CONCLUSIONES:** La administración oral de 400 mg diarios HCQ durante tres meses en pacientes con AR, mejora significativamente la SI, así como los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos.

1. INTRODUCCIÓN

En estudios de cohorte a largo plazo en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) se ha observado una disminución en los años de sobrevida cuando se compara con la población general. Esta mortalidad temprana se ha asociado a eventos cardiovasculares (ECV), específicamente cardiopatía isquémica y eventos vasculares cerebrales; la etiología de estas complicaciones es la aterosclerosis prematura.¹⁻²

Recientemente se ha descrito que cerca del 50% de pacientes con AR cursan con disminución de la Sensibilidad a la Insulina (SI) ligada a inflamación crónica, alteración metabólica que ha emergido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis temprana.³ Aunque no se conocen del todo los mecanismos por los cuales una disminución en la SI predispone a aterosclerosis temprana, se ha invocado la disfunción endotelial como el paso inicial en el desarrollo de esta complicación.⁴

La Hidroxicloroquina (HCQ) es un fármaco antirreumático que ejerce efectos positivos sobre la homeostasis de la glucosa y disminuye los requerimientos de insulina exógena en pacientes diabéticos, esto último de acuerdo con algunos reportes anecdóticos.⁵ Por otro lado, en un interesante estudio de cohorte se observó que el uso de HCQ estuvo asociado a una disminución en el riesgo incidental de diabetes mellitus tipo dos (DM2) en pacientes con AR.⁶ Los mecanismos por los cuales ejerce este efecto no se han dilucidado.

Es claro que existe al menos en parte una interrelación entre AR como enfermedad inflamatoria crónica y disminución de la SI, alteraciones que parecer tener un efecto aditivo para el desarrollo de aterosclerosis en esta enfermedad. En este contexto, el rol que la HCQ puede jugar como arma terapéutica no se conoce.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se ha dado mayor importancia a las alteraciones de la SI en las enfermedades reumáticas inflamatorias. Específicamente en AR, estas alteraciones no son poco frecuentes. Estudios previos apoyan la noción de que los antimaláricos-como la HCQ- pueden tener un papel terapéutico sobre la homeostasis de la glucosa. Aunque ciertamente se conocen algunos mecanismos por los cuales la HCQ mejora la homeostasis de la glucosa, en la etapa actual del conocimiento no se sabe que papel juega directamente sobre la SI en la AR. De tal manera que el presente estudio se propuso determinar el efecto de la HCQ sobre la SI en pacientes con AR, situación que no se ha valorado previamente.

2.1 Pregunta de Investigación

¿La dosis diaria de 400 mg de HCQ administrada vía oral durante tres meses mejorará la SI medida por la Prueba de Tolerancia a la Insulina (PTI) en pacientes adultos con AR que acudan para su atención a la consulta externa de Reumatología del Hospital Regional de Especialidades Número 30 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de Mexicali, Baja California?

3. ANTECEDENTES

3.1 Marco Teórico

3.1.1. Sensibilidad a la Insulina

La SI se define como la capacidad que tienen las células del organismo de captar la glucosa plasmática inducida por la acción de la insulina.⁷ Normalmente hay un equilibrio entre la cantidad de insulina secretada en proporción con la cantidad glucosa que debe ser ingresada a la célula. La resistencia a la insulina se presenta cuando se pierde este equilibrio, de tal manera que se necesita una mayor cantidad de insulina para poder ingresar la misma cantidad de glucosa a la célula, mientras más pronunciado sea este desequilibrio, menor es la SI. La homeostasis de la glucosa se mantiene por medio de la insulina promoviendo la captación de glucosa en el músculo esquelético y tejido adiposo e inhibiendo la gluconeogénesis hepática.

En condiciones normales, la glucosa es transportada del torrente sanguíneo al ambiente intracelular a través de una cascada de eventos moleculares que inician con la unión de la insulina a su receptor específico en la membrana celular, y que tienen como objetivo final permitir la migración de los transportadores de glucosa alojados en vesículas en el interior de la célula hacia la membrana plasmática para transportar glucosa mediante un proceso de difusión facilitada. Una vez dentro de la célula, la glucosa puede utilizarse como fuente de energía para las actividades metabólicas de la vida diaria o almacenarse en forma de glucógeno.⁸

La insulina es una hormona de carácter proteico que consta de dos cadenas polipeptídicas, una formada de 21 y otra de 30 aminoácidos, ambas están ligadas por dos puentes de enlace disulfuro. Es secretada por las células β del páncreas en respuesta a una elevación de glucosa sanguínea. Esta liberación de insulina en un individuo con SI normal se lleva a cabo en dos fases: una fase rápida que inicia cuando los niveles plasmáticos de glucosa se incrementan de 2 a 3 veces en relación con el valor de referencia (75-100 mg/dL), seguida de un incremento de 10 veces en la concentraciones sérica de insulina, el cual se origina

entre los 3 y 5 minutos después de la elevación de la glucosa, como consecuencia de la liberación inmediata de la insulina almacenada en las células β ; esta primera fase tiene una duración de 5 a 10 minutos. La segunda fase, aunque inicia desde que es recibido el estímulo hiperglucémico, se hace notar hasta transcurridos entre 10 y 15 minutos después del pico máximo de la primera fase y dura entre 3 y 4 horas. La liberación de insulina cesa entre los 3 y 5 minutos después de que la glucosa ha regresado a su nivel basal de ayuno.

La insulina liberada ejerce diversas acciones fisiológicas las cuales tienen que ver con la homeostasis de la glucosa y el metabolismo energético.⁹ (Tabla 1).

Tabla 1. Acciones fisiológicas de la insulina.

Órgano	Acciones
Tejido adiposo	Aumenta: utilización de glucosa, lipogénesis, actividad de la lipoproteína-lipasa Inhibe: proteólisis
Músculo	Aumenta: utilización de glucosa, síntesis de glucógeno, síntesis proteica Inhibe: lipólisis
Hígado	Aumenta: utilización de la glucosa, síntesis de glucógeno, síntesis proteica, depuración de lipoproteínas Inhibe: proteólisis, gluconeogénesis, secreción de lipoproteínas, secreción de SHBG, síntesis de PAI-1
Endotelio	Aumenta: vasodilatación Inhibe: agregación plaquetaria
Otros	Aumenta: crecimiento celular, retención de sodio, excreción de ácido úrico, activación del sistema nervioso simpático, termogénesis inducida por los alimentos, hiperpolarización de membranas, el intervalo QT, síntesis de hormonas sexuales.

Tomado de: Aguilar-Salinas CA, Vázquez-Chávez C. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y de la resistencia a la insulina. En Sistema de Actualización Médica en Diabetes. México: Intersistemas; 2008. p. 45-46.

El gen que codifica para el receptor de la insulina se localiza en el cromosoma 19 y consiste de 22 exones y 21 intrones.¹⁰ Este receptor es una proteína transmembranal formada por un complejo heterotetramérico que consta de 2 subunidades alfa y 2 subunidades beta unidas por un puente disulfuro. La subunidad alfa es el dominio extracelular que se une a la insulina y la subunidad beta con cuatro dominios (TM, JM, TK, CT) es la porción transmembranal que tiene en su segmento intracelular siete residuos de tirosina (pY) y un dominio con actividad de tirosina quinasa. Este dominio es importante porque activa la señalización intracelular responsable de la acción de la insulina.¹¹ (Figura 1)

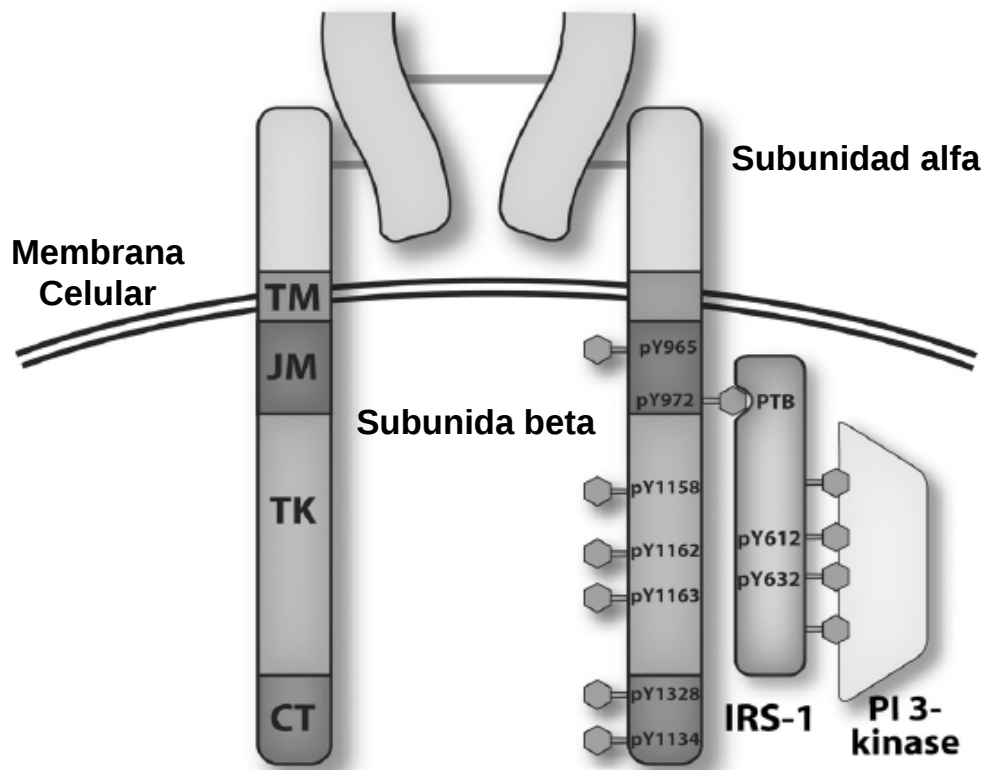
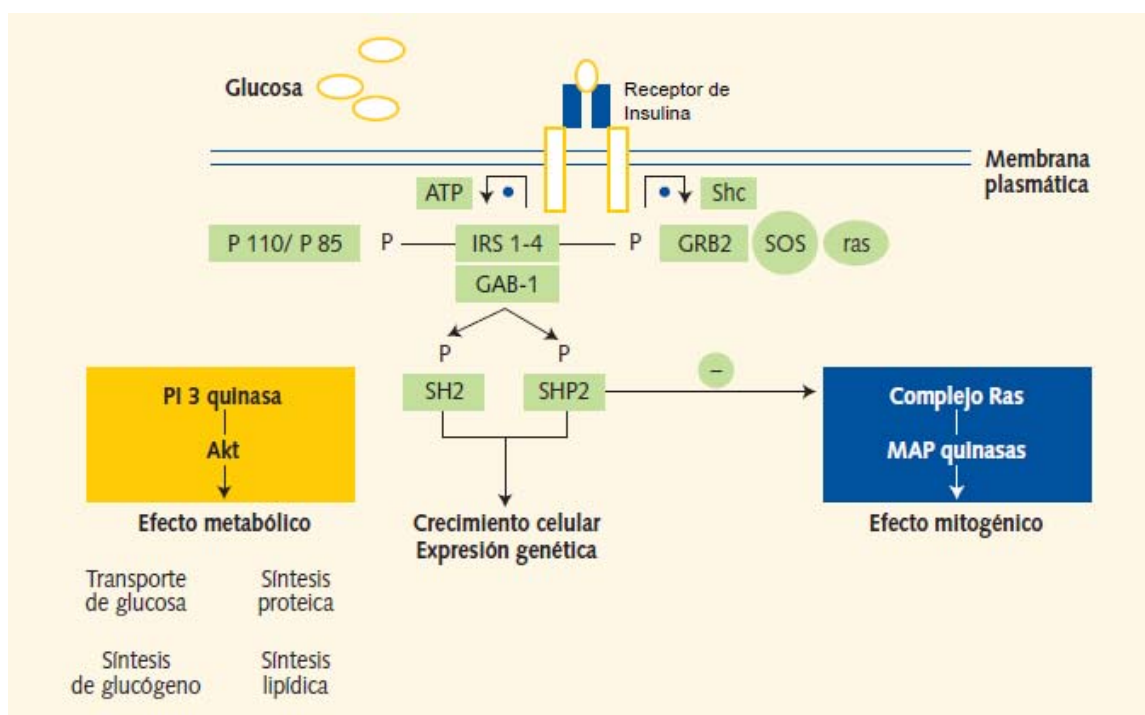


Figura 1. Estructura del receptor de insulina. La subunidad alfa corresponde a la porción extracelular donde se une a la insulina. La porción intracelular cercana a la membrana tiene dos residuos de tirosina que se autofosforilan (pY965 y pY972) en respuesta a la unión de la insulina. Lo anterior desencadena la cascada de señalización a través de la cual la insulina ejerce su acción sobre el metabolismo de la glucosa y otros efectos.

