

11227

42  
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Hospital de Especialidades Centro Médico  
"LA RAZA"**

**EFICACIA DE CLOROQUINA EN  
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y  
ESPONDILOARTROPATIAS**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO COMO  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A:  
DR. EDUARDO SOTO HERNANDEZ**

**ASESOR DE TESIS: DR. JUAN ANTONIO AVIÑA ZUBIETA  
MEDICO ADSCRITO AL H. E. C. M. N. "LA RAZA"  
MAESTRO EN CIENCIAS**

**TITULAR DEL CURSO: DR. ALBERTO FRATI MUNARI  
MEXICO, D. F.**

1998



**IMSS**

0270378

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

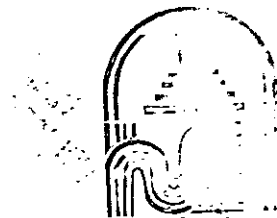


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**APROBACIÓN DE TESIS**

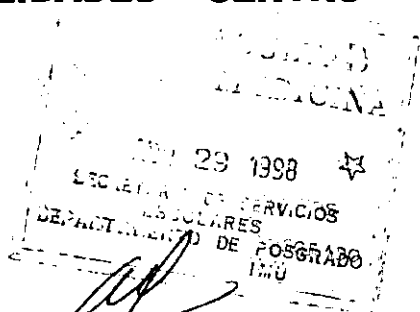
hospital de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION  
INVESTIGACION MEDICA**

**EFICACIA DE CLOROQUINA EN  
ANQUILOSANTE Y ESPONDILOARTROPATÍAS**

**NO. 97 690 0067**

**POR EL CONSEJO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO  
MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**



**DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO**  
**JEFE DE ENSEÑANZA DEL H.E.C.M.N.R.**  
**SECRETARIO DEL COMITÉ LOCAL DE**  
**INVESTIGACIÓN DEL H.E.C.M.N.R.**

**DR. ALBERTO FRATI MUNARI**  
**JEFE DE DIVISIÓN DE M.I.**

**DR. EDUARDO SOTO HERNÁNDEZ**  
**RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
PARA TESIS PROFESIONAL**

**EFICACIA DE CLOROQUINA EN ESPONDILITIS  
ANQUILOSANTE Y OTRAS  
ESPONDILOARTROPATÍAS**

**PRESENTA: DR. EDUARDO SOTO HERNÁNDEZ**

**ASESORES**

**DR. MSc. JUAN ANTONIO AVIÑA ZUBIETA**

**DR. HERMANN L. ENKERLIN PAUWELLS**

**DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN**

**DR. RAÚL ARIZA ANDRACA**

**SEDE**

**DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO  
“LA RAZA”. SERIS Y ZAACHILA S/N, COLONIA LA RAZA.**

**AZCAPOTZALCO, MÉXICO, D. F.**

## **GRUPO DE TRABAJO**

### **PRESENTA:**

**Dr. Eduardo Soto Hernández  
Médico Residente de Medicina Interna  
H. Especialidades CMN “La Raza”  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

### **ASESOR**

**Dr. MSc. Juan Antonio Aviña Zubieta  
Médico adscrito al Departamento de  
Reumatología  
H. Especialidades CMN “La Raza”  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

### **CO-ASESORES**

**Dr. Hermann L. Enkerlin Pauwells  
Médico Reumatólogo  
Investigador de Laboratorios Bayer**

**Dr. Juan Manuel Miranda Limón  
Jefe del Departamento de  
Reumatología  
H. Especialidades CMN “La Raza”  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Dr. Raúl Ariza Andraca  
Jefe del Departamento de Med. Interna  
H. Especialidades CMN “La Raza”  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

# **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios:**

**Por ser el artífice de la creación.**

**A mis pacientes:**

**ALMA MATER de la Medicina.**

**A mis maestros:**

**Dr. Raúl Ariza Andraca**

**Dr. Arturo Gayosso Rivera**

**Dr. Felipe Iniestra Flores**

**Dr. Alfaro**

**Dr. Moisés Cazarrubias Ramírez**

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Dra. Alejandra Florenzano García**

