



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

***"UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON CLOROQUINA EN LA
VASODILATACION ENDOTELIAL MEDIADA POR FLUJO EN
PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO"***

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dr. Jorge Alberto Barrios González

ASESOR DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dra. Gabriela Medina García

Dr. Erick Calderón Aranda



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

-
DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud

U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

-
DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)

Jefe de Servicio de Medicina Interna U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr.

Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

-
DR. JORGE ALBERTO BARRIOS GONZÁLEZ

Médico Residente de Cuarto Año en la Especialidad de Medicina Interna

U. M. A. E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Núm. de Registro R-2015-3501-120

III. INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. Carátula	1
II. Hoja de autorización de tesis	2
III. Índice	3
IV. Resumen	4
V. Introducción	6
VI. Material y métodos	13
VII. Resultados	18
VIII. Discusión	30
IX. Conclusiones	37
X. Bibliografía	38
XI. Anexos	41
XII. Consentimiento informado	46

IV. RESUMEN

Antecedentes: El síndrome anticuerpos antifosfolípido es un estado proinflamatorio, procoagulante, que además presenta disfunción endotelial asociado al daño ocasionado por citosinas inflamatorias, ante esto es necesario medir la disfunción endotelial y el impacto de los efectos pleiotrópicos de la cloroquina sobre el endotelio.

Objetivo: Evaluar la utilidad del tratamiento con cloroquina sobre la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, comparativo, abierto, en el Centro Médico La Raza, durante el periodo noviembre 2015 a febrero 2017, formándose dos grupos, experimental (administró cloroquina) y control, sometidos a medición de vasodilatación mediada por flujo y pruebas séricas.

Resultados: Fueron 22 pacientes, 14 en el grupo experimental y 8 en grupo control, 20 mujeres (90.9%) y 2 hombres (9.1%), con IMC 29.2 y 30.5 kg/m² (p 0.039) para grupo control y experimental respectivamente, con comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y obesidad predominando en el grupo experimental. Se efectuó prueba de vasodilatación mediada por flujo con nitroglicerina e isquemia, encontrándose diferencia no significativa entre ambos grupos, tras dos mediciones, con una media 2.94 ±16 y 1.11 ±12 (p 0.843) para el grupo experimental y control respectivamente. Con diferencia no significativa en pruebas séricas para colesterol, glucosa y PCR.

Conclusiones: No hubo diferencia significativa en la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con SAAF tras ingesta de cloroquina. La determinación de colesterol, glucosa y PCR mejoró en el grupo experimental, sin significancia estadística.

Palabras clave: disfunción endotelial, síndrome anticuerpo antifosfolípido, cloroquina.

ABSTRACT

BACKGROUND: Antiphospholipid antibodies syndrome is a proinflammatory, procoagulant state, which also has endothelial dysfunction associated with inflammatory cytokine damage, before this it is necessary to measure the endothelial dysfunction and the impact of the pleiotropic effects of chloroquine on the endothelium.

Objective: To evaluate the usefulness of chloroquine treatment over flow-mediated vasodilation in patients with primary antiphospholipid syndrome.

Material and methods: A prospective, comparative, open-label clinical trial was conducted at La Raza Medical Center during the period November 2015 to February 2017, with two groups, experimental (administered chloroquine) and control, subjected to measurement of mediated vasodilation By flow and serum tests.

Results: Twenty-two patients (9.1%), BMI 29.2 and 30.5 kg / m² (p <0.039) were included in the experimental group and 8 in the control group, respectively, With comorbidities such as diabetes, arterial hypertension and obesity predominating in the experimental group. A flow-mediated vasodilation test with nitroglycerin and ischemia was performed, with no significant difference between the two groups, after two measurements, with a mean of 2.94 ± 16 and 1.11 ± 12 (p 0.843) for the experimental and control groups, respectively. With no significant difference in serum tests for cholesterol, glucose and CRP.

Conclusions: There was no significant difference in flow-mediated vasodilation in patients with antiphospholipid antibodies syndrome following chloroquine ingestion. The determination of cholesterol, glucose and CRP improved in the experimental group, without statistical significance.

Key words: endothelial dysfunction, antiphospholipid antibody syndrome, chloroquine.

V. INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) es un trastorno de hipercoagulabilidad autoinmune sistémico que puede afectar tanto a circulación venosa como arterial, presencia de pérdidas fetales y pruebas de laboratorio para anticuerpos antifosfolípidos (AAF) [1, 2, 5]. Es una de las trombofilias adquiridas más frecuentes, especialmente en adultos jóvenes [1]. Las venas profundas de miembros inferiores y la circulación arterial cerebral son los sitios más comunes de trombosis venosa y arterial respectivamente [2]. SAAF puede ser primario cuando no está asociado a una enfermedad autoinmune, o asociado a otra enfermedad de índole autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico (LES) por mencionar una de las más frecuentes [3].

Dado que los pacientes con SAAF son en su mayoría jóvenes, la prevención efectiva de la trombosis tiene grandes implicaciones pronósticas [1]. Existe una serie de características clínicas menos comunes pero todavía importantes, que pueden presentarse; estos incluyen trombocitopenia, epilepsia, migraña, livedo reticularis, anemia hemolítica, enfermedad de las válvulas del corazón y la enfermedad arterial coronaria [4-5].

Para clasificar a un paciente con SAAF, debe al menos cumplir un criterio clínico y un criterio de laboratorio, de acuerdo con los Criterios de Clasificación de Sídney del 2006. (ANEXO 1). Un resultado positivo persistente durante una prueba en al menos dos ocasiones separadas por al menos 12 semanas, es suficiente para cumplir con el criterio de laboratorio [1,5].

La patogenia de la trombosis es multifactorial, según lo revelado por muchos estudios observacionales en los que la presencia de un factor de riesgo vascular

concomitante, como por ejemplo la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la terapia con estrógenos, se describe en el momento del evento [1]. Dentro de la patogenia se ha evidenciado una cascada de eventos iniciados por la activación de las células endoteliales, monocitos y plaquetas. La activación directa de las células endoteliales y monocitos conduce a la producción de moléculas de adhesión y de manera crucial, la regulación positiva de la producción de factor tisular. Las plaquetas activadas regulan al alza su expresión y producción de tromboxano A₂ y glucoproteína IIb-IIIa [5]. La activación de células endoteliales por la unión de los AAF, a través de la β 2- glucoproteína I, interaccionan con las LDL (lipoproteínas de baja densidad) oxidadas induciendo un fenotipo proadhesivo y proinflamatorio el cual está mediado por moléculas de adhesión. A través de estas vías se altera la función del endotelio en el SAAF y una de sus manifestaciones es la disminución en la síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico [16-17].

Una mayor incidencia de eventos vasculares, que no está completamente explicada por factores de riesgo vascular tradicionales, se observa en pacientes con LES. Los fenotipos inflamatorios de las enfermedades autoinmunes sistémicas son capaces de inducir perturbación del endotelio e iniciar la acción de AAF, independientemente de la enfermedad subyacente [1].

El SAAF es un factor de alto riesgo sustancial para la recurrencia de trombosis; estudios prospectivos han reportado una incidencia de trombosis recurrente de 3 - 24% por año [4].

La hidroxiclороquina (HCQ) es un medicamento contra la malaria ampliamente utilizado en la artritis reumatoide (AR) y el LES por sus efectos inmunosupresores.

Las propiedades inmunomoduladoras de HCQ están relacionados con varios mecanismos tales como la reducción de la proteólisis y presentación de antígeno, disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1, IL-6, CD8 soluble, y los receptores solubles de IL-2, la inhibición de receptores de células T (TCR), la interacción con los receptores tipo Toll, y la inhibición de la señalización celular dependiente de calcio [3]. La cloroquina, antimalárico similar a la HCQ, prácticamente comparte la misma estructura, únicamente cambia un grupo hidroxilo, por lo tanto los efectos en ambos son los mismos. [20]. En los pacientes con SAAF primario se han documentado alteraciones en el endotelio y una predisposición para la aterosclerosis objetivado como el engrosamiento de la íntima media de la carótida demostrado mediante ultrasonido doppler [19].

El endotelio, la barrera que existe entre la sangre circulante de la pared vascular, es una glándula parácrina y endocrina que participa en la homeostasis vascular mediante la secreción y liberación de diversas sustancias vasoactivas y moléculas de adhesión. Una de las sustancias fuertemente implicadas, es el óxido nítrico, un potente vasodilatador, el cual inhibe tanto la agregación plaquetaria como la activación de las moléculas de adhesión además de frenar el crecimiento de las células musculares lisas vasculares [5].

El término disfunción endotelial se utiliza ampliamente para describir cualquier forma de actividad anormal del endotelio; caracterizado por un deterioro de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) secundario a dos probables causas:

1. Reducción de la producción de NO por la NO-sintasa endotelial (eNOS).
2. Aumento de la degradación del NO por las especies moleculares de oxígeno reactivo.