A nivel molecular, una vez que la insulina se une a su receptor, la subunidad beta se autofosforila y adquiere la actividad de una tirosina quinasa que actúa sobre otros sustratos. Los compuestos que se unen a la porción de tirosina quinasa del receptor son múltiples. Los más conocidos son la familia de sustratos del receptor de la insulina (IRS) (Figura 2). Existen cuatro tipos de IRS, de los cuales los más importantes para el control de la glucosa y crecimiento celular son IRS-1 e IRS-2. Estas proteínas al fosforilarse activan diversas cascadas metabólicas como la vía Fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3K) la cual está relacionada con el control de los niveles plasmáticos de glucosa, y la vía Proteína Quinasa Activada por Mitógeno (MAP-K) implicada en funciones pleiotrópicas y de crecimiento celular.¹²

Figura 2. Mecanismo de acción de la insulina.



Los IRS activados se unen a dominios regulatorios de la PI-3K desplazándola de su subunidad catalítica que a su vez inicia una serie de señales enzimáticas y moleculares que tiene como objetivo activar la PKB, también llamada AKT,¹³ la cual actúa sobre las vesículas que contienen los transportadores de glucosa GLUT-4, localizados en músculo y tejido adiposo, así como sobre las vesículas que contienen los transportadores GLUT2 que

se encuentran en hígado. Estas estructuras migran hacia la membrana plasmática para facilitar el ingreso de la glucosa a la célula, lo cual se lleva a cabo mediante una serie de reacciones intracelulares cuyo mecanismo no ha sido bien descrito.¹⁴ (Figura 3). De esta manera, una acción coordinada de todas estas señales permiten la homeostasis de la glucosa y su metabolismo energético.

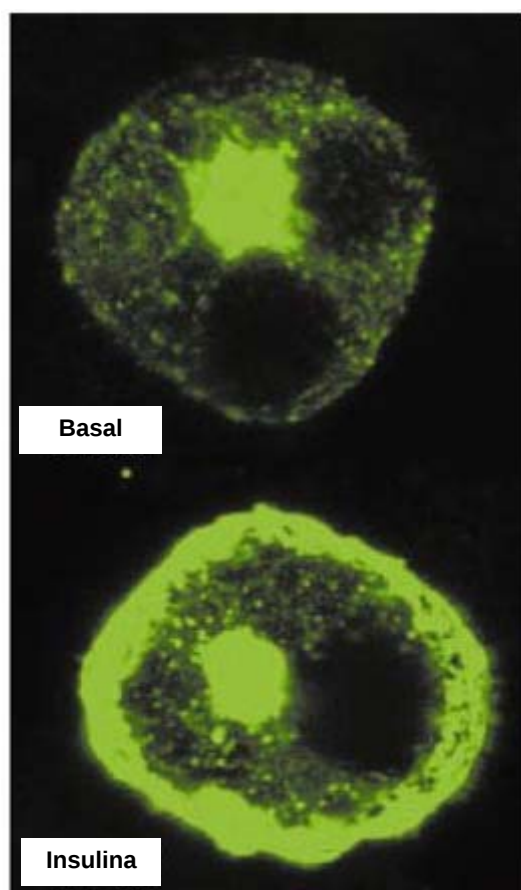


Figura 3. Transportador de glucosa GLUT-4. Migración del transportador de glucosa GLUT-4 del citoplasma a la membrana plasmática en respuesta a la acción de la insulina.

Los procesos revisados previamente son los responsables de mantener los niveles adecuados de glucosa en sangre periférica. Cuando alguno de estos procesos son alterados sea por defectos en la producción de insulina, alteración en la hormona o en su receptor, o bien en la cascada de señalización intracelular, se produce una disminución de la SI. Diferentes entidades clínicas se caracterizan por una disminución de la SI como son la obesidad, DM2, dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión¹⁵ y estados de

inflamación crónica, como la AR.¹⁶ En población general, hay varias anormalidades que permiten identificar a individuos con alta probabilidad de disminución en la SI, entre ellas se encuentran un índice de masa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos séricos $>150 \text{ mg/dL}$, HDL-colesterol sérico (HDL-C) $<40 \text{ mg/dL}$ en el hombre y $<50 \text{ mg/dL}$ en la mujer, presión arterial $>130/85 \text{ mmHg}$, glucosa sérica de ayuno de $110\text{-}125 \text{ mg/dL}$ o glucosa sérica en $140\text{-}199 \text{ mg/dL}$ 120 minutos después de una carga oral de 75 gramos de glucosa.¹⁷ Estas anormalidades fueron utilizadas como criterios de inclusión para seleccionar a pacientes con AR susceptibles de ser evaluados para su ingreso al presente estudio.

3.1.2 Métodos para Estimar la Sensibilidad a la Insulina.

Existen diversos métodos para estimar la SI: la Pinza Euglicémica Hiperinsulinémica (PEH), la Prueba de Supresión por Insulina y la PTI, son métodos directos. Hay otros métodos como son el Modelo Mínimo, los derivados de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa, la relación insulina/glucosa, insulina de ayuno, así como los índices subrogados derivados de condiciones de ayuno como la determinación de insulina en ayuno, Índice HOMA e Índice QUICKI.¹⁸

La PEH es el estándar de oro, sin embargo, es un método muy laborioso y costoso. Un método más fácil de implementar y de menor costo es la PTI. Este método fue implementado por Bonora et al.¹⁹ y tiene una correlación de 0.81 con la PEH. En la PTI se asume que una carga de insulina promueve la disponibilidad de glucosa hacia los tejidos, y que durante los primeros 15 minutos, el rango de utilización de glucosa corresponde a la captación de glucosa en los tejidos periféricos mediada por insulina, lo cual representa una medida de la SI. Durante la prueba, entre menos diferencia se encuentre entre el valor de la concentración sérica de glucosa a los 3 minutos de iniciada la prueba y el valor a los 15 minutos, menor SI. Se ha demostrado que las hormonas contrarreguladoras permanecen en su estado basal durante los primeros 15 minutos de la prueba, de tal manera que estas hormonas no interfieren en los resultados.²⁰⁻²¹ Con las concentraciones séricas de glucosa del minuto 3 al minuto 15 se calcula la constante para la tasa de desaparición de la glucosa (KITT). A menor valor de KITT, menor es la SI. Esta prueba demostró ser de utilidad para valorar y comparar la SI en población mexicana,²²⁻²³ y para valorar cambios en la SI en

estudios clínicos de intervención.²⁴⁻²⁶ No se ha reportado un valor de referencia para KITT, pero en estudios clínicos en población mexicana sana y con un índice de masa corporal <25 Kg/m² los valores de KITT se encuentran entre 4.7 a 4.9 %/min o más.²⁷⁻²⁸

3.1.3 Artritis Reumatoide

La AR es la enfermedad reumática autoinmune más frecuente, su causa es desconocida y por lo tanto no se cura. La prevalencia en la población general en la mayoría de los países es de 0.5-1%. En nuestro país no tenemos una base de datos precisa que nos aporte información sobre la prevalencia e incidencia de la enfermedad; en base a registros en los Sistemas Nacionales de Salud se calcula que existen cerca de un millón pacientes con AR. Esta enfermedad se caracteriza por inflamación crónica generalizada que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. Afecta tres veces más a mujeres que a varones. En la mayoría de los casos la enfermedad inicia en la etapa productiva de la vida y puede producir una discapacidad física importante, teniendo un alto impacto social y económico en la población. La manifestación clínica principal es una poliartritis persistente con una distribución simétrica que afecta las articulaciones periféricas; en 20% de los casos afecta sitios extraarticulares. El proceso patológico principal de la enfermedad es la sinovitis crónica que produce la destrucción del cartílago articular y erosiones óseas; en etapas avanzadas resulta en deformidades articulares que se traducen en discapacidad física.²⁹

Aunque no se conoce la causa de la AR, los avances en el conocimiento de la inmunopatogenia y de los mecanismos celulares y moleculares que inician y perpetúan el proceso de sinovitis crónica, han generado como consecuencia el desarrollo de agentes terapéuticos que tiene como meta específica retrasar o detener el daño que produce la enfermedad.³⁰ Estos agentes son denominados Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME)³¹ e intervienen en la disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias de una manera general, así como en la disminución de los reactantes de fase aguda. Recientemente han sido diseñados fármacos que bloquean moléculas específicas que promueven sinovitis crónica.

Los FARME que se utilizan más frecuentemente para el tratamiento de la AR son de dos tipos, los tradicionales y los biológicos. Dentro de los primeros se encuentran el metotrexate, la sulfasalazina, leflunomida, ciclosporina, y los antimaláricos sintéticos cloroquina e HCQ; en los segundos se puede mencionar a los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Ambos grupos de fármacos lograron de manera clínicamente significativa disminuir los signos y síntomas de la enfermedad y retardar o detener el daño estructural que produce, mejorando con ello la calidad de vida de las personas afectadas.³²

No obstante el avance en el conocimiento de la enfermedad y el desarrollo de mejores estrategias terapéuticas, estudios observacionales muestran que la AR produce una sobrevida menor de 3 a 18 años; los ECV son una causa de muerte que explica claramente el aumento en la mortalidad temprana.³³ Los pacientes con AR tienen 3.9 veces más riesgo de ECV comparados con la población general. Se considera que la aterosclerosis prematura es la causa principal del incremento en la mortalidad temprana.³⁴ Varios estudios documentaron que los pacientes con AR presentan disminución en la SI, lo cual constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis prematura.³⁵⁻³⁷

3.1.4 Inflamación y Sensibilidad a la Insulina

La AR es una enfermedad que presenta elevación persistente de diferentes citocinas proinflamatorias, las más estudiadas son el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT α), Interleucina-6 (IL-6) y Interleucina-1 (IL-1), las cuales ejercen efectos pleiotrópicos en dos niveles: por un lado disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina en músculo esquelético, tejido adiposo e hígado al interferir directamente en la cascada de señalización de la vía IP-3K, produciendo disminución de la SI; por otro lado estimulan la lipólisis con el consecuente incremento en la liberación de ácidos grasos libres, los cuales juegan un papel central en la disminución de la SI.³⁸⁻³⁹

Hotamisligil et al ⁴⁰ reportaron por primera vez que el FNT α disminuyó las SI en modelo murino de obesidad. Si bien este mecanismo sobre la SI no está bien dilucidado, se encontró que el FNT α produjo alteraciones en la cadena de señalización de la vía IP-3K.