**Dra. Altamirano**

**Dr. Gasga**

**A mis asesores de tesis:**

**Dr. José Antonio Aviña Zubieta**

**Dr. Hermann L. Enkerlin Pauwells**

**Buenos amigos, excelentes médicos y entusiastas maestros.**

**Al Jefe del Departamento de Enseñanza:**

**Dr. Arturo Robles Páramo**

**Por ser una persona con principios y valores por encima de lo común.**

## **DEDICATORIA ESPECIAL**

**A mis padres:**

**Dr. Alfonso Soto Padilla**

**Sra. Olga Hernández Zaragoza**

**Por su apoyo incondicional, ejemplo perenne, educación y formación como profesionista, persona y ser humano.**

**A mis hermanos:**

**Alfonso, Javier y Andrés**

**Por su apoyo.**

**A mis padrinos:**

**Dr. Sergio Reynoso Pérez**

**y a su esposa Esperanza**

**por su apoyo y confianza depositada en mí.**

**A la memoria de mi tío**

**Oscar Jacobo Félix**

**por su calidad y ejemplo como ser humano.**



**"AD MAIOREM DEI GLORIAM"**

**Todo para la mejor gloria de Dios**

**Orden religiosa de San Ignacio de Loyola**

**"SE ES FELIZ PORQUE SE SABE VIVIR, Y SE SABE VIVIR  
PORQUE SE COMPRENDE TODO A NUESTRO ALREDEDOR".**

**Pueblo Chontal**

**"HONRA AL MÉDICO, PORQUE LO NECESITARÁS, PUES EL  
ALTÍSIMO ES QUIEN LO HA HECHO"**

**Eclesiastes/ 38-1**

**“TRATAR DE SER MÁS HUMANISTA QUE TÉCNICO, ENFOCAR EL PROBLEMA DEL HOMBRE ENFERMO E INCLUIR LA CONCIENCIA PROFESIONAL Y EL SENTIDO HUMANO QUE HACEN QUE LA MEDICINA Y TODA LA ACTIVIDAD HUMANA CONSERVEN LA DIGNIDAD Y MEREZCA RESPETO”**

**Luis Pasteur**

**“HABLANDO EN NOMBRE PROPIO Y TAMBIÉN EN NOMBRE DE AQUELLOS CUYAS APORTACIONES LLEGARON ANTES. . . CONSIDERO QUE EL MAYOR PREMIO POR HACER ALGO ES LA OCASIÓN DE HACER MÁS”**

**John Salk**

**“HAY MUCHO POR CONOCER, PERO AÚN UN TANTO MÁS POR ENTENDER, NO BASTARÍA TODA LA VIDA PARA ESTUDIAR TAN SOLO UN GRANO DE ARENA DE CUALQUIER PLAYA DEL MUNDO”**

**Eduardo Soto Hernández**

# INDICE

	<b>PÁGINA</b>
♦ <b>Resumen</b> . . . . .	<b>1</b>
♦ <b>Summary.</b> . . . . .	<b>2</b>
♦ <b>Introducción.</b> . . . . .	<b>3</b>
♦ <b>Material y Métodos.</b> . . . . .	<b>4</b>
♦ <b>Resultados.</b> . . . . .	<b>10</b>
♦ <b>Discusión.</b> . . . . .	<b>16</b>
♦ <b>Conclusiones.</b> . . . . .	<b>17</b>
♦ <b>Bibliografía.</b> . . . . .	<b>18</b>

## **EFICACIA DE CLOROQUINA (CLQ) EN ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS (EASN). ESTUDIO PILOTO (REPORTE PRELIMINAR).**

**J.A. Avioña-Zubieta, H.L. Enkerlín, E. Soto Hernández, Dpto. De Reumatología del HECMR, IMSS, México, D.F.**

La eficacia de la CLQ no ha sido suficientemente evaluada para el tratamiento de las EASN como inductor de remisión. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de CLQ en el tratamiento de EASN. **Pacientes y Métodos:** Se incluyó en forma consecutiva a pacientes de la Consulta Externa. Se les prescribió CLQ a dosis de 4 mg/kg. Se permitió como terapia adyuvante AINES y analgésicos. Los principales parámetros de evaluación fueron: escala visual análoga al dolor (EVA), capacidad funcional (Cap. Fun.), número de articulaciones periféricas inflamadas (Art. Per.), evaluación de la gravedad de la enfermedad por parte del médico (Ev. Méd) y por parte del paciente (Ev. Pac.). La evaluación fue mensual, incluyendo moitorización por laboratorio. **Resultados:** Se reportan resultados de 19 pacientes (15 hombres y 4 mujeres) que completaron seguimiento a 6 meses. 15 casos tuvieron EA, 5 síndrome de Reiter (SR) y 1 artritis enteropática (CUCI). La edad media fue de  $31 \pm 12$  años. El promedio de tiempo de evolución fue  $7.3 \pm 8.5$  años. La dosis media de CLQ fue  $184 \pm 38$  mg. Se observó mejoría sin alcanzar significancia estadística en Art. Per. ( $1.7 \pm 2.8$  vs.  $0.3 \pm 0.7$ ,  $p = 0.072$ ). En la EVA existieron cambios favorables ( $65.3 \pm 14.8$  vs.  $36.7 \pm 31.8$  mm,  $p = 0.007$ ) También se observó mejoría significativa en Cap. Fun. ( $22.2 \pm 9.4$  vs  $12 \pm 11.4$ ,  $p = 0.001$ ), en Ev. Méd. ( $2.3 \pm 0.4$  vs.  $1.8 \pm 0.7$ ,  $p = 0.01$ ) y en Ev. Pac. ( $2.2 \pm 9.4$  vs.  $1.7 \pm 0.7$ ,  $p = 0.01$ ). Se excluyeron 2 pacientes (uno por reacción alérgica y otro por falla al tratamiento). **Conclusiones:** De acuerdo a la mejoría en los parámetros evaluados en este estudio la cloroquina parece ser eficaz para el tratamiento de las EASN. Por otra parte la toxicidad fue baja. Es necesario realizar estudios controlados doble ciego para confirmar estos hallazgos preliminares.