3. Ambos mecanismos.

En condiciones normales, el NO difunde a las células del músculo liso vascular y activa la guanilato ciclasa, esto da lugar a una vasodilatación mediada por guanosina monofosfato cíclico. Existen otras moléculas como la bradicinina, adenosina, el factor de crecimiento endotelial vascular y la serotonina que pueden activar la eNOS.

En el proceso aterosclerótico, principalmente en sus fases iniciales, la función que desempeña el endotelio permite mantenerse en parte por una regulación de aumento compensatorio de la prostaciclina o los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF). Existen otros factores que son independientes al NO, sin embargo desempeñan papeles con el fin de mantener un tono vasodilatador.

En la aterosclerosis y en la enfermedad cardiovascular, así como en enfermedades infecciosas o inflamatorias, se han documentado disfunción endotelial, relacionándose también con la presencia de factores de riesgo cardiovascular convencionales, como hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, edad y obesidad. Siendo el SAAF una enfermedad que conlleva un estado inflamatorio además de una progresión acelerada de aterosclerosis, la disfunción endotelial se presenta en estos pacientes contribuyendo a un ambiente protrombótico independiente a la fisiopatología de los anticuerpos presentes en pacientes con SAAF.

A consecuencia de la disfunción endotelial, se produce toda una gama de episodios moleculares proateroscleróticos, como el aumento de la permeabilidad a los lípidos y el fomento de entornos oxidativos e inflamatorios en el interior de las placas

ateromatosas, favoreciendo la ruptura de la placa y los episodios protrombóticos, como se observa en el síndrome coronario agudo. La disfunción endotelial es de valor pronóstico en la medida de la circulación, y que en síndrome antifosfolípido y resto de factores de riesgo intervienen como parte de trombosis presentada en estos pacientes.

En la actualidad, uno de los métodos para valorar en forma indirecta la disfunción endotelial es a través de la vasodilatación mediada por flujo, - la traducción clínico - patológica de la disfunción endotelial - método más comúnmente utilizado principalmente por su sensibilidad y su carácter no invasivo. Dicha prueba, consiste en producir isquemia mediante un manguito neumático, éste colocado en antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía e insuflando a una presión suprasistólica durante 5 minutos. Al desinflar el manguito, el aumento del flujo da lugar a una fuerza tangencial, que activa la sintetasa de óxido nítrico para que libere NO a través de la vía de la L- arginina. Este NO difunde a las células del músculo liso causando relajación conduciendo a vasodilatación. Se basa en la liberación endotelial de NO y otros factores relajantes derivados de endotelio, en respuesta a un aumento de la fuerza interna del vaso como mecanismo compensador posterior a la isquemia inducida. La evaluación de la función endotelial puede ser útil para facilitar la estratificación del riesgo de los pacientes en prevención primaria y secundaria, valorar las respuestas vasculares a tratamientos específicos y la monitorización longitudinal de los pacientes. El uso de HCQ y cloroquina (CQ) son fármacos descritos como de uso seguro con baja tasa de efectos adversos. Algunos estudios sugieren que la cloroquina e HCQ podrían ser potencialmente antitrombóticos. Por lo tanto, estos fármacos podrían ejercer algunos de los efectos

antes mencionados a través de varios mecanismos principalmente los que implican la adhesión de plaquetas, agregación intravascular de glóbulos rojos (GR), las interacciones entre las plaquetas y factores de coagulación y la unión de anticuerpos antifosfolípido a superficies de fosfolípidos. Por otra parte, HCQ reduce los factores de riesgo cardiovascular. HCQ disminuye colesterol LDL y VDRL y aumenta los niveles de colesterol HDL, y podría reducir la aterosclerosis subclínica. Hoy en día la dosis empleada para HCQ es de 4-6 mg/kg/día, mientras que para cloroquina 3.5-4 mg/kg/día. HCQ y CQ pueden utilizarse durante el embarazo [3]. Se describe que los efectos clínicos de dichos fármacos lleva de 3 a 6 meses [20].

HCQ y CQ pueden reducir la agregación plaquetaria inducida por colágeno. HCQ también puede reducir la agregación plaquetaria inducida por ADP y/o ristocetina [3]. Este efecto parece estar relacionado con la inhibición de la activación de la fosfolipasa A2 [3]. HCQ es responsable de la reducción de la unión de los complejos de IgG- β 2GP1 y AAF a las superficies de fosfolípidos. Estos complejos son responsables de los efectos patógenos del AAF incluyendo el efecto trombótico [3]. Una hipótesis para explicar el efecto promotor de anticuerpos AAF sobre la trombosis y la aterosclerosis es su capacidad para inducir la disfunción endotelial. De hecho, varios estudios mostraron que los anticuerpos AAF, tales como anti- β 2GPI, interactuaron in vitro con células endoteliales, induciendo la activación de células y un fenotipo proinflamatorio / coagulante [18]. Dichos mecanismos influyen directa o indirectamente en la función endotelial, por lo que se infiere que con el uso de dichos fármacos contribuimos a disminuir la disfunción a dicho nivel traducido clínicamente con aumento en la vasodilatación mediada por flujo. Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos que confirmen la eficacia de los medicamentos

antimaláricos sobre la función endotelial en pacientes con síndrome antifosfolípido,
por lo que surge este estudio.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

SEDE DEL ESTUDIO:

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza con pacientes procedentes de la consulta externa en los servicios de Reumatología y Medicina Interna.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- A) Diseño del estudio: Ensayo clínico
- B) Por el control de maniobra experimental por el investigador:
 - a. Experimental
- C) Por la captación de la información: Prospectivo
- D) Por la presencia de un grupo control: Comparativo
- E) Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Abierto.

GRUPO DE ESTUDIO:

El estudio se realizó con dos grupos, uno control y otro experimental, los cuales se formaron de acuerdo a números aleatorios, de esta forma el grupo experimental tomó cloroquina por 6 meses, mientras que el grupo control únicamente se sometió a las mediciones a realizar.

El estudio fue diseñado y enfocado a disminuir factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido, y evaluar la disfunción endotelial, por lo que no se modificó tratamiento establecido, antes bien se agregó al tratamiento de base cloroquina a una dosis de 150 mg cada 24 hrs por 6 meses para el grupo experimental. Para esto, previo al inicio del fármaco y una vez aceptando participar firmando el consentimiento informado se realizó una medición basal a ambos grupos; posteriormente al grupo experimental se le inició cloroquina

por 6 meses realizándose una segunda medición, tanto al grupo con medicamento como al grupo control comparándose dichas mediciones. Se llevó a 6 meses, tiempo en el que se reporta que el medicamento tiene un efecto pleno; dentro de las mediciones realizadas fueron proteína C reactiva y perfil de lípidos.

La disfunción endotelial fue evaluada usando ecocardiografía Doppler de la arterial braquial midiendo vasodilatación mediada por flujo. Finalmente se midió la vasodilatación mediada por flujo como aquel porcentaje de cambio de diámetro de la arteria braquial entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro; por lo que se compararon datos basales con los obtenidos después del tiempo establecido para ambos grupos. La arterial braquial derecha fue explorada.

Evaluación de los efectos adversos.

Se les dio seguimiento con el fin de identificar eventos adversos que llegaran a presentar por el uso del medicamento. En los casos reportados con evento adverso no les fue suspendido el medicamento.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico establecido de síndrome antifosfolípido de acuerdo a criterios de Sídney. (Anexo 1)
- Sexo femenino o masculino.
- Edad mayor de 16 años a 60 años.
- Pacientes afiliados a IMSS valorados en consulta externa de Medicina Interna y Reumatología.
- Aquellos que firmaron por escrito consentimiento informado

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes que suspendieron el tratamiento
- Pérdida del seguimiento mayor al 20%
- Retiro del consentimiento informado

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Presencia de neoplasia.
- Síndrome antifosfolípido asociado a otras enfermedades reumatológicas.
- Antecedente de hipersensibilidad o efecto adverso a la cloroquina previamente.
- Antecedente de traumatismo o causa que condicione postración.
- Uso de dipiridamol, prostaciclina, pentoxifilina.
- Alergia a nitroglicerina
- Hipotensión arterial sintomática
- Evento trombótico durante los tres meses previos a la inclusión del estudio.
- Mujeres embarazadas
- SAAF catastrófico 6 meses previos a la inclusión del estudio.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Fase 1: En el estudio se incluyeron pacientes con previa autorización del consentimiento informado por escrito, procedentes de la consulta externa de los servicios de Reumatología y Medicina Interna; fueron elegidos sin importar sexo, mayores de 16 años con diagnóstico de SAAF que cumplan con los criterios de selección.

Fase 2: Se citó al Laboratorio con ayuno de 12 horas para toma de muestra sanguínea para determinación de perfil de lípidos: colesterol total (CT), triglicéridos,

glucosa, proteína C reactiva (PCR), toma de presión arterial. Los niveles de lípidos se realizaron basal y posteriormente al 6to mes de haber iniciado el tratamiento con cloroquina.