Específicamente el FNT α promovió la fosforilación del residuo serina/treonina del IRS-1 en lugar del residuo de tirosina, esta fosforilación anómala tuvo un efecto inhibitorio sobre la vía PI-3K.⁴¹

Sattar N et al.⁴² demostraron que las citocinas producidas localmente por la sinovitis reumatoide fueron liberadas a la circulación y promovieron disfunción endotelial, así como alteraciones en la vía PI-3K y en el metabolismo de las lipoproteínas. El efecto neto de estas alteraciones es el desarrollo de un perfil aterógeno como resultado de la disminución en la SI generada por la alteración de la vía PI-3K e hiperlipidemia.

En suma, estas observaciones apoyan una asociación entre inflamación crónica y disminución de la SI en pacientes con AR.

3.1.5 Sensibilidad a la Insulina y AR en Estudios Clínicos

En 1933 Shackle y Copeman fueron los primeros en describir las alteraciones en la tolerancia a la glucosa en dos pacientes con AR.⁴³

En 1987 Svenson et al.⁴⁴ evaluaron formalmente en un estudio clínico a 45 pacientes con AR no tratada, en el que confirmaron el hallazgo anterior, además reportaron que al instituir tratamiento con esteroides e inmunosupresores la tolerancia a la glucosa mejoró.⁴⁵ Fueron los primeros en sugerir una asociación entre inflamación crónica y la disminución en la SI en pacientes con AR.

En 1991 Paolisso et al.⁴⁶ describieron ocho pacientes con AR que cursaban con hiperinsulinemia y disminución de la SI, ambas anormalidades correlacionaron de manera inversa, lo que confirmó las observaciones de Svenson et al.

Para tratar de dilucidar los mecanismos de disminución en la SI en AR, Chung et al.⁴⁷ estudiaron 103 pacientes con AR a través de la cuantificación de mediadores de inflamación. Se encontró que el incremento en los niveles de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Proteína C Reactiva (PCR), FNT α e IL-6 estuvieron asociados a la

disminución en la SI, la cual a su vez correlacionó con la presencia de calcificación coronaria. Este hallazgo confirmó la asociación entre la disminución de la SI y aterosclerosis en AR.

Las observaciones anteriores confirmaron desde el punto de vista clínico una fuerte relación entre inflamación crónica y disminución de la SI en pacientes con AR. También estos datos apoyados por diversos estudios clínicos que confirmaron una disminución de la SI utilizando diversos métodos para evaluarla, como fueron PEH, índice HOMA e índice QUICKI.⁴⁸⁻⁵⁰ Con base en lo anterior, actualmente es aceptado que los pacientes con AR cursan con disminución de la SI.

3.1.6 Hidroxicloroquina

La HCQ es un fármaco que pertenece al grupo de los antimálaricos, tiene propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras. Es un derivado sintético de las 4-aminoquinolonas cuyo prototipo es la quinina. Su estructura química (Figura 4) corresponde a una 4-aminoquinolona con una cadena aminonitrogenada y un componente hidroxietil, el cual marca la diferencia con la estructura química de la cloroquina.⁵¹

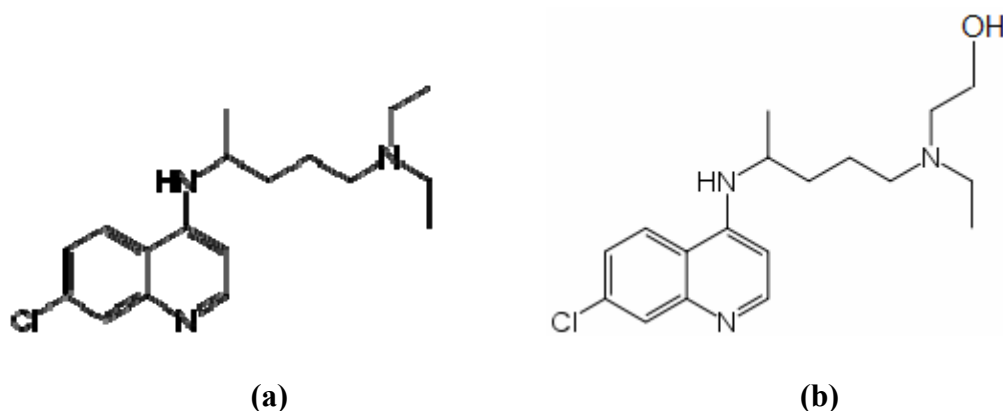


Figura 4. Estructura química de la cloroquina (a) y la hidroxicloroquina (b).

Un estudio con sujetos voluntarios humanos demostró que la HCQ se absorbe rápidamente después de una administración oral de 200 mg, lográndose una absorción del 74% de la dosis en 1.9 a 10 horas. La vida media es de 3.5 días en plasma y de 45 días en sangre total debido a que tiene alta afinidad por las células sanguíneas. La principal vía de eliminación

es la orina. Los niveles terapéuticos se alcanzan a las 2 semanas con una dosis de 400 mg diarios de HCQ, que corresponde a la dosis habitual en el tratamiento de la AR.⁵² Niveles en sangre de 1000 ng/mL se consideran efectivos para el tratamiento de AR.⁵³

La HCQ es una molécula básica que tiene alta afinidad por los ambientes ácidos, esta propiedad determina su mecanismo de acción más importante al interferir con la función celular en compartimentos donde hay un microambiente ácido, tales como los lisosomas, endosomas y el complejo de Golgi. También actúa sobre el sistema inmunológico interfiriendo con el procesamiento de autoantígenos a nivel lisosomal y contra agentes infecciosos.⁵⁴

La HCQ es un fármaco bien tolerado y con un excelente perfil de seguridad cuando se compara con otros fármacos antiartríticos. Los efectos adversos (Tabla 2) más frecuentes se presentan a nivel gastrointestinal (10-20%) y cutáneo (3%) que afortunadamente son los menos graves; estos efectos son transitorios y de una magnitud leve que rara vez implica suspender el fármaco, son dependientes de la dosis y más frecuentes al utilizar dosis mayores de 400 mg al día. Los efectos a nivel ocular son más serios, son más frecuentes la cloroquina y raros con HCQ.⁵⁵

Tabla 2. Efectos adversos de la hidroxicloroquina.

Nivel	Frecuencia (%)	Efectos
Gastrointestinal	10 - 20	Anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito
Cutáneo	3	Alopecia, cambios de pigmentación, sequedad, prurito, exantema
Sistema Nervioso Central	1	Convulsiones, psicosis, insomnio
Neuromuscular	1	Neuromiopatía, reacción miasteniiforme
Cardíaco	1	Bloqueo, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca
Ocular	0 - 15	Defectos de acomodación, depósitos corneales, retinopatía
Misceláneos	1	Discrasias sanguíneas, disminución en la depuración de creatinina

Debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras y a su perfil de seguridad y eficacia, la HCQ se utiliza en diversas enfermedades reumáticas como son lupus eritematoso generalizado, AR y dermatomiositis.⁵⁶ Actualmente la cloroquina ha caído en desuso por su elevada toxicidad ocular, mientras que la HCQ es el antimalárico de elección cuando se requiere el uso de estos fármacos en la práctica clínica reumatológica.

3.2 Antecedentes Históricos

En 1925 Hughes ⁵⁷ reportó por primera vez los efectos de los antimaláricos sobre los niveles de glucosa e insulina, describió un evento de hipoglucemia en un paciente que tomaba quinina como tratamiento para la malaria. Posteriormente en 1983 White et al.⁵⁸ reportaron 17 casos de hipoglucemia en pacientes con malaria asociados a quinina. En 1986, Phillips et al.⁵⁹ documentaron hiperinsulinemia como causa de hipoglucemia debido a quinidina.

El mecanismo de acción de la HCQ sobre el metabolismo de la glucosa e insulina se infiere de los estudios con cloroquina, ya que son antimaláricos estructuralmente similares. En diversos estudios en modelos murinos, se describen diversos efectos de la cloroquina, como son la disminución del riesgo de diabetes inducida por streptozotocina,⁶⁰ incremento en la

liberación de insulina⁶¹ y aumento en la SI al mejorar la captación de glucosa en músculo y disminución de la degradación de insulina.⁶²

Bevan et al.⁶³ determinó el mecanismo de acción de la cloroquina sobre el metabolismo de la glucosa, demostrando que actúa a nivel de la señalización de la insulina por tres mecanismos: 1) inhibición de la disociación de la insulina de su receptor dentro del endosoma; 2) disminución intraendosomal de la degradación de insulina, 3) inhibición de la migración del receptor de insulina endosomal hacia la membrana celular.

Estudios específicos con HCQ en modelos animales también demostraron que el efecto sobre el metabolismo de la glucosa se debió a una disminución en la degradación de insulina dentro del endosoma.⁶⁴⁻⁶⁵ Por otro lado, se postuló que la cloroquina mejoró la SI a través de la inducción de óxido nítrico,⁶⁶ el cual juega un papel importante en la liberación de insulina estimulada por glucosa a nivel de células β del páncreas. Además, el óxido nítrico interviene en la regulación de la SI a nivel hepático y periférico.⁶⁷

Recientemente, Schneider et al.⁶⁸ publicaron un estudio comparativo entre cloroquina contra placebo en un modelo murino de resistencia a la insulina, se demostró que los roedores que fueron tratados con cloroquina presentaron una mejoría en la tolerancia a la glucosa y una disminución en el desarrollo de lesiones aterosclerosas comparadas con los tratados placebo.

El primer reporte clínico del efecto benéfico de la cloroquina sobre el metabolismo de la glucosa fue publicado por Blazar et al.⁶⁹ En el se describió a un paciente con diabetes mellitus insulino-dependiente con requerimiento de altas dosis de insulina para el control de la glucemia; después de iniciar con 500 mg de cloroquina dos veces al día, logró disminuir de manera significativa los requerimientos de insulina. Las conclusiones de este estudio sugirieron que la cloroquina disminuyó la degradación de insulina in vivo.

A finales de la década de los ochenta y principios de los noventa aparecieron los primeros reportes de ensayos clínicos para explicar los mecanismos por los cuales los antimaláricos

ejercían efectos benéficos sobre el metabolismo de la glucosa. Smith et al.⁷⁰ estudiaron 6 pacientes con DM2 y los compararon contra 6 sujetos sanos tratados con placebo; se les administró una dosis de cloroquina de 150 mg cuatro veces al día por dos días y medio. Se les determinó glucosa plasmática en ayuno, insulina y péptido C, antes y después de la dosis de cloroquina. Los pacientes con DM2 mejoraron en todos los parámetros en relación con los sujetos sanos, los autores concluyeron que el efecto se debió a una disminución en la degradación de insulina promovida por la cloroquina.