**PALABRAS CLAVES:** Cloroquina, Espondiloartropatia, dolor

## **EFFICACY OF CLOROQUINE (CLQ) IN SPONDYLOARTHROPATHIES (SpA).**

**A six month open trial. J. Antonio Aviña-Zubieta, Hermann L. Enkerlin, E. Soto Hernández. Dpto. De Reumatología H.E.C.M. "La Raza". IMSS, México, D.F. 02990, MEXICO.**

**RATIONALE:** CLQ has been used as second line drug in several rheumatic diseases. The earliest effect of antimalarials in rheumatic diseases is pain control. Moreover, hydrochloroquine increases the pain threshold in normal subjects (Arthritis Rheum 1995; 13: 1234-243). **Objective:** To evaluate the efficacy of CLQ in SpA. **Methods:** We conducted a 6-month open trial of patients with SpA whose disease had remained active despite treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Patients were treated with CLQ (4 mg/kg/day). The primary efficacy variable was pain (100 mm visual analogue scale). Secondary outcomes included physician's and patient's overall assessment, number of swollen joints, morning stiffness, and a validated questionnaire of functional status (Br J Rheumatol 1994; 33: 1060-1065). **Results:** Of 21 patients enrolled (17 males and 4 females). 19 (90%) completed the 6-month treatment period. Fifteen patients had ankylosing spondylitis, 5 had Reiter's syndrome, and 1 had entheropathic arthritis. The mean age was 31±12 years. The mean disease duration was 7.3±8.5 years. There were 2 drop-outs; one because of non-compliance and one due to an allergic reaction. There was a statistically significant difference in pain (65.2 mm vs. 36.7 mm, p=001). In addition, number of swollen joints (1.7 vs. 0.3, p=0.01) and functional assessment (22.2 vs. 12, p=0.001) showed improvement. Moreover, 80% decreased one category in the patient's and physician's overall assessment. **Conclusions:** This is the first study using CLQ in ankylosing spondylitis and confirms the single previous study of efficacy in Reiter's syndrome. Controlled trials are necessary to confirm these results.

**Key Words:** Cloroquine, Spondyloarthropaties, pain.

## **INTRODUCCIÓN**

**La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad clasificada dentro de las espondiloartropatías seronegativas, asociada al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27<sup>1,2</sup>. Ebringer y cols. junto con Seager y cols. fueron los primeros en publicar la evidencia específica de B27 como marcador asociado a la superficie de linfocitos con espondilitis anquilosante.**

**Los datos epidemiológicos del presente siglo sugieren que el 0.2 por ciento de los adultos caucásicos de la población general tiene espondilitis anquilosante. De los individuos que presentan HLA-B27 de la población general caucásica un 1 al 6.7 por ciento padece esta enfermedad. La incidencia del gen HLA-B27 varía según las razas, así tenemos que en la población japonesa clínicamente sana sólo el 0.5% tiene este gen, y de los pacientes japoneses tratados de espondilitis anquilosante el HLA-B27 se presentó en tan solo el 83%, valor bajo si se compara con poblaciones caucásicas, mestizas o tailandesas<sup>3</sup>.**

**Estudios por Calin, Fries, Cohen y cols. reportaron que de un grupo pequeño de donadores sanos con HLA-B27 positivo un 20 por ciento desarrolló EA de acuerdo a los criterios diagnósticos de Nueva York <sup>4-6</sup>.**

**La articulación coxo-femoral en la espondilitis anquilosante se encuentra afectada en un 31% de los pacientes, siendo bilateral en el 91%<sup>7</sup>. Funcionalmente, la combinación de una columna toracolumbar rígida y de dolor coxo-femoral severo puede ser incapacitante. En casos avanzados la suma de anquilosis en flexión de la columna vertebral y la rigidez de vértebras toracolumbares ocasiona una incapacidad física importante.**

En la patogenia de la EA se ha implicado en la hipótesis acerca de que las células T CD8 producen una respuesta inmune anómala. Sin embargo, aún se desconoce la patogenia de la EA, existiendo tres hipótesis para ésta:

- 1.- Que el HLA-B27 es simplemente un marcador genético.
- 2.- Que el HLA-B27 funciona como una estructura inusual de epitope y que como una bacteria llega a despertar una respuesta inmunológica<sup>8</sup>.
- 3.- Presentación suigeneris de antígenos, endógenos p exógenos por parte de la molécula del HLA-B27.

De alguna manera existe una interrelación entre el HLA-B27 como complejo de histocompatibilidad clase 1 actuando como un péptido sobre las células T citotóxicas, activando una reacción cruzada con respuesta de anticuerpos e iniciándose el daño a nivel particular característico de la EA<sup>9</sup>.

El diagnóstico esta basado en las características clínicas y radiológicas. Existen dentro de las espondiloartropatías cuatro subtipos principales a saber: la EA, el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica y la artritis enteropática<sup>10</sup>.

Algunas de las pruebas clínicas y que son ampliamente utilizadas para evaluar la actividad e impacto clínico de la EA incluyen la escala visual análoga al dolor (EVA), la prueba metrológica de Bath<sup>11,12</sup>. Finalmente se propusieron dos pruebas para evaluar la EA: 1) prueba de capacidad funcional de Bath<sup>13</sup> y 2) el cuestionario de gravedad de la enfermedad, de Bath<sup>14</sup>.

Radiológicamente puede observarse espondiloartritis que involucra el esqueleto axial incluyendo necesariamente inflamación o sacroilítis<sup>1</sup>.