Fase 3: El paciente acudió al departamento de Registros Gráficos a Ecocardiografía con ayuno de 8 hrs para la determinación de la vasodilatación mediada por flujo la cual fue realizada por cardiólogo ecocardiografista quien realizó la prueba que consistió en:

La arterial braquial derecha fue explorada de acuerdo a la siguiente metodología: 1) Los pacientes se mantuvieron en posición decúbito por lo menos 10 minutos previo a la realización de la prueba. 2) Se eligió el brazo dominante. 3) La imagen de la arteria braquial fue obtenida justo por debajo de la fosa antecubital en un plano longitudinal. 4) Una medición basal del diámetro de la arteria braquial. 5) Después de la fase de oclusión, en la cual se insufló un manguito de esfigmomanómetro con una presión aproximadamente 50 mmHg por encima de la presión sistólica, se mantuvo por 5 minutos. 6) Después de este tiempo, el manguito de esfigmomanómetro se desinfló, resultando una hiperemia reactiva. Se realizó una imagen longitudinal de la arteria 60 segundos después del desinflado 7) El porcentaje de cambio entre el diámetro final de la arteria braquial y la basal fue denominado como vasodilatación mediada por flujo o vasodilatación dependiente de endotelio. 8) Cinco minutos después, cuando la arteria recobró su condición basal, se administró 0.4 mg de nitroglicerina sublingual y 5 minutos después se observó la nueva vasodilatación. 9) El porcentaje de cambio entre el diámetro después de la administración de nitroglicerina y la basal fue denominado como vasodilatación independiente de endotelio o dependiente de nitroglicerina. Los

valores para denominar vasodilatación mediada por flujo fueron definidos como mayor o igual a 10%. La vasodilatación mediada por flujo se realizó en forma basal y a los 6 meses de tratamiento.

ANALISIS DE DATOS

Se empleó Microsoft Office 2010 para la captura de información y el análisis estadístico se realizará con el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows en español. Para el análisis descriptivo de los datos se empleó la media, mediana, desviación estándar.

Las pruebas estadísticas que se realizó fue t de student. El valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significado.

VII. RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto, en 22 pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, quienes pertenecen a la clínica de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, valorados en los servicios de Medicina Interna y Reumatología de la unidad. Con las siguientes características demográficas:

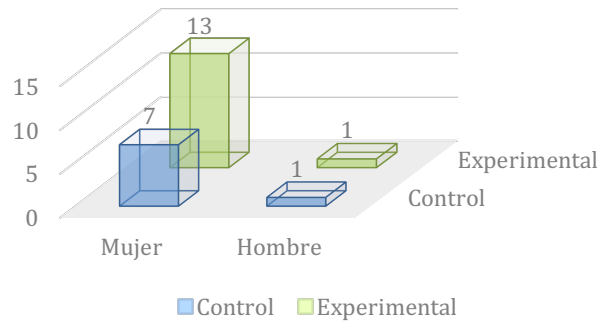
Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípido primario N=22

	Grupo control n= 8 (%)	Grupo experimental n=14 (%)	p
<i>Edad (años)</i>	53.7 (\pm 16.2)	50.5 (\pm 9.7)	0.126
<i>Mujer</i>	7 (87.5)	13 (92.8)	
<i>Hombre</i>	1 (12.5)	1 (7.2)	
<i>Tiempo de evolución (promedio +/-DS)</i>	11.2 (\pm 6.1)	14.4 (\pm 6.9)	0.532
<i>No. De eventos trombóticos</i>	2.63 (\pm 1.92)	3.43 (\pm 4.25)	0.379
<i>Eventos arteriales</i>	0.25 (\pm 0.46)	0.79 (\pm 0.89)	0.166
<i>Eventos venosos</i>	2.38 (\pm 1.76)	2.64 (\pm 4.27)	0.314
<i>Peso (Kg)</i>	74 (\pm 9.5)	75.7 (\pm 14.8)	0.130
<i>Talla (cm)</i>	158 (\pm 10)	157 (\pm 7)	0.675
<i>IMC (kg/m²)</i>	29.2 (\pm 2.11)	30.5 (\pm 5.49)	0.039
<i>Sobrepeso</i>	6 (75)	6 (42)	
<i>Obesidad</i>	0	5 (35)	NA
<i>Hipertensión arterial</i>	2 (25)	5 (35)	
<i>Hipotiroidismo</i>	2 (25)	3 (21)	
<i>Diabetes mellitus</i>	0	2 (14)	NA
<i>Arritmia</i>	0	2 (14)	NA
<i>Fibromialgia</i>	0	1 (7)	NA
<i>Migraña</i>	0	1 (7)	NA

En la tabla 1 se agrupan las características demográficas de los 22 pacientes, 8 pertenecieron al grupo control mientras que 14 al grupo experimental; el promedio de edad del grupo control fue de 53.7 ± 16.2 años, mientras que en el grupo experimental fue 50.5 ± 9.7 años, con una significancia estadística 0.126, de los participantes en el grupo control 7 fueron mujeres, es decir, el 87.5% y solo un

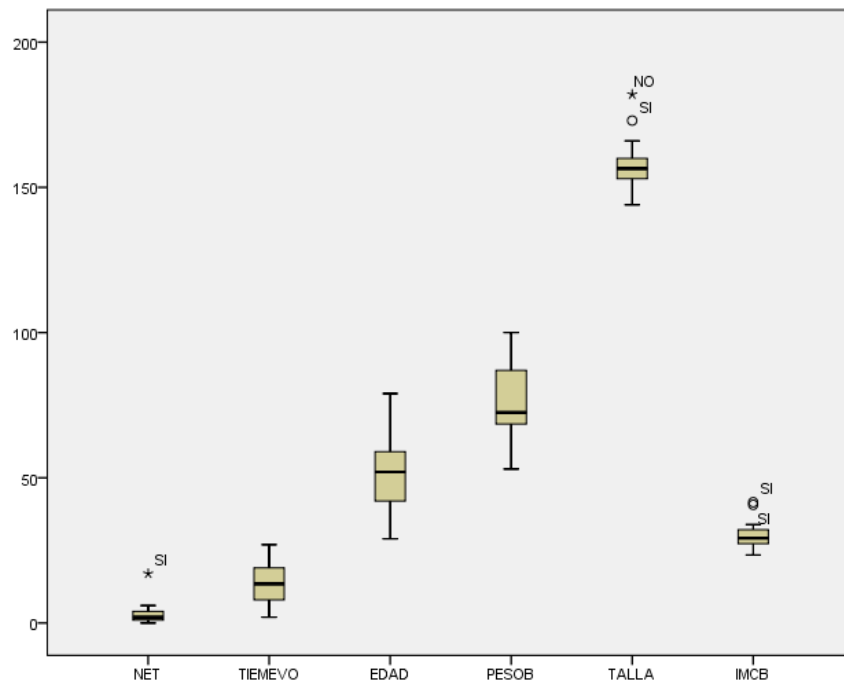
hombre representando el 12.5%, en el grupo experimental 13 fueron mujeres, 92.8% y solo un hombre, 7.2%. El tiempo de evolución presentó como media 11.2 ± 6.1 años, es decir, el 95% se encontró entre el rango de tiempo 5.1 a 17.3 años para el grupo control, mientras que 14.4 ± 6.9 años en el grupo experimental, por lo que 95% de los pacientes se presentó dentro del rango de 7.5 a 21.3 años. La media del número de eventos trombóticos en el grupo experimental fue 3.43 ± 4.25 , y en el grupo control 2.63 ± 1.92 casos; los eventos venosos y arteriales se presentaron 2.64 y 0.79 casos respectivamente en el grupo experimental, mientras que en el grupo control 2.38 y 0.25 respectivamente en el grupo control, presentando una p 0.314 y 0.166 para cada grupo. La media del peso fue 74 ± 9.5 kg, por lo que 2 desviaciones estándar representan 64.5 a 83.5 kg, rango en el que se encontró el grupo control, mientras que los que recibieron tratamiento fue 75.7 ± 14.8 kg, con una significancia estadística 0.130; la talla promedio de los grupos sin y con tratamiento fue 158 ± 10 cm y 157 ± 7 cm respectivamente, muy similares para ambos grupos y p 0.675. Se menciona diferencia estadística en cuanto al IMC presentándose una media en el grupo control de 29.2 ± 2.11 kg/m², mientras que en el grupo que recibió tratamiento el promedio de IMC fue a partir de 30.5 ± 5.49 kg/m². Prácticamente las comorbilidades en los pacientes se presentaron en el grupo experimental, las principales fueron hipertensión arterial e hipotiroidismo, en el 25 y 35% para hipertensión y en 25% y 21% para el hipotiroidismo respectivamente, y diabetes mellitus solo en el grupo experimental, 2 casos representando el 14%.