Powrie et al.⁷¹ evaluaron el efecto de dosis altas de cloroquina a corto plazo en 20 sujetos con DM2 y concluyeron que la cloroquina ejerce su efecto sobre el metabolismo de la insulina a través de dos mecanismos: 1) disminución en su degradación, 2) incrementando la secreción.

Quatraro et al.⁷² condujeron un estudio clínico, prospectivo y doble ciego, en el que compararon el uso de 200 mg de HCQ 3 veces al día por 6 meses contra placebo en 36 pacientes con DM2, y encontraron que los pacientes del grupo tratado con HCQ disminuyeron en 30% los requerimientos de insulina. Este estudio apoyó la noción de que la HCQ también tiene un efecto benéfico sobre el metabolismo de la glucosa.

Gerstein et al.⁷³ evaluaron 135 pacientes con DM2 refractarios a tratamiento con sulfonilureas fueron aleatorizados para recibir 300 mg de HCQ dos veces al día contra placebo como terapia de adición en una proporción 1:1 durante 6 meses. Al final del estudio los pacientes tratados con HCQ tuvieron significativamente mejor control glucémico comparado con el grupo que recibió el placebo.

Dos reportes describieron los efectos de la HCQ sobre el metabolismo de la glucosa. En uno de ellos, un paciente de 77 años de edad con DM2 y AR que inició tratamiento para su artritis con 400 mg diarios de HCQ presentó 2 episodios de hipoglucemia dentro de las primeras dos semanas de tratamiento.⁷⁴ En el otro caso, un paciente de 62 años de edad no diabético, presentó un cuadro de hipoglucemia atribuido a HCQ a dosis de 200 mg diarios.

Este último reporte es interesante porque es el primer caso de hipoglucemia inducida por HCQ en un paciente no diabético.⁷⁵

En el estudio de Wasko et al.⁶ multicéntrico, observacional y prospectivo de 4,905 pacientes con AR en el que reportaron que la HCQ disminuyó 77% el riesgo de desarrollar DM2 en sujetos con uso de HCQ durante 4 años o más. Este estudio es de especial interés, porque es el primer estudio epidemiológico en pacientes con AR que muestra un efecto de posible prevención de una enfermedad crónica como la DM2. Los mecanismos por los cuales se da este beneficio aún no han sido bien dilucidados.

La HCQ también demostró efectos benéficos sobre el metabolismo de los lípidos en diversos estudios clínicos, a través de una disminución del colesterol total y los triglicéridos plasmáticos y un incremento en los niveles sanguíneos de HDL-C.⁷⁶⁻⁷⁷

Las observaciones anteriores apoyan la noción de que la HCQ tiene un efecto favorable sobre la SI. Sin embargo, en estudios experimentales en modelos animales y clínicos en humanos las dosis utilizadas de cloroquina e HCQ son mayores a las permitidas en la práctica clínica, por lo que en la presente investigación se estableció como objetivo general determinar el efecto de la HCQ sobre la SI a dosis habituales (400 mg diarios) usadas en el tratamiento de pacientes con AR, situación que no ha sido evaluada.

4. JUSTIFICACIÓN

La obesidad, DM2, síndrome metabólico, hipertensión arterial y estados inflamatorios crónicos como la AR se caracterizan por una disminución en la SI, la cual se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica con un alto impacto económico y social, representa una de las principales causas de discapacidad laboral y un gran número de personas en nuestro país ha sido afectada con esta enfermedad.

La HCQ es un fármaco con propiedades antiinflamatorias utilizada en pacientes con AR. En estudios previos en modelos murinos y en pacientes diabéticos ha demostrado un efecto benéfico sobre el metabolismo de la glucosa. Debido a que los pacientes con AR cursan con disminución de la SI, es interesante evaluar el efecto de la HCQ sobre la SI en este tipo de pacientes.

El presente trabajo es el primero en su tipo que evalúa el efecto de la HCQ sobre la SI en pacientes mexicanos con AR antes y después del tratamiento con 400 mg diarios de HCQ vía oral durante 3 meses.

Por lo anterior, y en virtud de que investigaciones recientes han demostrado que es factible prevenir o retrasar el inicio de la DM2 a través de un incremento en la SI,⁷⁸⁻⁷⁹ los resultados del presente estudio sentarán las bases para futuras investigaciones del efecto de la HCQ en la prevención y tratamiento de patologías no reumáticas que cursan con disminución de la SI.

5. HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis de Investigación

Los pacientes con AR tratados con 400 mg diarios de HCQ durante tres meses tienen mejoría en la SI determinada por la PTI.

5.2 Hipótesis Nula

Los pacientes con AR tratados con 400 mg diarios de HCQ durante tres meses no tienen mejoría en la SI determinada por la PTI.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar si el tratamiento con 400 mg diarios de HCQ durante tres meses mejora la SI en pacientes adultos con AR atendidos en la consulta de Reumatología del Hospital Regional de Especialidades No.30 del IMSS, en la ciudad de Mexicali, Baja California.

6.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la SI medida por la PTI en pacientes tratados con 400 mg diarios de HCQ durante 3 meses antes y después del tratamiento.
2. Cuantificar la constante KITT al inicio y al final del período de tratamiento con HCQ.
3. Comparar la constante KITT antes y después del tratamiento con HCQ.
4. Cuantificar los niveles plasmáticos de glucosa de ayuno en la población de estudio, antes y después del tratamiento.
5. Comparar los niveles plasmáticos de glucosa de ayuno antes y después del tratamiento.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico, cuasiexperimental, con intervención en un solo grupo antes-después. Los pacientes fueron sus propios controles.

7.2 Universo de Trabajo y Muestra

Se seleccionaron sujetos de género indistinto de la consulta de Reumatología con diagnóstico de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología⁸⁰ en remisión de su enfermedad, con una dosis estable de Metotrexate de ≥ 10 y ≤ 20 mg por semana vía oral en los últimos 6 meses previos la visita de inicio de tratamiento.

7.3 Cálculo del Tamaño de la Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la ecuación para variables continuas para contrastar una prueba de hipótesis entre dos medias en un estudio antes-después.⁸¹⁻⁸² Como no tenemos estudios previos en pacientes con AR donde se haya utilizado PTI se tomó como referencia un valor de desviación estándar de la constante KITT de 0.8 %/min de un trabajo donde se valoró el efecto sobre la SI en un estudio antes-después con diseño similar al propuesto en este proyecto,⁸³ y con una media de 3.5 %/min antes y 4.3 %/min después.

La fórmula fue la siguiente:

$$n = \frac{2 [(Z\alpha + Z\beta)\sigma]^2}{d^2}$$

donde **Z α** corresponde al valor de confianza estadística que es de 95% para un error tipo I del 5% que es expresado como un valor de α de 0.05 de una cola. Para este nivel de confianza el valor de Z es de 1.645. La **Z β** que expresa la potencia estadística es fijado al valor del 80% para un error tipo II del 20% que equivale a un valor 1- β de 0.842. σ representa la desviación estándar de la estimación de la PTI expresada como KITT y es de 0.8 %/min, **d** es la diferencia entre la media antes de la prueba y la media después de la prueba y se estima en 0.8 %/min.

El cálculo del tamaño de la muestra con la ecuación anterior es el siguiente:

$$n=2 \left[\frac{(1.645 + 0.842)0.8}{0.8} \right]^2 = 2 \left[\frac{1.9896}{0.8} \right]^2 = 2 (2.487)^2 = 13$$

El tamaño de la muestra calculado para este estudio es de un mínimo de 13 pacientes, sin embargo, considerando una pérdida del 20% durante el estudio, se ingresaron 15 pacientes.

7.4 Selección de la Muestra

Se consideraron potencialmente elegibles a todos los pacientes adultos con diagnóstico de AR con una dosis de Metotrexate ≥ 10 y ≤ 20 mg por semana vía oral en los últimos 6 meses previos la visita de inicio de tratamiento y que reunieron los criterios de inclusión y exclusión. Para controlar las diferencias entre los sujetos de estudio, los sujetos fueron sus propios controles. Para controlar las diferencias situacionales se aseguró el mantenimiento de condiciones constantes. Los sujetos fueron elegidos por conveniencia.

7.5 Criterios de Selección

7.5.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplieron con las siguientes condiciones:

- 1) Género indistinto entre 18 y 70 años de edad.
- 2) Diagnóstico de AR según los Criterios del Colegio Americano de Reumatología.
- 3) Enfermedad en remisión⁸⁴
- 4) Las mujeres en edad fértil, durante el estudio no debían estar embarazadas ni lactando, o debían usar un adecuado método anticonceptivo no hormonal. Se permitió el uso de preservativo, dispositivo intrauterino u otro método de barrera.
- 5) Dosis estable de Metotrexate ≥ 10 y ≤ 20 mg por semana, 6 meses previos a la visita de inicio de tratamiento con HCQ.

6) En caso de tomar prednisona, dosis estable ≤ 10 mg un mes previo a la visita de inicio de tratamiento con HCQ.

7) Diagnóstico de disminución de la SI definida con base en un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² y uno o más de los siguientes:

-Triglicéridos ≥ 150 mg/dL.

-Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.

-HDL-C ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres.

-Glucosa de ayuno de 110 a 125 mg/dL, ó 140 a 199 mg/dL a las 2 horas post-carga.

8) Habilidad para comunicarse con los investigadores, competencia para leer, entender y firmar el consentimiento informado por parte del paciente o su representante legal, y que fuera capaz de completar el estudio.

7.5.2 Criterios de Exclusión

No se incluyeron en la presente investigación aquellos pacientes:

1) Menores de 18 años.

2) Con AR severa.

3) Con sospecha o confirmación de embarazo.

4) Con antecedente conocido de diabetes mellitus tipo uno y DM2.

5) Que hubieran utilizado cloroquina o HCQ 6 meses antes de la visita de inicio de tratamiento.

6) Que hubieran utilizado fármacos modificadores de la enfermedad distintos al metotrexate como son sulfasalazina, leflunomida, ciclosporina, o biológicos, en los 6 meses previos a la visita de inicio de tratamiento.

7) Que hubieran utilizado prednisona a dosis >10 mg, un mes previo al inicio de la visita de tratamiento.

8) Que hubieran utilizado un mes previo a la visita de inicio los siguientes fármacos: indometacina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores del receptor de la enzimas convertidora de angiotensina, metformina, acarbosa, β -bloqueadores, hipolipemiantes, propiltiouracilo, simpaticolíticos, aspirina a dosis mayores de 1g al día y compuestos con estrógenos y progestágenos.

9) Sin habilidad para comunicarse con los investigadores, competencia para leer, entender y firmar el consentimiento informado por parte del paciente o su representante legal, y no estuvieran en condiciones de completar el estudio.

7.5.3 Criterios de Eliminación

Se eliminaron del estudio a los pacientes que presentaron alguna de las siguientes condiciones:

- 1) Aparición de alguna enfermedad grave durante el estudio.
- 2) Utilización de medicamentos no autorizados o que tengan efecto sobre el metabolismo de la glucosa.
- 3) Efectos adversos del fármaco de estudio que a juicio del paciente o del investigador fueron lo suficientemente importantes para suspenderlo.
- 4) Falta de apego al tratamiento.
- 5) Cambio de residencia a otra ciudad durante el estudio.
- 6) Retiro del consentimiento informado.