Dentro de los exámenes de laboratorio se tiene que la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), presentan valores anormales en la EA con un rango de 34 a 64 por ciento de los pacientes. La interleucina 6 sérica se eleva por encima del rango normal en un 86 por ciento, pero, aunque podría ser útil, no se usa en forma rutinaria por su costo. Se ha encontrado que dentro de la fase activa de la enfermedad existe un incremento en la producción de IgA de manera muy importante<sup>16</sup>.

El manejo tradicional de la EA incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en prácticamente el 100% de los pacientes con buenos resultados en la mayoría de ellos. Sin embargo existe un subgrupo de pacientes en que el uso de AINEs es subóptimo o bien evolucionan hacia la cronicidad con dolor, atritits y entesitis de manera crónica. En éste subgrupo de pacientes se han utilizado lo que en reumatología se conoce como drogas modificadoras de enfermedad o inductores de remisión.

Como inductores de remisión en EA se han usado la sulfasalazina y el metotrexate, obteniéndose resultados variables y no contundentes, tanto clínicos como paraclínicos<sup>17-22</sup>.

En un estudio comparativo de sulfasalazina contra placebo la respuesta clínica favorable fue de 38.2% para sulfasalazina y de 36.1% para placebo, de estos pacientes ésta mejoría fue asociada solo en artritis periférica. La evaluación médica al respecto encontró ser del 53.4% y empeoramiento en 5.3% del grupo sulfasalazina comparado con una mejora del 55.6% y un empeoramiento en 5.3% del grupo placebo por lo que no hubo significancia estadística (P= 0.94).

Con respecto a los AINES se encontró un estudio prospectivo excelente o buen alivio del dolor sin analgésicos adicionales en un 60% de los pacientes con espondilitis anquilosante que tomaron



indometacina y en segundo lugar, con un 57% de mejoría del dolor de los que tomaron naproxen.

De lo efectos adversos se encontró que en el estudio comparativo de SSZ vs. placebo, en un 60% de los pacientes con sulfasalazina presentaron más de un efecto adverso de tipo gastrointestinal siendo en primer orden las náuseas (33.3%), vómito y constipación presentándose los primeros meses del estudio. Entre otros efectos colaterales se presentaron úlceras orales, alopecia, cefalalgia.

La cloroquina (CLQ) es un inductor de remisión ampliamente usado en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico entre otros. Inicialmente manejado como antipalúdico y posteriormente de manera accidental se empleó en pacientes con lupus eritematoso sistémico con afección mucocutánea y articular obteniéndose una mejoría importante. El efecto modulador de la inflamación de la CQ se ha explicado en base a los siguientes mecanismos<sup>23,24</sup>:

1. Se ha encontrado que el efecto inicial es de 4 a 8 semanas.
2. Disminuye la reactividad en la fase aguda de la inflamación.
3. Inhibe la interacción de macrófagos y células T, además de prevenir la reactividad de estas últimas con proteínas antigénicas.
4. Dentro de los mecanismos adicionales inhibe la DNA polimerasa e interfiere con la fosfolipasa A.
5. Afecta la presentación antigénica de células CD4 (complejo principal de histocompatibilidad clase II).

Otros efectos clínicos observados sobre todo en ensayos clínicos controlados es la modulación del dolor. Los 2 ensayos clínicos recientes del uso de antimaláricos en artritis reumatoide demuestran que el efecto más temprano de los antimálaricos es la mejoría del dolor, ocurriendo alrededor de las 4 semanas de iniciado el tratamiento para finalmente ocurrir la supresión o control de la

**sinovitis de la artritis reumatoide <sup>25-26</sup> . Finalmente en estudio por demás interesante Lipsky y cols. reportaron que el uso de antimaláricos en individuos sanos incrementa el umbral al dolor <sup>27</sup>. El mecanismo por el cual ocurre este efecto se desconoce hasta el momento.**

**La medicación con anti-inflamatorios no esteroideos por tiempo prolongado tiene efectos indeseables, siendo los más importantes la intolerancia gástrica y la enfermedad ácido-péptica, lo que hace difícil mantener esta terapéutica en pacientes con dolor de la espondilitis anquilosante. Por otra parte, la sulfasalazina es un fármaco no disponible y caro en nuestro país, lo que dificulta su uso. El uso de cloroquina a dosis de 4 mg/kg/día ha demostrado tener pocos efectos tóxicos en la mácula retiniana, por lo que su uso en el tratamiento de las espondiloartropatías parece ser prometedor.**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio abierto, a 6 meses; en los que se incluirán a 21 pacientes con espondiloartropatías, refractarios a los antiinflamatorios no esteroideos y a los que se les prescribirá cloroquina a una dosis inicial de 150 mg/día, con incremento hasta de 4 mg/kg/día. Se tiene una evaluación BASAL, al mes, a los dos, tres y sexto mes de tratamiento. Los pacientes corresponderán al servicio de la consulta externa de reumatología y de Medicina Interna del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** 1. Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de espondiloartropatía y con tiempo de evolución menor o igual a 5 años, Pacientes con edad entre 18 y 45 años, espondiloartropatía activa definida por dolor de 40 mm o más en la escala visual análoga al dolor (EVA). Pacientes sin respuesta a los AINES (indometacina, diclofenaco, aceclofenaco, naproxen etc.) a dosis terapéuticas por tiempo mayor o igual de 2 meses. **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:** Pacientes con artritis psoriásica, síndrome de Reiter o artritis u otras enfermedades que cursan con sacroiliitis como brucelosis, enfermedad de Paget o enfermedad de Bechet, pacientes que hayan recibido tratamiento a base de glucocorticoides durante el último mes, que hayan tomado inductores de remisión en los últimos cuatro meses (metotrexate, sales de oro, cloroquina, sulfasalazina, azatioprina, etc.), con antecedentes de alergia a antimaláricos y con insuficiencia renal o hepática. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Falta de apego al tratamiento definido como inasistencia a las consultas como un mínimo de 80%. Pacientes que no tomen por lo menos el 80% del número de tabletas indicadas a lo largo del estudio, Deseo de terminar el estudio, presentación de efectos secundarios importantes como:

**toxicidad retiniana caracterizada por disminución de la agudeza visual con fondo de ojo indicativo de maculopatía por CLQ. TAMAÑO DE LA MUESTRA:** En base a lo reportado en la literatura por M. Dougados y cols. en donde se espera una media de 8 mm como basal en la escala analoga visual para el dolor y el estudio abieto realizado en nuestro hospital en donde se observó una media basal de 8 mm en el dolor con una disminución de  $4 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  y con una beta de 0.80 y una alfa de 0.05 se estima un calculo de muestra de 63 pacientes por grupo. Se realizarán a los pacientes exploración física completa, aplicación de la escala visual análoga, la medición de la capacidad funcional, el número de articulaciones periféricas inflamadas y la evaluación de la gravedad de la enfermedad por parte del médico y por parte del paciente. Se llevó a cabo exámenes de laboratorio que comprendieron citología hemática completa, química sanguínea, velocidad de sedimentación por el método de Westergren y la determinación de la proteína C reactiva por prueba de látex, además de HLA-B27. Todas las evaluaciones clínicas fueron efectuadas por un solo investigador y los pacientes que presentaron dolor insoportable persistente ( $\geq 6$  semanas), fueron excluidos.

El análisis estadístico que se utilizó fue la prueba de rangos de Wilcoxon de muestras relacionadas para las variables continuas. Se utilizó el programa SPSS para Windows versión 6.0.

## RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 19 pacientes (15 hombres y 4 mujeres), quienes completaron seguimiento a 6 meses. 15 casos tuvieron espondilitis anquilosante, 5 síndrome de Reiter y 1 artritis enteropática (ver tabla 1). Se excluyeron a 2 pacientes, uno por reacción alérgica y otro por falta de apego al tratamiento. A todos los pacientes se les administró una dosis media de cloroquina de  $184 \pm 38$  mg/día. La edad media fue de  $31 \pm 12$  años. El tiempo de evolución para 1-3 años representó el 73.7%, mientras que para 4-7 años fue de 10.6% (ver tabla 1). El número de criterios para EA fue de 52.6% para dos criterios, el tipo de EASN representó el 15.8% para el tipo axial y el HLA-B27 fue positivo en el 73.7% de los pacientes. El tipo de sacroiliitis encontrado fue mayor en el bilateral siendo de 89.5% y la severidad de la enfermedad fue también mayor en el grado moderado siendo del 73.7% (ver tabla 1).

La variable primaria a evaluar fue el dolor (EVA) siendo mayor o igual a 40 mm, y colocando a las variables secundarias de interés a la artritis periférica, la capacidad funcional, la evaluación global del médico (EGM) y la evaluación global del paciente (EGP).

En la EVA existieron cambios favorables y con una significancia estadística de  $p = 0.007$  en el que de  $65.2 \pm 14.8$  descendió a  $36.7 \pm 31.8$  mm. Con respecto a las otras variables, hubo mejoría sin alcanzar significancia estadística en artritis periférica ( $1.7 \pm 2.8$  vs.  $0.3 \pm 0.7$ ,  $p=0.0072$ ). Sí hubo mejoría significativa en capacidad funcional ( $22.2 \pm 9.4$  vs.  $12.0 \pm 11.4$ ,  $p=0.001$ ). En evaluación global médica ( $2.3 \pm 0.4$  vs.  $1.8 \pm 0.7$ ,  $p=0.01$ ), en 7 pacientes siendo el 37% tuvieron una disminución de la categoría por lo menos en la escala de moderado; en