Frecuencia por género



Gráfica 1. Distribución por género

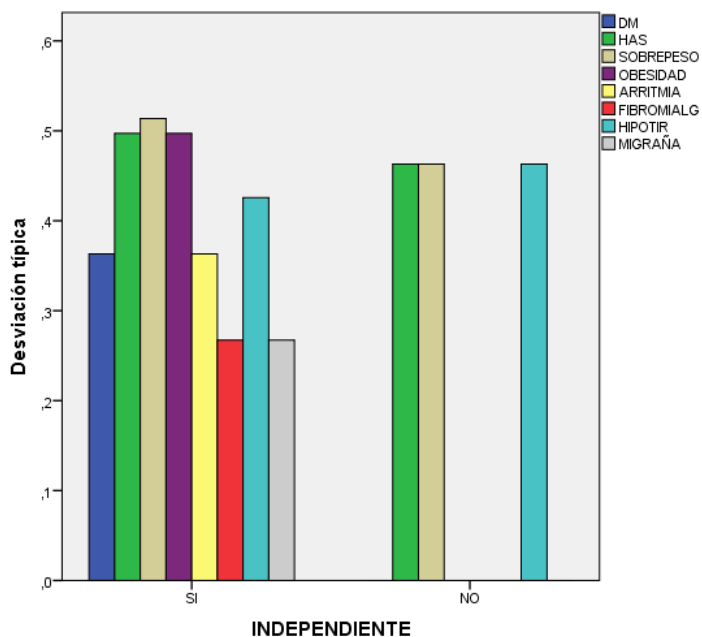
La gráfica 1 muestra la proporción hombre- mujer en el que se evidencia un caso en cada grupo ocupado por hombre, el resto mujeres completando una serie de casos de 22, repartidos en dos grupos, control (8) y experimental (14).



Gráfica 2. Distribución de variables demográficas

En la gráfica 2 se reporta la prevalencia de las características demográficas, observamos los rangos o cuartiles en que se presentan los resultados, 50% de los

pacientes se encuentran en ese rango, mientras que las líneas que encuadran el valor máximo y mínimo.



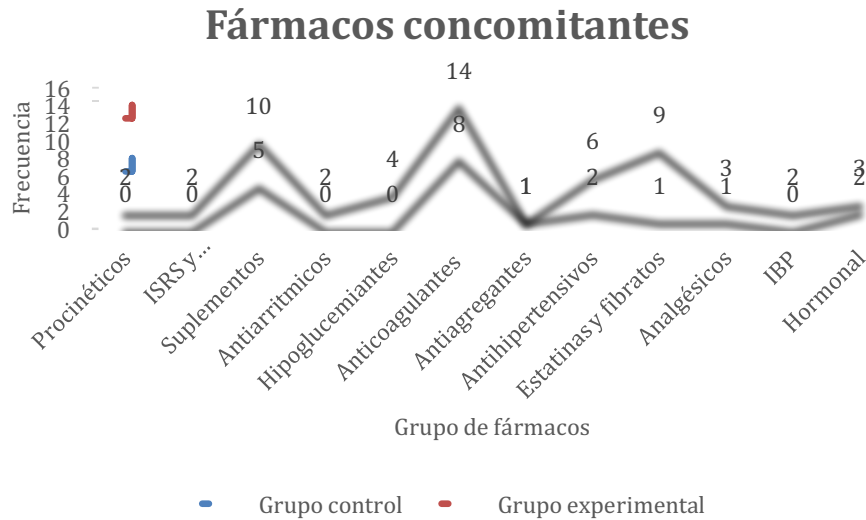
Gráfica 3. Número de casos de comorbilidades.

En la gráfica 3 se observa la diferencia entre ambos grupos para la presentación de las comorbilidades, presentándose 6 casos para sobrepeso, en ambos grupos, 5 casos de obesidad solo en el grupo experimental, comparado con 0 casos en el grupo control, así mismo la hipertensión prevaleció en ambos grupos, con 2 casos en el grupo control y 5 casos en el grupo experimental, otra de las enfermedades que se presentaron en ambos grupo fue el hipotiroidismo con 2 casos en grupo sin tratamiento y 3 casos en el grupo con tratamiento. Finalmente 2 casos de diabetes mellitus y arritmias en el grupo experimental a diferencia del control 0 casos, y 1 caso de migraña y fibromialgia para el grupo experimental con 0 casos en el grupo control.

<i>Medicamentos</i>	<i>Grupo control (%)</i>	<i>Grupo experimental (%)</i>
<i>Omeprazol</i>	0	2 (9)
<i>Paracetamol</i>	1 (4.5)	3(13.6)
<i>Metoclopramida</i>	0	2 (9)
<i>Fluoxetina</i>	0	1 (4.5)
<i>Gabapentina</i>	0	1 (4.5)
<i>Ácido fólico</i>	1 (4.5)	5 (22.7)
<i>Sulfato ferroso</i>	0	1 (4.5)
<i>Complejo B</i>	3 (13.6)	4 (18.1)
<i>Levotiroxina</i>	2 (9)	3 (13.6)
<i>Calcio</i>	1 (4.5)	0
<i>Propafenona</i>	0	2 (9)
<i>Enoxaparina</i>	1 (4.5)	0
<i>Warfarina</i>	2 (9)	1 (4.5)
<i>Acenocumarina</i>	5 (22.7)	13 (59)
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	1 (4.5)	1 (4.5)
<i>Metformina</i>	0	3 (13.6)
<i>Insulina</i>	0	1 (4.5)
<i>Enalapril</i>	0	2 (9)
<i>Metoprolol</i>	1 (4.5)	1 (4.5)
<i>Losartan</i>	0	3 (13.6)
<i>Verapamilo</i>	1 (4.5)	0
<i>Pravastatina</i>	1 (4.5)	6 (27.2)
<i>Atorvastatina</i>	0	1 (4.5)
<i>Bezafibrato</i>	0	2 (9)

Tabla 2. Frecuencia de fármacos concomitantes por grupo.

La tabla 2 presenta los fármacos empleados observamos que medicamentos como omeprazol, metoclopramida, Fluoxetina, Gabapentina, sulfato ferroso, Propafenona, Metformina, insulina, Enalapril, Losartan, Atorvastatina y Bezafibrato solo fueron tomados en el grupo experimental, presentando 0 casos en el grupo control, el resto de fármacos fueron utilizados en ambos grupos aunque con la diferencia de mayor número de casos en el grupo experimental en comparación con el grupo control como ácido fólico, Acenocumarina y pravastatina, medicamentos que fueron utilizados 2 veces más frecuentes en el grupo experimental que en el grupo control.



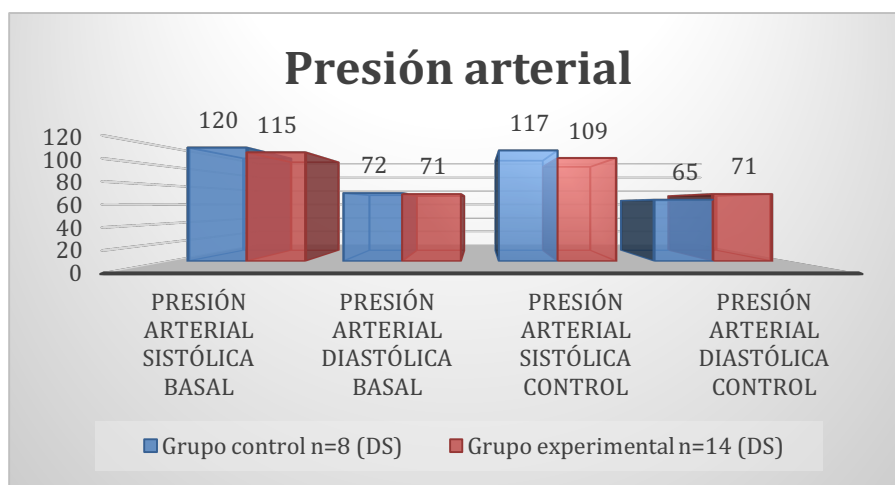
Gráfica 4. Fármacos concomitantes por grupos de familias.

En la gráfica 4, se agrupan por familia de medicamentos igualmente separados por grupo control y experimental, en la que se observa la prevalencia de uso de fármacos en el grupo control, sea cual quiera de las familias prevaleció en el grupo experimental, siendo suplementos 10 casos, anticoagulantes 14 casos y estatinas – fibratos en 9 casos para el grupo experimental, así mismo los antihipertensivos fueron 2 veces mayormente utilizados en el grupo experimental comparado con el grupo control con 6 y 2 casos respectivamente. El uso de hipoglucemiantes no fue visto en el grupo control con 0 casos a diferencia del grupo que tomó cloroquina en el que 4 casos los utilizaron.

Tabla 3. Presión arterial

	Grupo control n=8 (DS)	Grupo experimental n=14 (DS)	p
Presión arterial sistólica basal	120 (±18.5)	115 (±16)	0.808
Presión arterial diastólica basal	72.5 (±8.8)	71.7 (±9.9)	0.566
Presión arterial sistólica control	117 (±21.4)	109.2 (±14.5)	0.191
Presión arterial diastólica control	65 (±9.2)	71 (±9.6)	0.892

En la tabla 3 encontramos la presión arterial que se evidenció al inicio del estudio y tras completar el esquema de tratamiento con cloroquina, comparando con los que no utilizaron el medicamento realizándose 2 determinaciones, con un tiempo de separación aproximada de 6 meses, en la primera determinación encontramos que la media para la presión arterial sistólica del grupo control 120 ± 18.5 mmHg, mientras que en el grupo experimental 115 ± 16 mmHg, mientras que para la presión arterial diastólica, el 95% de las mediciones se encontraron en el rango de presión arterial 63.7 a 81.3 mmHg con una media de 72.5 mmHg para el grupo control y para el grupo experimental una media de 71.7 mmHg presentando 95% de los casos entre el rango de 61.8 a 81.6 mmHg, con un valor p 0.808 para la presión sistólica y p 0.566 para la presión diastólica. Para la segunda determinación como media en la medición de la presión arterial sistólica fue 117 ± 21.4 mmHg para el grupo control y 109.2 ± 14.5 mmHg para el grupo experimental mientras que para la presión diastólica el promedio fue 65 ± 9.2 mmHg en el grupo control y 71 ± 9.6 mmHg para el grupo experimental, con un valor de p 0.191 y 0.892 para la presión sistólica y diastólica respectivamente.