7.6 Variables

7.6.1 Independiente: HCQ.

Definición Conceptual: Fármaco modificador de la enfermedad utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide.⁸⁵

Definición Operacional: Los pacientes tomaron 400 mg de HCQ vía oral al día durante 3 meses.

Escala de medición: Escalar discreta.

7.6.2 Dependiente: SI.

Definición conceptual: La capacidad que tienen las células del organismo para captar la glucosa plasmática inducida por la acción de la insulina.⁸⁶

Definición operacional: Valor de KITT.

Indicador para evaluarla: KITT.

Escala de medición: Escalar continua.

7.6.3 Variables de Confusión para la SI: IMC y Peso.

Las variables de confusión dieta y ejercicio, fueron controladas indicando a los pacientes que se mantuvieran en las mismas condiciones de hábitos alimenticios y actividad física que llevaban antes de su ingreso al estudio, y que no realizaran ninguna actividad especial como sería ejercicio o plan de dieta durante el período del mismo. Para la HCQ no hubo variables de confusión.

7.7 Periodo de Intervención

7.7.1 Definición de la Intervención

Todos los pacientes que ingresaron al estudio fueron tratados con 400 mg diarios de HCQ durante 3 meses. Antes de la intervención y después de la misma se realizó interrogatorio y examen físico, se tomaron medidas antropométricas y signos vitales, se realizó un perfil de lípidos (niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C y VLDL-C) así como la PTI para obtener el valor de KITT. Las determinaciones de la intervención se detallan en el apartado de procedimientos.

7.7.2 Criterios para la Evaluación de la Intervención

Para valorar la variable dependiente (SI), se calculó el valor de KITT derivado de la PTI. Se estableció de manera arbitraria que la KITT final debió incrementarse 10% ó mas con respecto de su valor basal para concluir que hubo una mejoría en la SI. Por ejemplo, si el nivel basal del valor de KITT es de 3.50 %/min, al final debió ser 3.85 %/min.

Para los niveles séricos de glucosa y perfil de lípidos se utilizaron métodos de laboratorio estandarizados y aceptados universalmente.

7.7.3 Procedimientos del Estudio

El estudio inició con la visita 0 de preselección cuando el candidato potencialmente elegible para el estudio acudió a su cita de atención a la consulta de Reumatología, la selección en forma consecutiva. Se investigó sobre sus antecedentes clínicos, la artritis y se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión. A los pacientes identificados como

candidatos a ingresar al estudio se les proporcionó información verbal detallada sobre el estudio, su enfermedad, su potencial ingreso al estudio, los beneficios potenciales y riesgos, así como sobre sus derechos y obligaciones durante el mismo. A los pacientes que mostraron un mayor interés se le proporcionó una carta de consentimiento informado (CI) y se les dio tiempo suficiente para su lectura y comprensión, se discutió con el paciente el contenido del mismo y se aclararon sus dudas. Finalmente quienes aceptaron participar voluntariamente en la investigación firmaron el CI. Se entregó al paciente una copia del CI, y otra se mantuvo bajo resguardo en el expediente clínico.

Acto seguido se tomaron las medidas antropométricas de peso y talla, se determinó el IMC, se midió la presión arterial⁸⁷ y se tomaron las muestras sanguíneas para las cuantificaciones de escrutinio de glucosa y perfil de lípidos. Se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa de acuerdo con el método recomendado por la Organización Mundial de la Salud ⁸⁸ para descartar Diabetes Mellitus según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. ⁸⁹ Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ingresaron a la visita uno o de inicio del tratamiento. Los que no cumplieron con los criterios de inclusión, se enviaron a la consulta de Reumatología para su tratamiento habitual con su médico tratante.

Visita uno (Basal o de inicio del tratamiento)

En esta visita se verificaron de nuevo los criterios de inclusión y exclusión, se tomaron los signos vitales y las muestras de sangre para las determinaciones basales de glucosa y perfil de lípidos. Posteriormente se realizó la prueba basal de tolerancia a la insulina y una vez terminada se procedió a asignar el medicamento de estudio HCQ. Se entregó a cada paciente medicamento suficiente para 15 días y se le instruyó para que el mismo día ingiriera una tableta de 200 mg de HCQ por la mañana entre las 08:00 y 09:00 horas antes del desayuno, y otra tableta de 200 mg por la noche, entre las 21:00 a 22:00 horas. Asimismo se le indicó que de preferencia tomaran su medicamento todos los días a la misma hora, y que las tabletas que no utilizaran, las regresaran en la visita siguiente para cotejo.

Visita dos

Los pacientes fueron citados a los 15 días para una valoración general, búsqueda de eventos adversos o para aclarar cualquier duda. Nuevamente se les proporcionó medicamento suficiente para otros 15 días de tratamiento. Se cotejaron las tabletas entregadas, tomadas y regresadas.

Visita tres y cuatro

Los pacientes fueron sometidos a una valoración general, se indagó sobre la presencia de eventos adversos, y se cotejaron tabletas entregadas, tomadas y regresadas. Se les entregó medicamento suficiente para 30 días de tratamiento.

Visita cinco (final)

Los pacientes fueron sometidos a una valoración general, exploración física, determinación de signos vitales y medidas antropométricas, identificación de eventos adversos, y se cotejaron las tabletas entregadas, tomadas y regresadas. Se tomaron las muestras de sangre para las determinaciones séricas finales de glucosa y perfil de lípidos. Se realizó la PTI final y se envió al paciente con su médico tratante para continuar el tratamiento de su enfermedad.

7.7.4 Evaluaciones Clínicas

Se determinaron peso, talla, IMC, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, al inicio y al final del período de estudio.

Peso: se midió con el sujeto en posición de bipedestación con ropa ligera sin zapatos, con el paciente mirando al frente de la báscula y asegurándose de que no tenía ningún objeto que pudiera alterar la medición como son lentes, reloj, aretes, monedas, cartera, etc. El peso se registró en kilogramos.

Talla: se midió con un tallímetro clínico que está integrado a la báscula del consultorio previamente calibrada. Se le pidió al paciente que se quitara los zapatos, totalmente erguido, y mirando de frente hacia el investigador. La talla se registró en metros.

IMC: se calculó dividiendo el peso en kg entre la estatura en m al cuadrado (kg/m^2).

Presión arterial: La medición se efectuó después de por lo menos 5 minutos de reposo con el paciente sentado. El paciente se abstuvo de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola por lo menos 30 minutos antes de la medición. No debió tener necesidad de orinar o defecar. Estuvo tranquilo y en un ambiente apropiado. La presión arterial se midió en una posición de sentando con un buen soporte para la espalda y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón. La presión arterial se midió en ambos brazos en la primera ocasión. Se tomó con un esfigmomanómetro de columna de mercurio. El brazalete cubrió el 40% del ancho del brazo y la cámara de aire cubrió cuando menos el 80% de la circunferencia del mismo con un ancho del brazalete de 13 a 15 cm y el largo de 24 cm. El observador se situó de manera que la vista quedó a nivel de la columna de mercurio, asegurándose que el menisco de la columna marcó cero antes de empezar a inflar. Se colocó el brazalete situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo. Mientras se palpó la arteria humeral, se infló rápidamente el manguito hasta que el pulso desapareció a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica. Se desinfló nuevamente el manguito y se colocó la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral. Se infló rápidamente el manguito hasta 30 ó 40 mmHg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinfló a una velocidad de aproximadamente 2 mmHg/segundo. La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y, el quinto, la presión diastólica. Los valores se expresaron en número pares. Cuando las dos lecturas difirieron por más de cinco mmHg, se realizaron otras dos mediciones y se obtuvo un promedio.

Frecuencia cardiaca: se determinó mediante auscultación cardiaca directa en foco mitral y se expresó como el número de ciclos en 60 segundos.

Frecuencia respiratoria: se medió por auscultación pulmonar directa y se expresó como el número de ciclos respiratorios en 60 segundos.

7.7.5 Mediciones de Laboratorio

Todas las muestras sanguíneas se colectaron en el consultorio médico de Reumatología del Hospital Regional de Especialidades No. 30 del IMSS, por punción de la vena antecubital y depositadas en tubos sin anticoagulante. Para la obtención de suero se permitió que la muestra reposara por no más de 30 minutos para posteriormente centrifugarla a una velocidad de 4,500 revoluciones por minuto durante 10 minutos, utilizando para ello una centrífuga de tipo clínico IEC (International Equipment Co.). El suero obtenido fue separado y procesado el mismo día.

Los pacientes se presentaron con un ayuno mínimo de 12 horas, un buen descanso nocturno y una buena hidratación. Los pacientes fueron instruidos para que evitaran la ingesta de una dieta con exceso de grasas durante los tres días previos a la punción venosa, y tuvieran un consumo adecuado de carbohidratos con un mínimo de 250 gramos al día.

La cuantificación de las concentraciones séricas de glucosa y perfil de lípidos se realizaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Regional de Especialidades No. 30 del IMSS en un equipo Modelo ATAC 8000 de la compañía Elan Diagnostics, Minnesota, USA, siguiendo las indicaciones del fabricante y de acuerdo con los protocolos de control de calidad interno y externo establecidos en el laboratorio.

7.7.6 Prueba de Tolerancia a la Insulina

La PTI inició después de un ayuno de 10 a 12 horas la noche previa. Por la mañana se recibió al paciente en el consultorio y se acostó cómodamente en posición semifowler en una mesa de exploración física. Se canalizó la vena antecubital con un punzocat número 19, se conectó a una llave de tres vías y se verificó la permeabilidad. Se fijó con tela adhesiva y se conectó a una solución fisiológica de 250 mililitros para mantener permeabilidad, se verificó la misma y acto seguido se aplicó un bolo intravenoso de insulina rápida a razón de 0.1 UI por Kg de peso corporal. Previo lavado del catéter en cada tiempo, se colectaron muestras de 5 mililitros de sangre para la determinación de glucosa al minuto 3, 6, 9, 12 y 15 después de la infusión del bolo de insulina. Al concluir la colección de la última muestra, se le administró al paciente una carga de glucosa intravenosa de 25 g para detener

la caída de glucosa sérica.⁹⁰ Se mantuvo al paciente en observación durante 30 minutos para vigilar datos de hipoglucemia y se dió de alta con indicaciones para identificar síntomas de hipoglucemia, y que en caso de presentarse cualquier molestia se comunicara directamente con el investigador principal. Se determinaron las concentraciones en suero de glucosa de cada tiempo y se calculó el valor de KITT mediante la fórmula de Lundbaek $([0.693/t_{1/2}] \times 100)$.⁹¹ El $t_{1/2}$ para la caída de glucosa sérica se calculó de la pendiente del análisis de mínimos cuadrados de la concentración de glucosa sérica de los 3 a 15 minutos después de la inyección de la insulina intravenosa, cuando la concentración de la glucosa sérica declinó en forma lineal. Se obtuvo el valor de KITT y se anotó en la bitácora de resultados.

7.8 Plan de Análisis

7.8.1 Recolección de Datos

Todos los datos recabados se incluyeron en una hoja de recolección diseñada exclusivamente para este estudio, y posteriormente se vaciaron a una hoja electrónica basada en el formato de Microsoft Excel versión 2003.