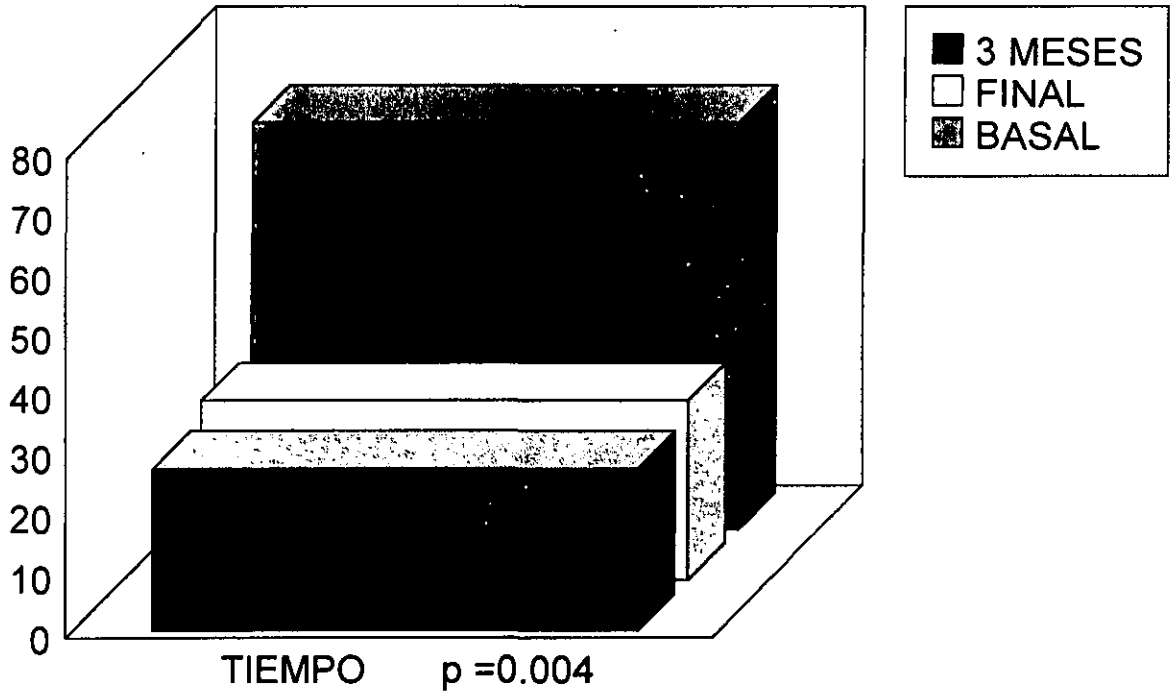
**tanto en la evaluación global del paciente ( $2.2 \pm 0.4$  vs.  $1.7 \pm 0.7$ ,  $p=0.01$ ) en 7 representando 37% también hubo disminución e categoría por lo menos en escala moderada.**

**TABLA 1**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

	Var	Frec	%	Var	Frec	%	Var	Frec	%
<b>SEXO</b>	<b>F</b>	<b>4</b>	<b>21.1</b>	<b>M</b>	<b>15</b>	<b>78.9</b>	-	-	-
<b>HLA-B27</b>	<b>+</b>	<b>14</b>	<b>73.7</b>	-	<b>5</b>	<b>26.3</b>	-	-	-
<b>EVOLUCION DE LA ENF.</b>	<b>1-3 años</b>	<b>14</b>	<b>73.7</b>	<b>4-7 años</b>	<b>2</b>	<b>10.6</b>	<b>8 años o mas</b>	<b>3</b>	<b>15.8</b>
<b>CRITERIOS</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>52.6</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>26.3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>21.0</b>
<b>TIPO EASN</b>	<b>axial</b>	<b>3</b>	<b>15.8</b>	<b>perif</b>	<b>1</b>	<b>5.3</b>	<b>ambas</b>	<b>12</b>	<b>63.2</b>
<b>TIPO SACROIL</b>	<b>unilateral</b>	<b>2</b>	<b>10.5</b>	<b>bilateral</b>	<b>19</b>	<b>89.5</b>	-	-	-
<b>SEVERIDAD</b>	<b>moder</b>	<b>14</b>	<b>73.7</b>	<b>grave</b>	<b>5</b>	<b>26.3</b>	-	-	-
<b>ENF. ASOC</b>	<b>ning</b>	<b>12</b>	<b>63.2</b>	<b>Reiter</b>	<b>2</b>	<b>10.5</b>	<b>Uveitis</b>	<b>2</b>	<b>10.5</b>

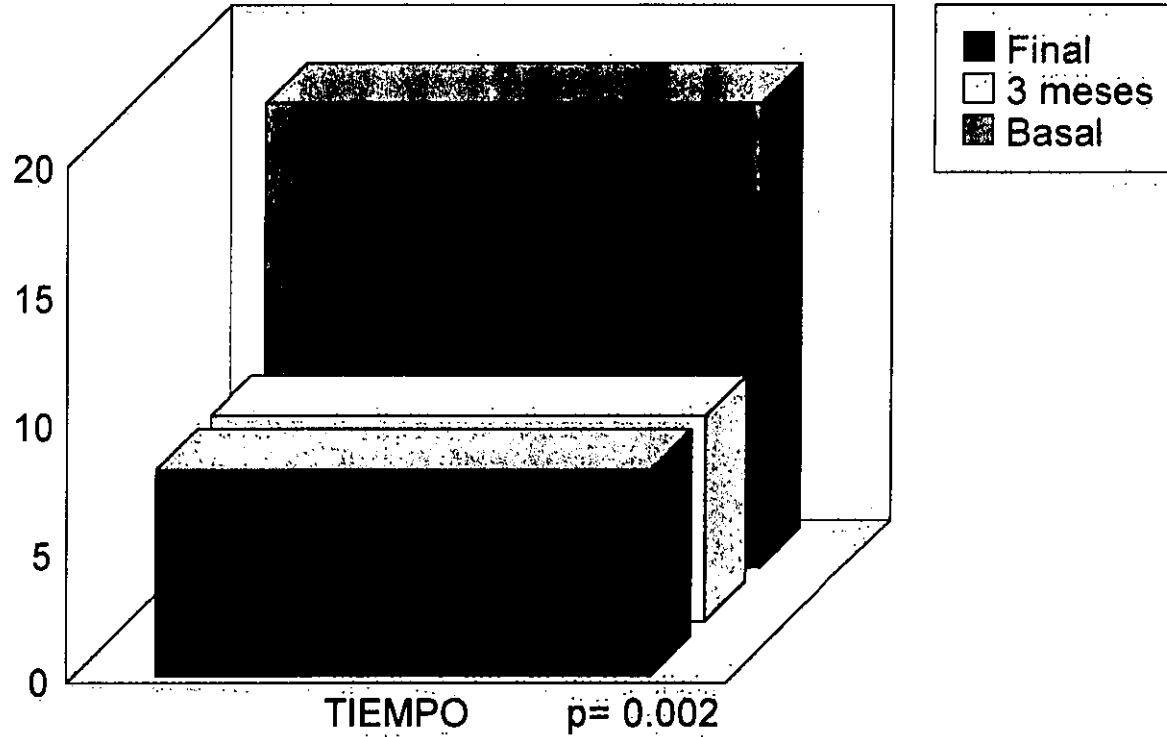
### CLQ EN EASN DOLOR (EVA)