Gráfica 5. Comparación presión arterial en ambos grupos.

En la gráfica 5 prácticamente corroboramos lo antes comentado, observando de una forma sencilla, la similitud en las cifras de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, así mismo en la determinación basal, y una segunda determinación pasado 6 meses de la inicial, observando cifras mayores para el grupo control 120/72 mmHg comparado con el grupo experimental en su medición basal 115/71 mmHg mientras que en la segunda determinación la presión diastólica fue menor en el grupo control comparado con el grupo experimental con 117/65 mmHg (grupo control) comparado con 109/71 mmHg.

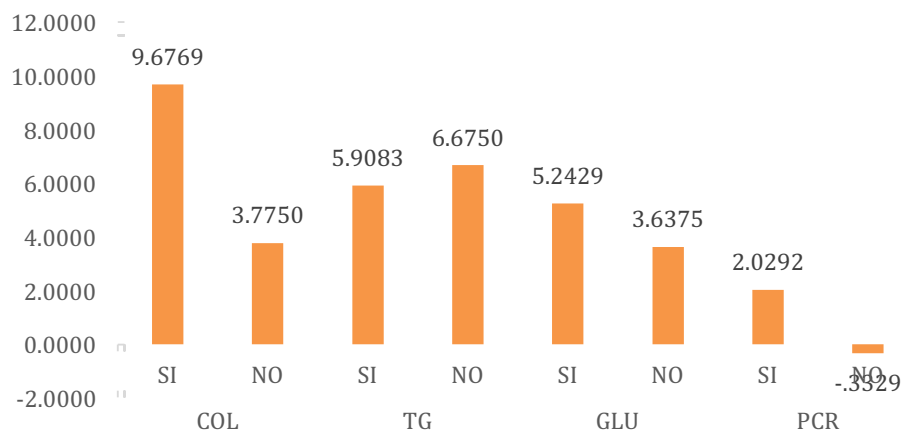
Tabla 4. Diferencia en laboratorio basal y posterior a cloroquina

	Grupo experimental		Grupo control		p
	Media	Desviación.	Media	Desviación.	
COLESTEROL	9,6769	31,61313	3,7750	29,99342	0.679
TRIGLICERIDOS	5,9083	52,64246	6,6750	72,84417	0.657
GLUCOSA	5,2429	15,72160	3,6375	6,19952	0.134
PCR	2,0292	6,94006	-,3329	1,97027	0.138

En la tabla 4 se observan los principales estudios de laboratorio solicitados en los pacientes, separándose por grupo control y experimental, obteniéndose la diferencia entre la medición basal y una segunda determinación posterior al tratamiento para el caso del grupo experimental y 6 meses posterior a prueba basal en el grupo control, encontrando que para el colesterol la diferencia media fue 9.67 ± 31.61 mg/dl para grupo experimental comparada con 3.77 ± 29.99 mg/dl para grupo control con significancia 0.679, para triglicéridos una media en el grupo experimental 5.9 ± 52.6 mg/dl mientras que en el grupo control 6.67 ± 72.8 mg/dl con un valor de p

0.657, para glucosa se encontró que el 95% de los pacientes se presentó en un rango de diferencia entre -10.48 y 20.96 mg/dl con una media de 5.24 mg/dl en el grupo experimental, con una significancia 0.134, mientras que en el grupo control el rango fue entre -2.56 a 9.82 mg/dl con una media de 3.63 mg/dl. Finalmente, el valor de proteína C reactiva, presento una media en el grupo experimental de 2.02 ± 6.94 UI, mientras que para el grupo control una media -0.33 ± 1.97 UI, con un valor de p 0.138.

Gráfica 6. Diferencia en laboratorio basal y posterior a tratamiento



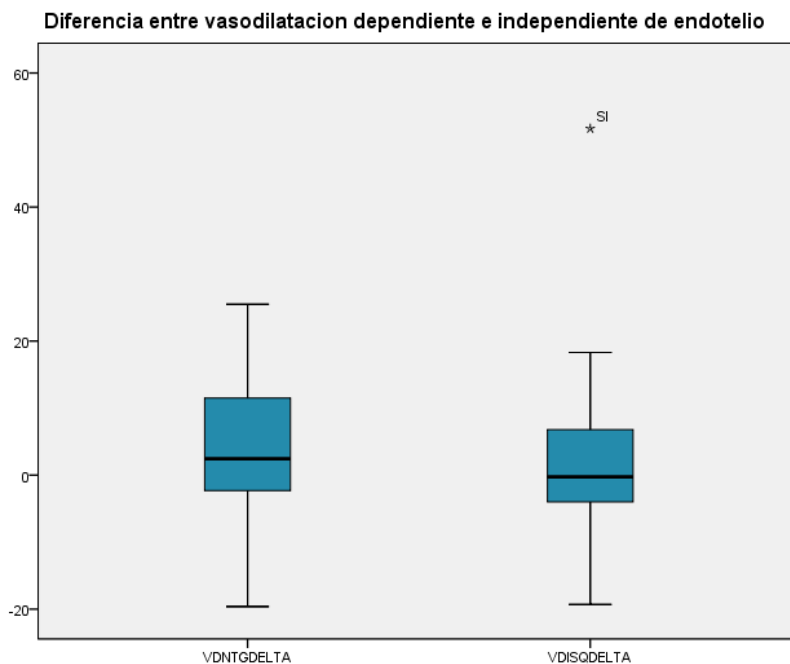
En la gráfica 6 se observan las medias para la diferencia entre las mediciones basales y posterior a tratamiento evidenciándose un valor promedio de diferencia mayor para el grupo experimental en colesterol, glucosa y PCR con medias 9.67, 5.24 y 2.02 respectivamente, mientras que en el grupo control los promedios fueron 3.77 para colesterol, 3.63 para glucosa mientras que PCR -0.33, sin embargo, de acuerdo a la tabla 4 no hubo significancia en la diferencia.

	Grupo experimental		Grupo control		p
	Media	Desviación	Media	Desviación	
Antes de tratamiento					
VDNTG	15,457	7,6744	10,538	4,8217	0.99
VDMF	8,886	13,3206	8,250	10,7093	0.617
Después de tratamiento					
VDNTG	12,593	8,5467	6,438	5,9548	0.216
VDMF	5,943	6,2106	7,138	6,7517	0.972
Diferencia antes y después de tratamiento					
Δ VDNTG	2,8643	13,84633	4,1000	7,55135	0.203
Δ VDMF	2,9429	16,14243	1,1125	12,00446	0.843

Tabla 5. Relación vasodilatación con nitroglicerina y mediada por flujo comparados por grupo.

En la tabla 5 se resumen las diferencias en cuanto a la vasodilatación dependiente e independiente de endotelio, es decir, inducida por nitroglicerina (VDNTG) y la inducida tras isquemia (VDMF). Antes del tratamiento la media de la vasodilatación asociada a nitroglicerina en el grupo experimental fue $15.45 \pm 7.67\%$ comparada con el grupo control con un promedio 10.53 ± 4.82 , con una significancia estadística de 0.99. El promedio de la vasodilatación mediada por flujo en el grupo experimental fue $8.88 \pm 13.32\%$ y en el grupo control $8.25 \pm 10.7\%$, con un valor de p 0.617. Posterior al tratamiento y el tiempo de seguimiento se encontró una media para la vasodilatación por nitroglicerina de $12.59 \pm 8.54\%$ en el grupo experimental, comparado con el grupo control con un promedio de $6.43 \pm 5.95\%$, con un valor de p 0.216; mientras que la vasodilatación mediada por flujo posterior a recibir tratamiento en el grupo experimental se obtuvo un promedio de $5.94 \pm 6.21\%$ y en

el grupo control una media de $7.13 \pm 6.75\%$ con una significancia estadística 0.972. Se obtuvo una diferencia entre la media basal y posterior al tratamiento, con un valor promedio en el grupo experimental para nitroglicerina de 2.86 ± 13.84 y en el grupo control una media de $4.1 \pm 7.55 \%$ con un valor de p 0.203. Mientras que para vasodilatación mediada por flujo un promedio para la diferencia en 2.94 ± 16.14 para el grupo que recibió tratamiento mientras los que no lo recibieron un promedio de 1.11 ± 12 con una significancia 0.843.



Gráfica 7. Diferencia entre vasodilatación dependiente e independiente de endotelio.