7.8.2 Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para los datos demográficos con medidas de tendencia central y de dispersión. También se realizó estadística inferencial para lo cual se hizo una prueba de hipótesis para dos medias de una población para un estudio de grupos pareados antes-después. Se estableció un nivel de significancia estadística con valor de $p < 0.05$, con un nivel de confianza del 95% y poder estadístico de la prueba de 80%. Para el análisis inferencial se realizó primero la prueba para determinar normalidad en la distribución de los datos de cada una de las variables con la prueba de Shapiro. Las variables KITT, HDL-C, LDL-C, colesterol total, glucosa, Peso e IMC tuvieron una distribución normal, mientras que la VLDL-C no presentaron una distribución normal. Por lo anterior, para el análisis de las primeras se utilizó la prueba paramétrica tipo T de Student para grupos correlacionados, y para la segunda se utilizó la prueba no paramétrica tipo Suma de Rangos de Wilcoxon.

El análisis se realizó a través del programa estadístico GB Stat versión 6.5 de Dynamic Microsystems Inc.

7.9 Aspectos Éticos, Normativos y de Seguridad

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud, así como a la Declaración de Helsinki, en su última modificación en Escocia en 2008. También el estudio se ajustó a las normas e instructivos institucionales del IMSS en materia de investigación científica. El protocolo de esta investigación fue sometido al Comité Local de Investigación en Salud 201 del IMSS para su revisión y fue aprobado con fecha del 16 de julio de 2008 y número de registro R-2008-201-1. Todas las actividades desarrolladas durante el estudio fueron llevadas a cabo en el Hospital Regional de Especialidades No. 30 del IMSS, en Mexicali, Baja California, México.

7.9.1. Consentimiento informado

Se diseñó un formato para la obtención del CI por escrito el cual fué firmado por todos los pacientes participantes en el proyecto. Los pacientes no recibieron compensación alguna por su participación en el estudio. El formato de CI se encuentra en la sección de anexos.

8. RESULTADOS

Se evaluaron 35 pacientes de forma consecutiva que acudieron para su atención a la consulta externa de Reumatología del Hospital Regional de Especialidades No. 30 del IMSS, en Mexicali, Baja California, México. De ellos, se seleccionaron veinte pacientes que en primera instancia cumplieron con los criterios de inclusión. Se les realizó un interrogatorio y exploración física, se determinó la concentración sérica de glucosa y perfil de lípidos; se realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa para descartar DM2. Al final de este período de evaluación se detectaron 15 pacientes que cumplieron en definitiva con los criterios de inclusión.

Los integrantes de esta muestra de quince pacientes fueron ingresados a la visita uno. Las características demográficas y antropométricas basales se muestran en la Tabla 3. Todos fueron del género femenino, con una edad promedio de 46.9 años, una duración promedio de la enfermedad de 8.5 años y un IMC promedio de 30.9 kg/m^2 , este último dato refleja el grado de obesidad de los pacientes. Ninguno presentó datos de DM2 y el 30% cursó con Hipertensión Arterial Sistémica controlada. La AR se encontró estable y en remisión, clínica y por VSG.

Tabla 3. Características demográficas y antropométricas de la población de estudio.

Variable	Valor*
Género (femenino/masculino)	15/0
Edad (años)	46.9 ± 11
Duración de la enfermedad (años)	8.5 ± 5.8
Estatura (cm)	156.5 ± 16
Peso (kg)	75.8 ± 9.1
Índice de masa corporal (kg/m^2)	30.9 ± 3.3

* Media $\pm$ Desviación Estándar

Los resultados basales de las cuantificaciones séricas de glucosa y el perfil de lípidos se muestran en la Tabla 4. Se observa que los pacientes tuvieron una SI medida por el valor de KITT de 4.27 %/min y un perfil metabólico con elevación de colesterol total y triglicéridos, así como HDL-C por debajo de los valores recomendados. Los niveles de glucosa de ayuno se encontraron dentro del rango de los valores de referencia.

Tabla 4. Características basales del grupo de estudio.

Variable	Basal*
KITT (%/min)	4.2 ± 1.2
Glucosa (mg/dL)	83.6 ± 18.2
HDL-C (mg/dL)	48.8 ± 10.6
LDL-C (mg/dL)	119.7 ± 48.7
VLDL-C (mg/dL)	27.9 ± 10.9
Colesterol total (mg/dL)	204 ± 41.8
Triglicéridos (mg/dL)	153.1 ± 59.9

*Media ± Desviación Estándar

Al comparar las características antropométricas y metabólicas basales y finales, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total y triglicéridos. En cuanto a los niveles de HDL-C, LDL-C y VLDL-C se observó una tendencia a la mejoría aunque no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Los niveles de glucosa se incrementaron al final del período de intervención con respecto al nivel basal con una tendencia a la significancia estadística. No se encontraron diferencias significativas en las variables antropométricas al final del estudio. (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre las características antropométricas, glucosa sérica y perfil de lípidos de la población de estudio.

Variable	Basal*	Final*	P
Peso (kg)	75.8 ± 9.1	74.7 ± 10	0.13
IMC (kg/m ²)	30.9 ± 3.3	30.4 ± 3.5	0.11
HDL (mg/dL)	46.7 ± 15.7	53.0 ± 10.9	0.27
LDL (mg/dL)	119.7 ± 48.7	107.8 ± 3	0.25
VLDL (mg/dL)	27.9 ± 10.9	25 ± 8.1	0.37
Colesterol (mg/dL)	204 ± 41.8	186.1 ± 31.8	0.04
Triglicéridos (mg/dL)	153.5 ± 59.9	124.1 ± 39.3	0.01
Glucosa (mg/dL)	83.6 ± 18.2	89 ± 8.2	0.05

*Media ± Desviación Estándar

Después de los tres meses de tratamiento con HCQ, la SI mejoró significativamente como se puede apreciar en la Figura 5. El valor promedio de KITT inicial fue de 4.27 ± 1.22 %/min y el final de 4.80 ± 1.05 %/min ($P = 0.03$).

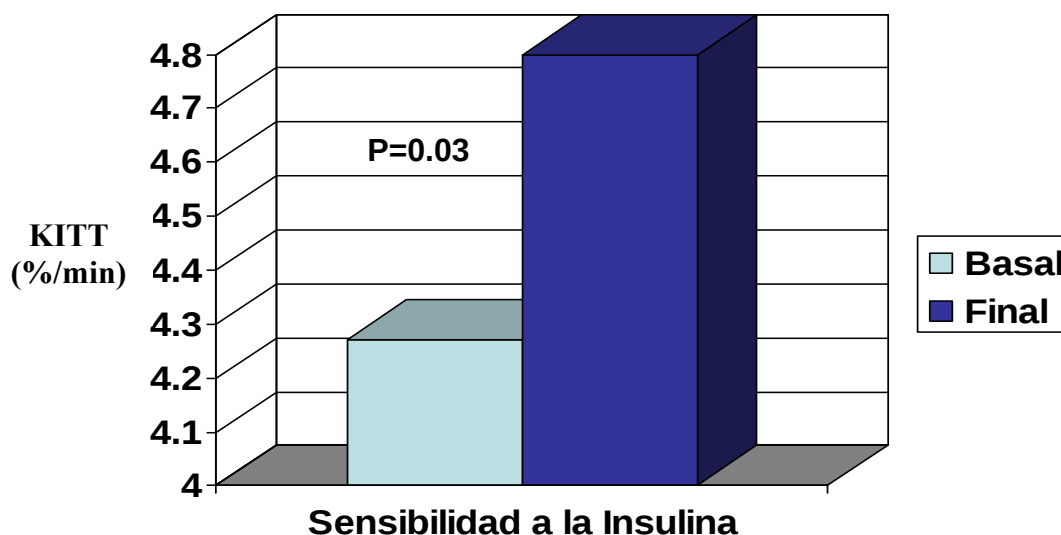


Figura 5. Resultado de la SI estimada a través del valor de KITT. Antes (basal) y después (final) del tratamiento con HCQ.

El apego al tratamiento fue de 86.7% y se considera satisfactorio. La tolerancia del medicamento en general fue muy buena. Solo dos pacientes presentaron molestias gastrointestinales (meteorismo) transitorias de intensidad leve durante la primera semana de tratamiento que no obligaron a suspenderlo. No se presentaron eventos adversos serios.

9. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que la HCQ administrada durante 3 meses logró mejorar significativamente la SI en pacientes con AR. Este resultado es novedoso, ya que para nuestro conocimiento, no se ha descrito previamente y añade información en relación a los mecanismos por los cuales la HCQ mejora la homeostasis de la glucosa.

Otros estudios clínicos reportaron que la SI está disminuida cuando hay mayor actividad inflamatoria y que al mejorar esta, también hay una mejoría de la SI.⁹²⁻⁹⁵ Esto tiene implicaciones en los resultados del presente trabajo. Nuestros pacientes se encontraban con AR inactiva determinada por clínica y VSG normal, lo que hace mas probable que el efecto demostrado de la HCQ sobre la SI sea fármaco-específico. Sin embargo, no se realizó cuantificación de PCR ultrasensible para descartar inflamación subclínica, por lo que existe la probabilidad de que cierto efecto antiinflamatorio de la HCQ pudo haber contribuido a la mejoría en la SI. También, aunque no podemos excluir completamente la posibilidad de que otros factores pudieron afectar la SI, dos muy importantes como son IMC y Peso permanecieron sin cambios al final del estudio, ello apoya que la mejoría en la SI tuvo como causa mas probable el tratamiento con HCQ. Debido a que existe una relación entre inflamación y disminución en la SI, es probable que la HCQ tenga un efecto benéfico mas profundo en pacientes con AR y enfermedad activa ya que tienden a presentar una alteración de mayor magnitud en la SI.⁹⁶

Previamente se reportó que la HCQ disminuye los niveles plasmáticos de glucosa,⁹⁷⁻⁹⁸ en nuestro estudio no fué posible demostrar este efecto. Por el contrario, al mejorar la SI, hubo un aumento en la glucosa con tendencia a ser significativo al final del estudio, aunque las cifras se mantuvieron dentro de valores normales. No tenemos una explicación satisfactoria para este resultado. Sin embargo, dos reportes en la literatura con diseño similar al nuestro estudio donde se valoró el efecto del tratamiento con Infliximab sobre la SI en pacientes con AR, dan cuenta de resultados similares, es decir hubo una mejoría al final de la intervención de la SI pero los niveles de glucosa fueron mayores al final del período de tratamiento.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Parece ser que los mecanismos por los cuales la HCQ disminuye los niveles de glucosa son independientes de la mejoría en la SI y dependen

principalmente de interferir con el metabolismo de la insulina como fue descrito en la sección 3.2.

En cuanto a la SI y aterosclerosis es importante destacar que la mejoría demostrada en el presente trabajo con HCQ es relevante, puesto que en AR la disminución en la SI es una alteración frecuente y está asociada de manera independiente al desarrollo de aterosclerosis prematura y ECV.¹⁰¹ De tal manera que, una mejoría en la SI con HCQ a mediano-largo plazo podría tener impacto positivo sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con AR, ya que algunos estudios sugirieron que un incremento en la SI por si solo puede incidir de manera favorable en la prevención de estos eventos.¹⁰²⁻¹⁰³

En cuanto al perfil de lípidos, se encontró una diferencia significativa en el nivel de colesterol total y triglicéridos, como también se reportó en estudios previos,¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ situación que no se pudo demostrar para HDL-C, LDL-C y VLDL-C, aunque mostraron una tendencia hacia la mejoría al final del estudio.

En otros estudios se ha utilizado el índice HOMA como prueba para valorar la mejoría en la SI en respuesta a otros fármacos en pacientes con AR, en los cuales se encontró también una mejoría en la SI.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Sin embargo el índice HOMA aunque se puede utilizar como un indicador de SI en población abierta, no es el mejor método para valorar la eficacia sobre la SI cuando se utiliza un tratamiento específico. Por lo anterior, en el presente estudio utilizamos la PTI que es una prueba mejor indicada cuando el objetivo principal es valorar la respuesta de un fármaco específico sobre la SI periférica como lo sugieren algunos autores.¹⁰⁸ De tal manera que los resultados obtenidos en relación con la SI con PTI tienen una alta confiabilidad.

Tomando en cuenta el efecto favorable de la HCQ sobre la SI y perfil de lípidos, implica que este fármaco tiene un potencial que es factible de ser explorado en estudios clínicos futuros. Primero, existe la posibilidad del uso de HCQ en estados de disminución severa de la SI tales como la DM2, hipertensión y obesidad,¹⁰⁹ la cual puede tener un impacto favorable más profundo sobre la SI. Segundo, la posibilidad de prevención en DM2; esta

posibilidad puede ser valorada en ensayos clínicos en sujetos con resistencia a la insulina sin diabetes y luce como una propuesta muy interesante fundamentada en los resultados de prevención de DM2 recientemente encontrados en estudios de cohorte.¹¹⁰⁻¹¹¹ Tercero, como terapia adyuvante en pacientes con DM2.¹¹² Cuarto, valorar el efecto directo a mediano y largo plazo sobre el desarrollo de aterosclerosis.¹¹³

La HCQ fue en general bien tolerada y no se reportaron eventos adversos serios. El porcentaje de síntomas gastrointestinales fueron menores a 15% y todos transitorios, lo cual se encuentra acorde con lo reportado en la literatura. La HCQ es un FARME con un buen perfil de seguridad, lo cual se corroboró en el presente trabajo.

Es importante comentar algunas consideraciones sobre las limitaciones y sesgos del estudio. La principal limitación es su diseño, fué un estudio que no tuvo grupo control, por lo que los resultados obtenidos no permiten establecer con absoluta certeza que los cambios observados sean directamente derivados de la intervención y al no haber un grupo control, no fué factible discernir que tanto del efecto se debió a los sesgos propios de este diseño como son efecto Hawthorne, efecto placebo, regresión a la media y no control de la evolución natural de la enfermedad; y cuanto se debió propiamente a la intervención; por ello es posible que la validez interna del estudio haya sido afectada. También, no todos los factores y eventos externos que pudieron incidir en los resultados del estudio se controlaron adecuadamente y esto pudo haber sesgado los mismo, aunque como se comentó previamente, dos muy importantes como son IMC y Peso se mantuvieron bajo condiciones de control. En cuanto a la validez externa, por el tipo de selección de la muestra por conveniencia, los resultados del presente estudio solo son aplicables a las pacientes incluidas en la muestra. Otra limitación fué que no se hizo un estudio piloto para establecer un punto de corte para determinar el valor de KITT en pacientes con AR inactiva que nos permitiera un cálculo mas adecuado del tamaño de la muestra, sin embargo, esta fué suficiente para encontrar diferencias en la SI. No obstante las limitaciones del estudio, es un punto de partida para estudios clínicos comparativos que permitan dar una mayor solidez a los resultados encontrados en el presente trabajo.

10. CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos, podemos concluir que la HCQ, administrada a una dosis de 400 mg diarios vía oral durante tres meses, mejoró significativamente la SI en pacientes con AR inactiva.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez A, Kremers IM, Crowson CS, Incola PJ, Davis JM, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. The Widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.
2. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-58.
3. Cheng CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM. Prevalence of the metabolic syndrome is icreased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756-63.
4. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin, and others players. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:25-44.
5. Llarde A, TUC M. Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its complications. A state of the art review. *Drug Aging* 1994;4:470-91.
6. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliot JR, Luggen ME, Fries JF, Ward MM. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007;298:187-93.
7. Ferranini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hyperten* 1998;16:895-906.
8. Shepherd PR, Kahn B. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
9. Guyton AC. Insulin, glucagons and diabetes mellitus. *Medical Physiology* 2006:961-972.
10. Seino S, Seino M, Nishi S, Bell GI. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:114-18.
11. Youngren JF. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:873-891.
12. Saltiel AR, Kahn C, Ronald C. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
13. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:165-9.
14. Pessin JE, Thurmond DC, Elmendorf JS, Coker KJ, Okada S. Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking. *J Biol Chemist* 1999;274:2593-6.

15. Bergman RN. Editorial: Insulin action and distribution of tissue blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4556-8.
16. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat rev cardiol* 2009;6:410-7.
17. ACE position statement. *Endocrine Practice* 2003;9:240-52.
18. Aguilar-Salinas CA. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y de la resistencia a la insulina, Libro 2. En Diabetes, sistema de actualización médica. Colegio de Medicina Interna de México A.C. 2008:41-89.
19. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, cacciatori A, Muggeo M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:374-378.
20. Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV, Haymond MW, Pagliara AS, Kipnis DM. The role of adrenergic mechanism in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 1976;58:7-15.
21. Rizza RA, Creer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. *J Clin Invest* 1979;64:62-71.
22. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Lifshitz A. Insulin sensitivity and sex steroid hormone levels during the menstrual cycle in healthy woman with non-insulin-dependent diabetic patients. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:187-190.
23. González-Ortiz M, Martínez Abundis E, Grover-Páez E, Pascoe-González S. Serum complement C3c concentration in non-obese young insulin-resistant mexicans. *Diab Nutr Metab* 2002;15:256-9.
24. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Pascoe-González S. Comparison between usual and low dose of insulin in the assessment of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women. *Arch Med Res* 1999;30:385-7.
25. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, Robles-Cervantes JA. Inhibition of cyclooxygenase-1 or -2 on insulin sensitivity in healthy subjects. *Horm Metab Res* 2001;33:250-53.
26. Robles Cervantes JA, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Cárdenas-Camarena L, Hernández-Salazar E, Olvera-Ozuna R. Behavior of insulin sensitivity and its relation to leptin and tumor necrosis factor-alpha in obese women undergoing liposuction: 6-month follow-up. *Obesity Surgery* 17:1742-7.

27. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñones-Galván A. Metabolic profile and insulin sensitivity in healthy young mexicans with a strong family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997;28:421-4.
28. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Maternal effect of type 2 diabetes mellitus on insulin sensitivity and metabolic profile in healthy young mexicans. *Diab Nutr Metab* 1999;12:32-36
29. McCarty DJ. Clinical picture of rheumatoid arthritis. En McCarty DJ ed. *Arthritis and allied conditions*. 11th. Ed. Lea & Febiger; 1989.
30. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-2602.
31. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.
32. Korpela M, Laasonen Leena, Hannonen P et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-2081.
33. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:102-111.
34. del Rincón I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737-2745.
35. La Montagna G, Cacciopoli F, Buno R et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130-5.
36. Dessein PF, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425-2432.
37. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2765-2775.
38. Dessein PH, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Norton GR. Aminotransferases are associated with insulin resistance and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007;7:31-40.
39. Montecucco F, Steffens S, Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability. *Mediators Inflamm* 2008:1-10.

40. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
41. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor α -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). *J Biol Chem* 1995;270:23780-4.
42. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
43. Shackle JW, Copeman WSC. The glucosa tolerante in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1933;1:268-9.
44. Svenson KLG, Lundqvist G, Wide L, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 1987;36:940-3.
45. Svenson KLG, Lundqvist G, Wide L, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism* 1987;36:944-8.
46. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M, Tirri G, Varricchio M, D’Onofrio F. Evidence for peripheral impaired glucosa handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991;40:902-7.
47. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, Sokka T, Raggi P, Pincus T, Stein CM. Inflammation-associated insulin resistance. *Arthritis Rheum* 2008;58:2105-2112.
48. Cuchacovich R, Espinoza LR. Does TNF- α blockade play any role in cardiovascular risk among rheumatoid arthritis (RA) patients? *Clin Rheumatol* 2009;28:1217-20.
49. Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF α therapy. *Scand J Rheumatol* 2007;36:91-6.
50. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002;4:R12.
51. Chat ham WW. Traditional disease-modifying antirheumatic drugs: gold compounds, d-Penicillamine, sulfasalazine, and antimalarials. p. 930-934. En McCarty DJ ed. *Arthritis and allied conditions*. 11th. Ed. Lea & Febiger; 1989.
52. Rynes RI. Antimalarial drugs. p. 747-758. En Kelley WN et al ed. *Textbook of Rheumatology* 5th Ed. W.B. Saunders;1997.

53. Munster T, Gibbs JP, Shen D et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationship in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1460-1469.
54. O'Day R. SAARDs. p. 8.1-8-10. En Klippel JH and Dieppe PA ed. *Rheumatology* 2nd Ed. Mosby; 1998.
55. Restrepo JF. Antimaláricos. p. 311-320. En Alarcón-Segovia D, Molina J ed. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. 1^{ra} Ed. Schering-Ploguh.2006.
56. Tutor Ureta P, Yebra-Bango M. Los antimaláricos en las enfermedades sistémicas. *Rev Clin Esp* 2005;205:230-232.
57. Hughes TA. Effects of quinine on the sugar of the blood. *Indian J Med Res* 1925;13:321-36.
58. White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, Williamson DH, Turner RC. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983;309:61-6.
59. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ et al. Hypoglycaemia and antimalarial drugs: quinidine and release of insulin. *Br Med J* 1986;292:1319-1321.
60. Asamoah KA, Furman BL, Robb DA. Attenuation of streptozotocin-induced diabetes in rats by pretreatment with chloroquine. *Clin Sci (Lond)* 1989;76:137-41.
61. Asamoah KA, Robb DA, Furman BL. Chronic chloroquine treatment enhances insulin release in rats. *Diabetes Res Clin pract* 1990;9:273-8.
62. Li C, Zhang S, Shu C. Effects of chloroquine on insulin sensitivity in insulin-resistant rats. (Abstract). *Zhonghua Yi Hue Za Zhi* 1999;79:867-9.
63. Bevan AP, Krook A, Tikerpae J et al. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. *J Biol Chem* 1997;272:26833-26840.
64. Emami J, Pasutto FM, mercer JR, Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetics rats. *Life Sci* 1999;64:325-35.
65. Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, Jamali F. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77:118-123.
66. Ahmed MH. Chloroquine-induced nitric oxide improves insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* 2006;66:208-9.

67. Guarino MP, Correia NC, Lauth WW, macedo MP. Insulin sensitivity is mediated by the activation of the Ach/NO/cGMP pathway in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G527-G532.
68. Schneider JG, Finck BN, Ren J, Standley KN, Takagi M, Maclean KH, Bernal-Mizrachi C, Muslin AJ, Kastan MB, Semenkovich CF. ATM-dependent suppression of stress signaling reduces vascular disease in metabolic syndrome. *Cell Metab* 2006;4:377-389.
69. Blazar BR, Whitley CB, Kitabchi AE, Tsai MY, Santiago J, White N, Stentz FB, Brown DM. *Diabetes* 1984;33:1133-7.
70. Smith GD, Amos TAS, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987;294:465-7.
71. Powrie JK, Smith GD, Shojaae-Moradie F, Sonksen PH, Jones RH. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991;260:E897-E904.
72. Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, Giugliano D. Hydroxychloroquine in descompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;112:678-81.
73. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas-a randomized trial. *Diab Res Clin Pract* 2002;55:209-219.
74. Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:195-6.
75. Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology* 2008;47:378-9.
76. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila MDM, Hidalgo-Tenorio C, Gonzalez-Gay MA, Alonso JJ. Metabolic síndrome in patients with systemic lupus erythematosus from southern Spain. *Lupus* 2008;17:849-859.
77. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucosa and trombosis. *Lupus* 1996;5:S16-S22.
78. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, et al. The DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.

79. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN. Preservation of pancreatic β -Cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.
80. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
81. Pagano M, Kimberlee G. Cálculo del tamaño de muestreo". En *Fundamentos de Bioestadística*, México D.F, International Thomson Editores S.A, 2001: 330-41
82. Daniel W. "Estimación". En *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud* .México D.F. Editorial Limusa SA 2002; 180-5.
83. Grover-Páez F, Martínez Abundis E, González Ortiz M. Effects of hormona replacement therapy including a progestin on insulin sensitivity and lipid profile in postmenopausal women. *Rev Med Chile* 2001;129:989-994.
84. [Prevoo ML, van't Hof MA](#), Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that incluye twenty-eight-join counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;44-48.
85. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo A, Medrano-Ramírez G, Orozco-Alcalá JJ, Pacheco-Tena CF, Pineda-Villaseñor C, Pozos Espíndola JC, Ramos-Niembro F, Robles-San Román M, Santana-Sahún E. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev Invest Clin* 2005;57:735-55.
86. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 1985;6:45-86.
87. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
88. Reinauer H, Home PD, Kanagasabapathy AS, Heuck CC. Manual de la OMS sobre el Diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus desde el laboratorio. 2003.
89. Diagnosis and classification of diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:S55-S60.
90. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Escalante-Pulido JM. Comparison of homeostasis model análisis with insulin tolerante test in the assessment of insulin resistance in healthy young people. *Diab Nutr Metab* 1998;11:136-9.

91. González-Ortiz J, Martínez-Abundis E, González-Ortiz M. A new model to fit glucosa concentration during the insulin tolerante test improving the predictive capability to estimate insulin sensitivity. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 2006;16:78-80.
92. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with reumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1799-800.
93. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007;62:218-22.
94. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insuloin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-74.
95. Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351-5.
96. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Should we evaluate insulin sensitivity in rheumatoid arthritis?. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:5-7.
97. Petri M, Ferman D, Goldman D. Hypoglycemic effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37 Suppl:R24.
98. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliot JR, Toledo FGS, Kuller L, Manzi S, Wasko MC. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Reumatol* 2010;37:1136-42.
99. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid artritis. *Acta Clin Belg* 2007;62:218-22.
100. González-Gay MA, DeMatias JM, González-Juataney C, García Porrua C, Sánchez-Andrade A, Martin J, Llorca J. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83.86.
101. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby J, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin Sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-17.
102. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucosa disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2773-6.
103. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
104. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-6.

105. Munro R, Morrison E, McDonald AG, hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374-7.
106. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-6.
107. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res* 2002;4:R12.
108. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, Durrington PN, Laing I, Bruce IN. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:50-6.
109. 105. Bonora E, Kiechi S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
110. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003;26:977-80.
111. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-311.
112. Kang L, Mikuls TR, O'Dell JR. Hydroxychloroquine: a diabetic drug in disguise?. *BMJ Case Report* 2 Mar 2009.
113. Tanay A, Leibovitz E, Frayman A, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D. Vascular elasticity of systemic lupus erythematosus patients is associated with steroids and hydroxychloroquine treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:24-34.

12. ANEXOS

12.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES No. 30 IMSS
Servicio de Reumatología**

Declaración de consentimiento del paciente para participar en el estudio

Protocolo de Investigación

**EFFECTOS BENÉFICOS DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA SOBRE
LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS
REUMATOIDE**

Responsable del estudio

Médico Especialista en Reumatología Rodolfo Araiza Casillas

Dirección donde se llevará a cabo el estudio

Calle Lerdo y F sin número, colonia Nueva, Mexicali, Baja California, México.

Teléfono: (686) 555-5150 ext. 3176 de lunes a viernes de 7:00 a 13:30 horas

Celular 24 horas: 553-4731

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad de las articulaciones que causa inflamación crónica y que puede producir una alteración en la sangre que se llama resistencia a la insulina. Lo anterior quiere decir que la insulina que está presente normalmente no funciona adecuadamente y puede llevar con el tiempo al desarrollo de arteriosclerosis en etapas tempranas de la vida y con ello predisponer a eventos cardiovasculares, esto es, infartos del corazón o embolias en el cerebro. También predispone a diabetes mellitus. La hidroxiclороquina es un medicamento que se utiliza para tratar la artritis reumatoide, en general es bastante seguro y en ocasiones puede provocar molestias gastrointestinales. Hasta la fecha la hidroxiclороquina no se ha relacionado con efectos secundarios graves. Recientemente se ha reportado que este medicamento puede mejorar la resistencia a la insulina.

El propósito de este estudio es determinar si la administración de 400 mg de hidroxiclороquina diarios durante 3 meses, es capaz de mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide.

Como se realizará esta investigación

Los investigadores o algún miembro del equipo de trabajo le harán preguntas sobre su enfermedad, sus antecedentes y le realizarán algunas medidas como son peso, talla, toma de signos vitales y una muestra de laboratorio para determinar glucosa, un tipo de colesterol llamado HDL y triglicéridos para determinar si es candidata para participar en esta investigación.

El estudio tiene una duración de 12 semanas y consiste en la toma de 1 tableta de 200 mg de hidroxiclороquina en la mañana y otra en la noche durante 3 meses. Al inicio se le realizará una historia clínica, examen físico, toma de medidas de talla, peso, signos vitales, se tomará una muestra de sangre y se realizará una prueba de tolerancia a la insulina al inicio y a los tres meses de tomado el medicamento de estudio para valorar la sensibilidad a la insulina.

Para la prueba de tolerancia a la insulina deberá acudir a la consulta de reumatología del hospital, se le acostará cómodamente en una mesa de exploración, se le canalizará una vena del antebrazo, se le aplicará una dosis de insulina y se le extraerán muestras de sangre cada 3 minutos durante 15 minutos, para un total de 7 muestras. La sangre total obtenida en la prueba será de 37 mililitros. La prueba de tolerancia a la insulina se repetirá a los 3 meses, esto es, al final del periodo del estudio, para un total dos veces durante todo el estudio.

Beneficios

Usted puede obtener el beneficio de conocer sus niveles de azúcar, triglicéridos y HDL-C. También podrá conocer su estado de sensibilidad a la insulina y el efecto que la hidroxiclороquina tuvo en su cuerpo y específicamente en la sensibilidad a la insulina. También se le harán recomendaciones sobre medidas para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes, arteriosclerosis temprana y eventos cardiovasculares.

Riesgos del estudio

Sobre el medicamento hidroxiclороquina, en general es muy seguro, puede tener al inicio algunas molestias gastrointestinales como son diarrea y distensión abdominal que generalmente son leves y es raro que obliguen a suspender la medicamento.

Sobre la prueba de tolerancia a la insulina, hay un riesgo de dolor al puncionar la vena y dejar el catéter dentro de ella, pero se puede controlar, así como riesgo de sangrado mínimo. Por otro lado, existe un riesgo muy bajo de hipoglucemia, esto es, que la azúcar baje al final de la prueba, para prevenir esto, se le dará un jugo de frutas rico en glucosa y 20 mL de glucosa al 50% por la vena.

Derechos del sujeto de investigación

Usted tiene derecho a retirarse si así lo decide durante el estudio, esto lo puede hacer sin que represente alguna alteración en su atención médica. Es totalmente voluntaria su participación y se le dará tiempo para leer esta información, pensar en ello, meditarla y decidir al momento de la entrevista o en una próxima consulta. Usted está en libertad de hacer todas las preguntas que desee y a que se le aclaren todas las dudas que pudiera tener sobre su participación en esta investigación. También tiene derecho a dirigirse a otra persona del equipo de investigadores o bien al Comité Local de Investigación en Salud de este hospital.

Compensación

En el presente estudio su participación es voluntaria, por lo que no existe una compensación económica o en especie por su colaboración. Por otro lado, su contribución en el estudio, será compensada por los beneficios que se derivan del mismo como se comentó previamente.

Confidencialidad

Los datos obtenidos en el presente estudio serán confidenciales, no se le identificará su persona en los reportes o publicaciones que se deriven del mismo. Puede solicitar información de los datos que se obtenga con su participación en cualquier momento durante el estudio o al final del mismo.

Bajo las condiciones arriba mencionadas accedo a participar voluntariamente.

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Teléfono : _____

Nombre y firma del investigador: _____

Fecha: _____

12.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Nombre: _____

Iniciales: _____ **Número:** _____

Afiliación: _____ **Teléfono:** _____

Género: _____ **Fecha de Nacimiento:** _____ **Edad:** _____

Peso inicial: _____ **Peso final:** _____

Talla inicial: _____ **Talla Final:** _____

IMC inicial: _____ **IMC final:** _____

TA inicial: _____ **TA final:** _____ **FC inicial:** _____ **FC final:** _____

FR inicial: _____ **FR final:** _____

Glucosa (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial:** _____ **Final:** _____

Triglicéridos (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial:** _____ **Final:** _____

Colesterol (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial:** _____ **Final:** _____

HDL-C (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial1:** _____ **Final:** _____

LDL-C (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial 1:** _____ **Final:** _____

VLDL-C (mg%)

Visita 0: _____ **Inicial:** _____ **Final:** _____

KITT (%/min)

Inicial: _____ **Final:** _____

12.3 PRUEBA DE TOLERANCIA A LA INSULINA

Fecha: _____ **Prueba:** **Inicial** **Final**
Nombre: _____
Iniciales: _____ **Número:** _____
Afiliación: _____ **Teléfono:** _____

Glucosa -3 minutos: _____
Glucosa 0 minutos: _____
Glucosa 3 minutos: _____
Glucosa 6 minutos: _____
Glucosa 9 minutos: _____
Glucosa 12 minutos: _____
Glucosa 15 minutos: _____
KITT: _____

12.4 HOJA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Página número de Evento adverso : _____

¿Serio? Si: _____ No: _____

Fecha: _____ Iniciales: _____ Número: _____

Evento adverso: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de cierre: _____

Frecuencia: Único: _____ Recurrente: _____

Severidad: Leve: _____ Moderado: _____ Severo: _____

Tratamiento: Ninguno: _____ Fármaco: _____ Otro: _____

Acción tomada con el fármaco de investigación:

Ninguna: _____ Interrupción: _____ Otra: _____

Causalidad: Definitiva: _____ Probable: _____ Posible: _____ Improbable: _____ Ninguna: _____

Evolución: En curso: _____ Resuelto sin secuela: _____ Con secuela: _____ Muerte: _____