mm

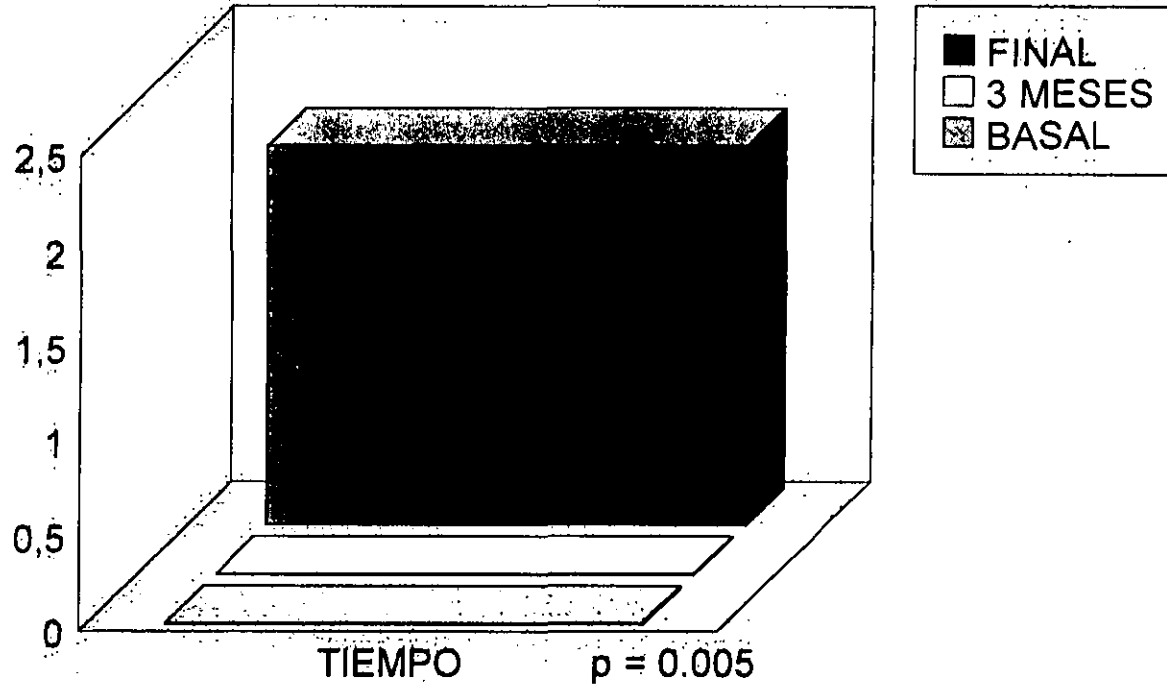




## CLQ EN EASN CAPACIDAD FUNCIONAL



**CLQ EN EASN**  
**Artritis periférica n=11**



## **DISCUSIÓN**

**En este protocolo de investigación se encontró que el dolor medido por la escala visual análoga (EVA) en el primero, tercero y sexto mes hubo una mejoría significativa que llegó a ser hasta de 36.7±31.8 mm. Con respecto a las otras variables como la artritis periférica, la capacidad funcional, la evaluación global médica y a la evaluación global del paciente, también hubo significancia hacia la mejoría.**

**En relación a lo reportado en la literatura actual, no hay nada relacionado con cloroquina en el manejo del dolor de las EASN, solamente se refiere un efecto benéfico en el manejo de lupus eritematoso sistémico (LES) y de la artritis reumatoide (AR). Consideramos necesario ampliar esta investigación en una investigación futura en donde se compare cloroquina contra placebo en estudio doble ciego en el tratamiento específicamente de la espondilitis anquilosante.**

## **CONCLUSIONES**

**De acuerdo a la mejoría en los parámetros evaluados en este estudio, la cloroquina parece ser eficaz para el tratamiento de las EASN.**