En la gráfica 7 encontramos la comparación de las diferencias para ambos grupos, tras una medición induciendo vasodilatación y otra con vasodilatación como respuesta tras un periodo de isquemia, con lo que se espera medir de forma indirecta la función endotelial, encontrando como resultado una respuesta similar para ambos grupos, es decir, las medias fueron muy similares para ambos grupos

y en ambas pruebas, por lo que no hubo cambios tras el seguimiento con el uso de cloroquina, únicamente la diferencia entre tomar y no tomar el medicamento fue discretamente mayor diferencia en el grupo experimental a comparación del control, la gráfica establece los rangos en los que se encontraron las medias de las mediciones de vasodilatación por nitroglicerina e isquemia.

VIII. DISCUSIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípido entra en el espectro de enfermedades autoinmunes, lo que caracteriza, dentro de su fisiopatología, en un estado proinflamatorio persistente, afectando el estado funcional del endotelio vascular. Por lo que la persistente alteración y la constante estimulación por el estado inflamatorio, llevan al endotelio vascular a una función deficiente, con disminución de óxido nítrico, perpetuando un ciclo vasoconstrictor con micro traumatismos constantes a dicho nivel. Por lo que surgió la idea de evaluar la función endotelial, medido de manera objetiva e indirecta a través de la prueba de vasodilatación mediada por flujo, [figura 1 y 2 anexos] obteniéndose dos mediciones, las cuales de acuerdo a la fórmula ya descrita (diámetro 60 segundos posterior a isquemia – diámetro basal) se obtiene la diferencia (dilatación mediada por flujo) y por último se divide la diferencia entre diámetro basal, con lo que se obtiene el porcentaje de vasodilatación, mismo procedimiento se indicó para la prueba con nitroglicerina.

En nuestro estudio la prevalencia del síndrome anticuerpos antifosfolípido fue mayor en las mujeres como lo reportado en la literatura con el 90.1%, mientras que el resto correspondió a hombres.

La edad fue muy similar en ambos grupos, pertenecientes a la sexta década de la vida como promedio, en cuanto al tiempo de evolución fue mayor en el grupo experimental, con 14 años mientras que en el grupo control 11 años, es decir, el tiempo tras el diagnóstico fue mayor en el grupo experimental, mismo que es compatible con mayor disfunción endotelial. El número de eventos igualmente fue mayor en el grupo experimental, con un promedio de 3.4 mientras que en el grupo control 2.6 eventos, prácticamente en el grupo experimental se presentó un evento

más comparado con el grupo control; el SAAF se caracteriza por presentar cuadros trombóticos tanto arteriales como venosos, en este caso se corroboró, sin embargo la prevalencia fue mayor para eventos venosos que arteriales, destacando que ambos eventos trombóticos (venosos y arteriales) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo experimental, lo que nos traduce mayor daño endotelial y posiblemente mayor frecuencia de complicaciones o secuelas asociadas a dichos eventos isquémicos. Si bien el promedio del peso y la talla fue muy similar en ambos grupos, al correlacionar estas dos variables con el IMC, observamos que en el grupo control predominó el sobrepeso, no obstante, no se reportó ningún caso de obesidad para este grupo; por otro lado, en el grupo experimental la mayoría de los participantes se encontró en sobrepeso y obesidad, pues prácticamente el 78.5% de los participantes de este grupo presentaron un IMC mayor de 25 kg/m². En cuanto a las comorbilidades, destaca la prevalencia mayormente en el grupo experimental, en donde se presentaron casos de hipertensión arterial, hipotiroidismo, diabetes mellitus, arritmia, fibromialgia y migraña en comparación con el grupo control, en donde solo se reportaron casos de hipertensión arterial e hipotiroidismo, influyendo con gran peso en los resultados, ya que a medida que se presentan comorbilidades, el daño endotelial incrementa, con lo que la respuesta esperada va a ser menor.

Otras de las variables implicadas en los resultados fueron los fármacos empleados, ya que predominantemente fueron más frecuentes en el grupo experimental comparado con el grupo control, mismos que se han reportado en la literatura influencia en la respuesta endotelial principalmente de los antihipertensivos y estatinas, los cuales se presentaron en 6 y 9 casos (27.2% y 40.9%

respectivamente), comparado con solo algunos medicamentos que sólo se utilizaron en el grupo experimental como los hipoglucemiantes, antiarrítmicos e inhibidores de bomba de protones no descartamos puedan influir en la respuesta por parte del endotelio. El SAAF de acuerdo a su patogenia es predominantemente procoagulante, por lo que el tratamiento está encaminado a mantener al paciente en anticoagulación, misma que en el caso de los pacientes del grupo experimental se basó en acenocumarina y un solo caso con warfarina, mientras que en el grupo control hubo dos casos con warfarina y un caso en el que no fueron tolerados los antagonistas de vitamina K empleando heparina de bajo peso molecular. Por último, los suplementos utilizados en el grupo experimental fue el doble que en el grupo control.

La presión arterial no presentó diferencia significativa entre ambos grupos, es decir, las cifras fueron muy similares, discretamente más elevadas en el grupo control comparado con el experimental pese a que el mayor número de casos de hipertensión arterial se presentó en el grupo que recibió cloroquina, lo que traduce un adecuado control de las cifras de tensión arterial con los fármacos antihipertensivos, sin embargo no excluye al influencia que el tiempo de evolución de dicha enfermedad crónica pueda afectar al endotelio.

Otra de las variables propuestas de acuerdo con lo descrito en la literatura, fue la modificación de los parámetros bioquímicos con el tratamiento con cloroquina, por lo que se realizaron dos determinaciones de laboratorio, y se obtuvo la diferencia entre el medición basal y segunda determinación, encontrando una media de 9.67 mg/dl para el grupo experimental comparado con 3.77 en el grupo control, no observándose diferencia significativa, de hecho tanto para colesterol, glucosa y

PCR se observó mayor valor en la diferencia en el grupo experimental, sin embargo no resultó estadísticamente significativa; en cuanto a los triglicéridos la mayor diferencia se observó en el grupo control, no obstante de acuerdo a la literatura dentro de los lípidos, los que mayormente se modifican tras el tratamiento con cloroquina es el colesterol, y de estos el de alta densidad, mismo que no fue posible lograr la medición en los participantes. Si bien, no hubo diferencia significativa en la cifra de glucosa y PCR, la diferencia fue mayor en el grupo experimental, por lo que no descartamos los beneficios por los efectos pleiotrópicos de la cloroquina como son incremento de HDL y disminución de glucosa, así como de PCR.

Por lo demás, las variables principales en las que se enfoca el estudio fueron las mediciones de la arteria braquial, obteniendo mediciones antes del tratamiento, después del tratamiento y por ultimo comparando la diferencia obtenida entre estas dos determinaciones, encontrando lo siguiente: antes del tratamiento la media de vasodilatación asociada a nitroglicerina fue 15.45%, mientras que fue menor esta media para el grupo control reportándose 10.53%, no encontrándose diferencia significativa entre estas dos determinaciones; mientras que la vasodilatación mediada por flujo tras la prueba con isquemia se obtuvo una media de 8.88%, cifra menor comparada con nitroglicerina y siendo muy similar en la prueba control reportándose 8.25%, no evidenciándose diferencia significativa entre ambas determinaciones. Por lo que estas mediciones y porcentajes fueron como medición basal, las cuales sirvieron de comparación tras recibir el tratamiento el grupo experimental. Por lo que posterior a 6 meses después del inicio del tratamiento con cloroquina se realizó una segunda determinación de vasodilatación asociada a nitroglicerina y de manera dependiente del endotelio tras isquemia, encontrando

una media de 12.59% para la prueba asociada a nitroglicerina en el grupo experimental mientras que 6.43% en el grupo control, si observamos estas determinaciones son menores que las basales; para vasodilatación mediada por flujo dependiente de endotelio se reportó una media de 5.94% en el grupo experimental y 7.13% en el grupo control, y comparándolas con la medición basal, las mediciones después del tratamiento fueron menores, hallazgo similar para las mediciones con nitroglicerina. Por lo que tras tener una medición basal y una posterior al tratamiento obtuvimos la diferencia de ambas mediciones, en donde el promedio en la diferencia tras la prueba con nitroglicerina fue 2.86% en el grupo experimental y 4.1% en el grupo control, y en la vasodilatación mediada por flujo la diferencia fue 2.94%, similar a la asociada a nitroglicerina, en el grupo experimental mientras que el grupo control 1.11%, siendo francamente menor en comparación a la medición basal; esta diferencia no fue estadísticamente significativa para ambos grupos y en ambas determinaciones.