**La cloroquina es efectiva en el manejo del dolor en las EASN.**

**La cloroquina también es efectiva para el control de la artritis periféricas de las EASN.**

**La cloroquina es un medicamento bien tolerado y puede ser utilizado como alternativa en aquellos pacientes con falta de respuesta a los AINES en un plazo de 30 días.**

**Por otro lado, la toxicidad de la cloroquina fue baja (maculopatía retiniana).**

**Es necesario realizar estudios controlados doble ciego para confirmar estos hallazgos preliminares.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Benjamín R. Parham P.: HLA-B27 and Disease, a consequence of antigen presentation? Rheumatic Disease Clinics of North America, 1992, 18 (11): 11-21.**
2. **Asim Khan M: An overview of Clinical Spectrum and Heterogeneity of Spondyloarthropathies. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1992, 18 (1): 1-9.**
3. **Yamaguchi A., Ogawa A., Tsuchiya N., et. al.: HLA-B27 Subtypes in Japanese with Seronegative Spondyloarthropathies and Healthy Controls. J Rheumatol, 1996, 23(7): 1189-1193.**
4. **Wallace DJ.: The history of the antimalarials. Lupus, 1996, 5(suppli 1): 52,-53.ç**
5. **Van Der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A.,.: Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Rheumatism, 1984, 27(4): 361-368.**
6. **Dougados M., Gueguen A., Nakache J. P., et. al.: Evaluation of a Functional Index and an Articular Spondylitis. J. Rheum., 1988, 15(2): 302-307.**
7. **Segal A. H., Anatomic Predilection of the Spondyloarthropathies. A case of Nerves?. J. Rheumatol, 1996, 23(3): 491-493.**
8. **Braun J., Bollow M., Neure L., et. al.: Use of Inmunohistologic in situ Hybridization Techniques in the Examination of Sacroiliac joint Biopsy Specimens from Patients with Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Rheumatism, 1995, 38(4): 499-505.**

9. **Kuipers JG., Raybourne RB., Williams KM., et. al.: Specificities of Human Tap Alieles for HLA-B27 Binding Peptides. Arthrities and Rheumatism, 1996, 39(11): 1892-1895.**
10. **Bañares AA., Jover JA., Gutiérrez BF.: Bowel inflammation in Anterior Uveitis and Spondyloarthropathy, J. Rheumatol, 1995, 22(6): 1112-1117.**
11. **Jenkinson TR., Mallorie PA., Whitelock H. C., et. al.: Defining Spinal Mobility in Ankylosing Spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. Journal Rheumatol, 1994, 21(9): 1694-1698.**
12. **Doffman D.; Ankylosing Spondylitis: Defininig Disease Status and the Relationship Between Radiology, Metrology, Disease Activity, Function and Outcome. J. Rheumatol, 1995, 22(4): 740-744.**
13. **Calin A., Garret S., Whitelock H., et. al.: A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. Journal Rheumatol, 1994, 21(12): 2281-2285.**
14. **Garret S., Jenkinson T., Kennedy LG., et. al.: A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. Journal Rheumatol, 1996, 21(12): 2286-2291.**
15. **Jonsson SW., Rantapaa S., Nordmark L., Ranby M.: Mobilization of Fibrinolytic Enzymes in Synovial Fluid and Plasma of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthropathy and their Relation to Radiological Destruction. J. Rheumatol, 1996, 23(10): 1704-1709.**

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

16. **Feltelius N., Hvatum M., Brandtzaeg P.: Increase of Juncal Secretory IyA and IyM in Ankylosing Spondylitis: Normalization after Treatment with Sulfasalazine. J. Rheumatol, 1994, 21(11): 2076-2081.**
17. **Ciegg D., Reda DJ., Weisman MH., et. al.: Comparison of Sulfasalazine and Placebo in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Rheumatism, 1996, 39(12): 2004-2012.**
18. **Taggart A., Gardiner P., McEvoy F., et. al.: Which is the Active moiety of Sulfasalazine in Ankylosing Spondylitis? Arthritis and Rheumatism, 1996, 39(8): 1400-1405.**
19. **Dougados M., Van Der Linden S., Leirisalo-Reppo M., et. al.: Sulfasalazine in the Treatment of Spondyloarthropathy, 1995, 38(5): 618-627.**
20. **Laasila K., Leirisalo-Reppo M.; Side Effects of Sulfasalazine in Patients with Rheumatic Diseases of Inflammatory Bowel Disease, Scand J. Rheumatol, 1994, 23: 338-40.**
21. **Bosi Ferraz M., Tugwell P., Goldsmith CH., et. al.: Meta-Analysis of Sulfasalazine in Ankylosing Spondylitis. J. Rheumatol, 1990, 17(11): 1482-1486.**
22. **O'Dell JR., Haire CE., Erikson N., et. al.: Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate alone, sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N. Eng. J. Med., 1996, 334(20): 1287-1291.**
23. **Joachim S., Jürgen B.: Pathogenesis of Spondyloarthropathics. Arthritis Rheum., 1995, 38(11): 1547-1554.**

24. **Fox R.: Antimalarial drugs: Possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development, 1996, 5(1): s4-s10.**
25. **Clark P Casa E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, Orozco JA. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. Ann Int Med 1993;119:1067-1071.**
26. **Esdaile JM, and HERA study group. A randomized controlled trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: The HERA study group. Am J med 1995;98:156-168.**