Benjamin E. et al, describe una relación inversa entre la dilatación mediada por flujo y tabaquismo, edad avanzada, género masculino vasos sanguíneos largos, tras un estudio en 500 adultos jóvenes, sin embargo refiere como limitante la exclusión de pacientes con hipertensión y diabetes, lo cual no se pudo realizar en nuestro estudio, debido a lo pequeño de la muestra, por lo que se podrían considerar como variables de confusión la presencia de estas enfermedades, así mismo los factores de riesgo cardiovascular, no incluidos por ejemplo tabaquismo y no controlado por parte de observador. La relación disfunción endotelial e hipertensión arterial no está del todo entendida de acuerdo a la bibliografía, sin embargo, se ha relacionado el

tratamiento antihipertensivo con mejora de la función endotelial, y hay quien menciona que la disfunción endotelial precede a la hipertensión arterial culminando en la manifestación de dicha enfermedad crónica.

En The Framingham Heart Study se encontró una relación inversa entre el índice de masa corporal y la dilatación mediada por flujo, asociando disfunción endotelial con obesidad, y cabe mencionar que en el grupo experimental, predominó el estado de obesidad en comparación con el grupo control con una diferencia significativa ($p=0.039$) por lo que esta variable puede influir en el resultado final obtenido; el mecanismo que se refiere es multifactorial, pero particularmente atribuido al estrés oxidativo y la inflamación sistémica.

El fumar dentro de las 6 horas previas a la prueba daña la vasodilatación mediada por flujo, se indicó a los pacientes el no fumar previo al procedimiento, sin embargo, no contamos con una manera fehaciente de demostrar dicha indicación, incluyendo tabaquismo activo o pasivo, lo cual puede contribuir a la disfunción endotelial.

Algunos estudios reportan el uso de estatinas en la influencia de la función endotelial, ya que de acuerdo con Carrasco et al. refiere que en base a los efectos pleiotrópicos adjudicados al uso de estatinas mejoran la función endotelial, aumentando la expresión de sintasa de óxido nítrico, así como inhibición de las vías oxidativas contribuyendo a la función endotelial, no descartando cierta influencia en el resultado final, ya que el 50% de los pacientes del grupo experimental refieren uso de estatinas (pravastatina 42% mientras que Atorvastatina 8%), que si bien aun así esperaríamos mejoría de la vasodilatación no se presentó así.

Colesterol sérico, intolerancia a la glucosa y diabetes, se reporta asociación inversa con la dilatación mediada por flujo, por lo que dirigidamente se realizó medición de

dichos parámetros bioquímicos, encontrando una media de 197 mg/dl y 205 mg/dl para el grupo experimental y control respectivamente, encontrando cifras cercanas y dentro de lo normal, mientras que glucosa 98 mg/dl y 93 mg/dl en grupo experimental y control respectivamente, cifras dentro de lo normal, por lo que no se ve influenciada dicha medición bioquímica en las pruebas de vasodilatación, ya que se encuentran dentro de parámetros normales, igualmente no se evidenció diferencia significativa entre la diferencia de los valores bioquímicos.

Finalmente, al comparar las pruebas de vasodilatación realizadas, se encontró diferencia entre el grupo experimental y control en la vasodilatación mediada por flujo, con una media de 2.94% en los que recibieron tratamiento vs 1.11% de los que no recibieron tratamiento, encontrando el 95% de las mediciones entre -13.2 y 19.08% para el grupo experimental mientras que el grupo control en un rango de -10.8 y 13.1%, sin embargo, la significancia estadística para esta prueba fue $p = 0.843$. No se encontró diferencia significativa para la vasodilatación con nitroglicerina, de hecho, fue mayor la diferencia para el grupo control en comparación con el grupo experimental.

Por último, cabe mencionar que los resultados se realizaron en 22 pacientes, no logrando cumplir con la meta requerida de acuerdo al cálculo, lo cual puede ser una limitante para los resultados obtenidos. Así mismo la dosis empleada no fue en base a peso, ya que, tras unificar dosis a 150 mg por día, no logramos alcanzar la dosis ideal de 4 mg/kg de peso, llegando solo a 2 mg/kg de peso en general de acuerdo al promedio del peso en ambos grupos.

Por lo que, tras realizar el análisis de las diferencias de vasodilatación, existió una diferencia no significativa, siendo mayor en el grupo experimental pero no lo

suficiente como para seguir indicando el tratamiento; idealmente deberíamos formar dos grupos lo más acercados en cuanto a factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, y los resultados posiblemente se verán diferentes a los encontrados en nuestro estudio. Por lo que la presencia de múltiples factores desde la aleatorización de los pacientes, la cual no logró hacerse pareada, método difícil debido a la muestra pequeña, la influencia externa al SAAF de comorbilidades, el tamaño de la muestra, y la dificultad para individualizar la dosis del medicamento, fueron debilidades en nuestro estudio lo que pudo igualmente alterar el resultado final.

IX. CONCLUSIONES

En pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípido, el tratamiento con cloroquina incrementó la vasodilatación mediada por flujo, pero no se logró lo esperado por arriba del 10% comparado con el grupo control, tras 6 meses de tratamiento.

No hubo diferencia significativa en los parámetros bioquímicos como lípidos, glucosa y proteína C reactiva en pacientes que recibieron tratamiento comparado con los que no recibieron tratamiento.

En esta muestra de pacientes no hubo beneficio tras la ingesta de cloroquina comparado con los que no la tomaron probablemente por influencia de factores confusorios.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nalli C, Andreoli L, Casu C, Tincani A. Management of Recurrent Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:405 - 12.
2. Giannakopoulos B, Krilis S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:1033 - 44.
3. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014; 2015: 358 – 362.
4. Mo K, Wook J, Park W. A Case of Antiphospholipid Syndrome Refractory to Secondary Anticoagulating Prophylaxis after Deep Vein Thrombosis-Pulmonary Embolism. *Tuberc Respir Dis* 2014; 77:274 - 278.
5. Gray J, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: coming of age. *Reumatol Clin.* 2011;3:151–153.
6. Arrebola-Moreno A, Lacustra M, Kaski J. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):80 - 90.
7. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257 - 65.
8. Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73:595 - 601.

9. Hannawi S, Marwick T, Thomas R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R51
10. Jara LJ, Medina G, Vera O, Amigo M. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;5:195 - 201.
11. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic M, Ronda N, Jara LJ, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation.* 2005;112: 3337 - 47.
12. Reynaud Q, Lega J, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev,* 13 (2014):595 – 608
13. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman D, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62: 863 – 868
14. Bertolaccini M, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola C, Forastiero R, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. *Autoimmun Rev,* 2014;13:917 – 930
15. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498 – 1509

16. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2:99 - 106.
17. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis S. Current concept on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109:422 - 30.
18. Belizna C, Lartigue A, Favre J, Gilbert D, Tron F, Lévesque H, et al. Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2008;17:185 - 94
19. Medina G, Casaos D, Jara LJ, Vera O, Fuentes M, Barile L, Salas M. Increased carotid artery intima – media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:607 - 10.
20. Browning D. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. 1a edición. New York: Springer; 2014. p. 35 - 63.
21. Stalc M, Poredos P, Peternel P, Tomsic M, Sebestjen M, Kveder T. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*. 2006; 118:455 - 461.

XI. ANEXOS

a. ANEXO 1

Criterios de clasificación de síndrome de anticuerpos antifosfolípido Sídney

1. Trombosis vascular

Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).

Clasificar a los pacientes con APS con presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales como:

Pacientes con un primer episodio de IAM o accidente vascular cerebral después de los 55 años (hombres) o 65 años (mujeres) en presencia de cualquiera de los factores de riesgo establecidos para enfermedad cardiovascular. Pacientes con neoplasias y pacientes con otros factores importantes de riesgo de trombosis (inmovilización prolongada, etc.). Las trombofilias congénitas también deben ser consideradas.

2. Morbilidad obstétrica

a) Uno o más muertes fetales (>10o semanas de gestación) de fetos morfológicamente normales documentado por ultrasonido o por examen directo del feto, o

b) Uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas de gestación) de neonatos morfológicamente normales debido a eclampsia o pre-eclampsia severa o

insuficiencia placentaria severa (peso de placenta < del percentilo 10 y/o infartos placentarios afectando >20% de la placenta), o

c) Tres o más abortos tempranos (<10 semanas de gestación) excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas.

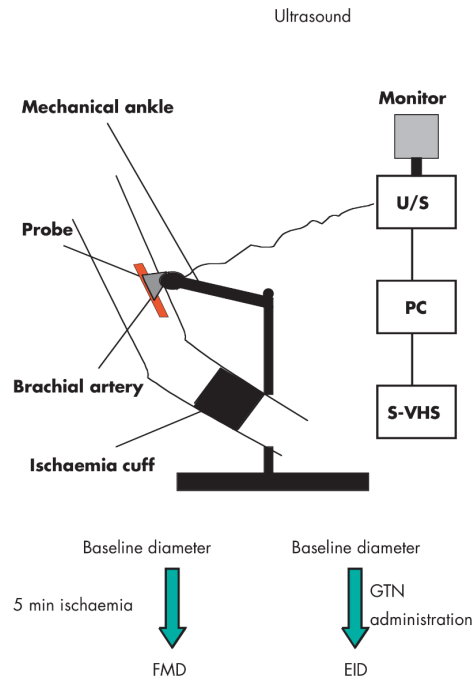
b. ANEXO 2

HOJA DE CAPTURA DE LAS CARACTERISTICAS DE GENERALES DE LOS PACIENTES			
Nombre:			
Número de afiliación:			
Género:		Peso:	
		Talla:	
Edad:		Tratamiento con cloroquina: (SI) (NO)	
Comorbilidades			
Fármacos			
VARIABLES		Basal (Fecha)	3 meses
Colesterol total			
Colesterol HDL			
Colesterol LDL			
Triglicéridos			
Glucosa			
PCR			
Presión arterial			
IMC			
Anticoagulante lúpico			
Anticuerpos	IgM		
anticardioplipina	IgG		
Efectos adversos			
Ojo		Visión borrosa ()	Maculopatía ()
Piel		Hiperpigmentación ()	Rash ()
Gastrointestinales		Nausea ()	Vómito ()

c. ANEXO 3

HOJA DE CAPTURA DE DATOS			FECHA:		
NOMBRE DE PACIENTE:					
NÚMERO AFILIACIÓN:					
EDAD:			FECHA DE NACIMIENTO:		
SEXO:			TRATAMIENTO CON CLOROQUINA: (SI) (NO)		
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE SAAFP:					
NUMERO DE EVENTOS TROMBOTICOS:					
TIPO DE EVENTO		VENOSO:		ARTERIAL:	
Parámetro	Abreviación	Unidad de expresión	BASAL	6 meses	Δ 6 meses/Basal
Presión arterial	TA	mmHg			
Diámetro en reposo de arteria braquial	D1	Mm			
Diámetro 5 min. Posterior a 5mg de nitroglicerina SL de la arteria braquial	D2	Mm			
Vasodilatación independiente de endotelio	VMF IE	%			
Diámetro en reposo de arteria braquial	D3	Mm			
Diámetro 60 seg posterior a 5 min de isquemia de arteria braquial	D4	Mm			
Vasodilatación mediada por flujo dependiente de endotelio	VMF DE	%			

d. Figura 1



e. Figura 2

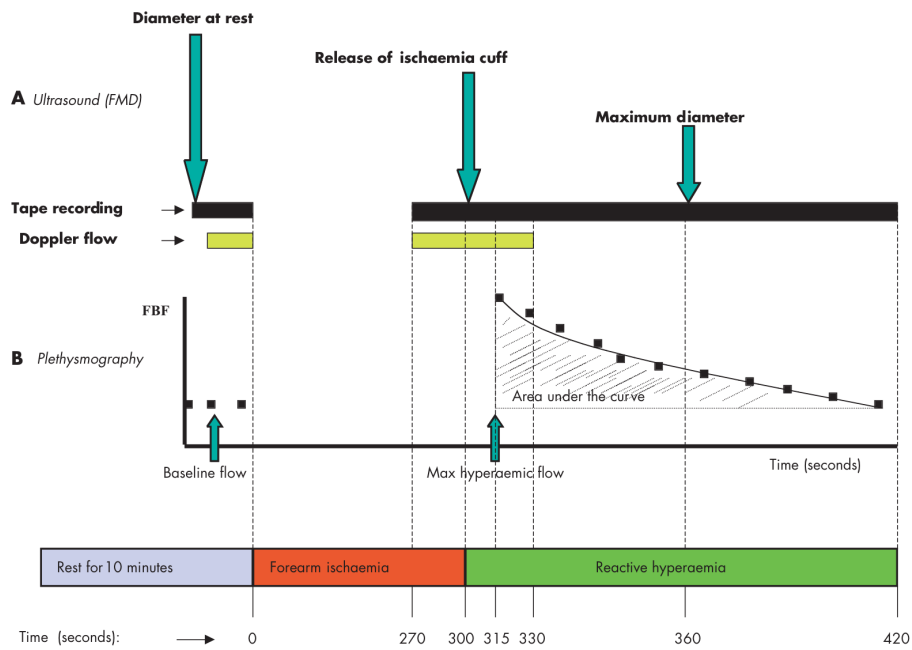


Figure 3 Timetable of flow mediated dilation (ultrasound technique, panel A) and gauge-strain plethysmography (panel B). FBF, forearm blood flow; FMD, flow mediated dilation.

XII. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Distrito Federal, a _____ de _____ de 201_____.

Por medio de la presente Yo _____ con número de afiliación _____ acepto participar en el protocolo de investigación "**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON CLOROQUINA SOBRE LA VASODILATACION ENDOTELIAL MEDIADA POR FLUJO EN PACIENTES CON SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS PRIMARIO**" registrado ante el comité de Investigación con el número R-2015-3501-120. Se me ha informado sobre mi padecimiento, síndrome antifosfolípido primario, el cual se caracteriza por formación de coágulos a nivel de venas y arterias, y a su vez se asocian a alteraciones en la función de los vasos sanguíneos. El objetivo del estudio es disminuir el deterioro que ocurre en los vasos sanguíneos, esto con la administración de cloroquina, fármaco que tiene varios efectos como disminuir las grasas como el colesterol en la sangre, así como sustancias que favorecen la producción de coágulos. Este medicamento se ha empleado por más de 50 años para otras enfermedades el cual se considera seguro tras su administración, y se ha observado que es útil para bajar las grasas, puede disminuir los niveles de azúcar y prevenir embolias, sin embargo puede producir efectos en la visión, estos presentándose en forma muy rara, por lo que si usted llegara a tener trastornos

visuales como: visión borrosa y otras manifestaciones como sensación de hambre, temblor, sudoración nos deberá de informar de inmediato. Se espera que con el medicamento empleado cambie la función de las células de los vasos sanguíneos, mejorando su situación con lo que se obtendrá mayor dilatación de las arterias y menor riesgo de embolias.

Actualmente se encuentra bajo el tratamiento para el síndrome de anticuerpo antifosfolípido el cual es a base de anticoagulante, dicho tratamiento es el ideal y estandarizado para esta enfermedad, por lo general, pese a dicho tratamiento se continúan formando embolias, por lo que se intenta encontrar algún medicamento que ayude a disminuir estas embolias mejorando la función de los vasos sanguíneos, sin embargo este medicamento no está indicado hasta el momento para el síndrome antifosfolípido, pero se intenta comprobar que es útil, sin embargo no es posible demostrar lo antes dicho si no se realizan pruebas, por lo que se realiza este estudio. Para lo cual se realizarán dos grupos: 1) en uno se dará a tomar cloroquina 150 mg cada 24 hrs, 2) otro grupo solo se realizarán las pruebas de control y vigilancia sin medicamento. Se asignará al azar a un grupo, ya sea que le toque tomar o no el medicamento, y se realizaran algunas pruebas de sangre para medir los niveles de grasas en la sangre, así como algunas otras sustancias que participan en la formación de coágulos y un ultrasonido que se realizará sobre las arterias del brazo izquierdo en su unión con el antebrazo (codo); dichas mediciones se realizarán al inicio y a los 6 meses de tratamiento, se repetirá antes y después de la administración de nitroglicerina, medicamento cuya función es dilatar los vasos sanguíneos. Se me ha explicado que mi participación dependerá del grupo al que

seré asignado. También acudiré en forma mensual para resurtimiento del medicamento (cloroquina) y deberé traer la caja del tratamiento del mes anterior.

Declaro que se me ha informado sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio los cuales son: Riesgo por obtención de muestra sanguínea: moretón, dolor en el sitio de punción. Riesgo por el uso de cloroquina el cual se reporta en un número muy pequeño de pacientes (0.1%): existe posibilidad de alergia al medicamento, a nivel gastrointestinal se puede presentar náusea, vómito, daño ocular, cambios de coloración en la piel. Riesgo por el uso de nitroglicerina se puede presentar disminución de la presión arterial. Estos efectos secundarios se pueden presentar en un porcentaje mínimo. En caso de identificarse alguna alteración se suspenderá el medicamento y se otorgarán medidas necesarias. Beneficio: podré saber si tengo alguna alteración en el colesterol, y valorar la función de los vasos sanguíneos en cuanto a la dilatación de los mismos y que pudieran contribuir en la formación de coágulos; de la misma manera en caso de evidenciarse beneficio con la administración del fármaco estudiado y este en el grupo sin medicamento se iniciará el medicamento con el fin de mejorar el estado de las células del cuerpo.

El investigador se ha comprometido a otorgar información sobre mi padecimiento, así como responder preguntas y aclarar dudas que me surgieran acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, así como los riesgos y beneficios del mismo. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que así lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto. El investigador responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que

los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque por este motivo pudiera cambiar de parecer al respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente: _____

Número de seguridad social: _____

Dra. Olga Lidia Vera Lastra con matricula 6584594, Dra. Gabriela Medina García matricula 10797386. Reconozco que el Dr. Jorge Alberto Barrios González con matricula 98166753 y cédula profesional 7723886 me ha proporcionado información amplia y clara sobre el medicamento empleado, los riesgos y beneficios con su administración por lo que () acepto participar / () no acepto participar en el estudio.

En caso de no aceptar participar, favor de especificar el motivo: _____

Paciente

Médico Tratante

Nombre y firma

Nombre y firma

Familiar o representante legal

Testigo del Médico

Nombre y firma

Nombre y firma

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx