



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIO DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

***INCIDENCIA A TRES AÑOS DE DIABETES MELLITUS Y SU RELACIÓN
CON EL ÍNDICE QUANTOSE-IR PARA RESISTENCIA A LA INSULINA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO***

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

Presenta

SANDRA KARINA VÉLEZ PELCASTRE

DIRECTORES

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO

D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO

M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES

Puebla, Pue.

SEPTIEMBRE 2021

DIRECTORES DE TESIS



DC MARIO GARCÍA CARRASCO



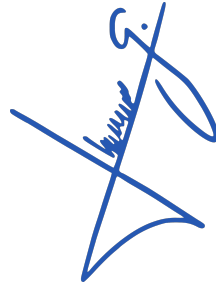
DC CLAUDIA MENDOZA PINTO



MC IVET ETCHEGARAY MORALES

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

COMITÉ TUTORIAL



DC IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ



DC ROBERTO BERRA ROMANI



MC MARCO ANTONIO ESCAMILLA MÁRQUEZ

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional De Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca con No. CVU: 998146 que me brindó, permitiendo dedicarme por completo a la realización del estudio.

A el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por permitirme desarrollar este proyecto de investigación en un ambiente óptimo.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por darme la oportunidad una vez más de desarrollarme profesionalmente. Así como a todo el cuerpo académico que conforma el profesorado de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación por su compromiso y disposición en la formación académica.

A mis directores de tesis, D.C. Mario García Carrasco, D. C. Claudia Mendoza Pinto, M. C. Ivet Etchegaray Morales por creer en mí y darme la oportunidad de trabajar en conjunto en esta línea de investigación, así como por la dedicación y apoyo que me ha permitido aprender de ellos y desarrollar nuevas habilidades.

A los miembros del comité tutorial, D. C. Irma Zamora Ginez, D. C. Roberto Berra Romani, M. C. Marco Antonio Escamilla Márquez, por el tiempo y la atención otorgados, así como por la disposición en el desarrollo de este proyecto.

Mi agradecimiento y admiración a cada uno de ustedes.

DEDICATORIA

A mi familia

Por su apoyo, comprensión y amor incondicional, que son detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo y de mis ganas de buscar lo mejor. Gracias por creer siempre en mí y acompañarme en cada una de las etapas de mi vida; mis esfuerzos y logros son siempre suyos e inspirados en ustedes.

RESUMEN

Introducción. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una prevalencia de 0.06% en nuestro país. Se ha estudiado que el aumento de su mortalidad está dado por la presencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, como la presencia de resistencia a la insulina (RI), que a su vez puede conducir al desarrollo de diabetes mellitus (DM). Existen distintas técnicas de evaluación de la RI, siendo el estándar de la prueba CLAMP hiperinsulinémica euglicémica, pero su uso se ve limitado en la práctica clínica. El índice Quantose-IR, que tiene como ventaja que no requiere ajuste según las características demográficas y solo requiere una única muestra sérica en ayuno, siendo más práctico su uso.

Material y métodos. Se realizó un estudio longitudinal, ambilectivo y observacional en una cohorte de 61 pacientes mayores de edad, derechohabientes de IMSS con LES de acuerdo con los criterios clasificatorios del ACR 1997, los cuales contaban con una determinación previa de RI mediante el índice Quantose-IR. Se calculó la tasa de incidencia y riesgo relativo (RR) con el objetivo de estimar el riesgo de desarrollar DM en el tiempo comprendido de Octubre 2018 a Agosto 2021. Para la diferencia de proporciones se utilizó chi-cuadrada, prueba t de Student y U de Mann-Whitney para la diferencia de promedios, para la comparación de las características de la población en estado basal y durante el seguimiento, se realizó la prueba T pareada, McNemar y Wilcoxon con un valor de $p < .05$.

Resultados. Se calculó una tasa de incidencia de 21.76 casos nuevos por cada 1000 personas al año tras una mediana de seguimiento de 39 meses y un rango intercuartílico de (35.24-40.80), con un seguimiento total de 2297.26 pacientes-meses) y un RR de 1.11 para los pacientes con LES y RI (IC 95% [1.002-1.225]). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la diferencia de proporciones entre los pacientes con y sin RI medida por el Índice Quantose-IR ($p .15$)

Palabras clave: *Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes Mellitus, Resistencia a la insulina, índice Quantose-IR*

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	1
1. Antecedentes generales	1
1.1 Lupus eritematoso sistémico.....	1
1.2 Alteraciones en el metabolismo de la glucosa	5
2. Antecedentes específicos	15
2.1 Lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus	15
2.2 Resistencia a la insulina mediante el Índice Quantose-IR en lupus eritematoso sistémico	17
3. Planteamiento del problema	18
4. Hipótesis	19
5. Justificación	20
6. Objetivos	21
6.1 Objetivo general.....	21
6.2 Objetivos específicos	21
7. Metodología	22
7.1 Diseño del estudio	22
7.2 Ubicación espacio-tiempo	22
7.3 Marco muestral	22
7.4 Criterios de selección.....	23
7.5 Definición de las variables y escalas de medición	24
7.6 Técnicas y procedimientos.....	24
7.7 Análisis estadístico	29
8. Resultados	30
9. Discusión	38
10. Conclusiones	43
CAPÍTULO 3	44
11. Sesgos y limitaciones	44
12. Beneficios a la sociedad	45
13. Fortalezas	46
14. Perspectivas	46
BIBLIOGRAFÍA	47
15. ANEXOS	55
15.1 Cuadro de variables.....	55

15.2 Instrumentos	57
15.3 Registro ante el Comité de Ética.....	65
15.4 Aspectos bioéticos	67
15.5 Logística.....	69

Lista de cuadros

Cuadro 1	Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	Pág. 9
Cuadro 2	Tratamiento del LES	Pág. 10
Cuadro 3	Ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de detección de resistencia a la insulina	Pág. 14
Cuadro 4	Características clínicas y de laboratorio durante el estado basal entre los sujetos incluidos y eliminados	Pág. 31
Cuadro 5	Características sociodemográficas y antropométricas de la población	Pág. 32
Cuadro 6	Características clínicas de la enfermedad	Pág. 33
Cuadro 7	Características metabólicas de la población	Pág. 34
Cuadro 8	DM 2 en pacientes con y sin RI medido por el índice Quantose-IR	Pág. 35
Cuadro 9	Características de los pacientes con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus	Pág. 36

Cuadro de abreviaturas

ACR	Colegio Americano de Reumatología
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANA	Anticuerpos antinucleares
AR	Artritis reumatoide
AZA	Azatioprina
BUAP	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
GCE	Glucocorticoides
CLAMP	Técnica de pinzamiento
CTOG	Curva de tolerancia oral a la glucosa
DM	Diabetes Mellitus
EULAR	European League Against Rheumatism
Estudio RISC	Estudio entre la sensibilidad a la insulina y enfermedades cardiovasculares.
FARME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FIRI	Índice de resistencia a la insulina en ayuno
FSIVGTT	Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa en muestras múltiples
HAS	Hipertensión Arterial
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HOMA-IR	Modelo homeostático de resistencia a la insulina
IC	Intervalo de confianza
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IFN	Interferón
IL-6	Interleucina 6
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
JAK	Janus kinase
JBDS	Sociedad Británica de Diabetes
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LDH	Lactato deshidrogenasa
L-GPC	Linoleil-glicerofosfolina
MINMOD	Modelo de Análisis de prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa muestreada con frecuencia
MMF	Micofenolato
NAD⁺/H	Nicotinamida adenina dinucleótido oxidada/reducida

PCR	Proteína C Reactiva
PsA	Artritis psoriásica
PsO	Psoriasis
PTOG	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
QUICKI	Índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina
RI	Resistencia a la insulina
RTX	Rituximab
SLEDAI	Índice de Actividad para Lupus Eritematoso Sistémico
SLICC	Clínicas colaboradoras internacionales de lupus sistémico
OA	Osteoartrosis
TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

Lista de figuras

Figura 1	Diagrama de flujo	Pág. 26
Figura 2	Reclutamiento y selección de sujetos de estudio	Pág. 28

CAPÍTULO 1

1. Antecedentes generales

1.1 Lupus eritematoso sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica multisistémica y autoinmune con un cuadro clínico heterogéneo y fluctuante, alternando periodos de remisión y exacerbación, por lo que su diagnóstico y tratamiento representan un desafío. (1,2)

1.1.1 Epidemiología

Se estima que Norteamérica tiene una mayor incidencia y prevalencia de LES, siendo más frecuente en individuos de raza negra y en mujeres en edad adulta media, con una relación de 2:1-15:1 respecto a los hombres. (3) Es la séptima causa de muerte en mujeres de 15 a 24 años, principalmente secundario a septicemia (4.32%) e hipertensión (3.04%); mientras que, en hombres las enfermedades cardiovasculares (3.07%) y diabetes mellitus (DM) con sus complicaciones (3.61%) ocupan los primeros lugares. (4). En México, se estima al LES con una prevalencia de 0.06% (95% CI 0.03-0.10). (5)

1.1.2 Fisiopatogenia

El LES se origina de la interacción de factores poligénicos o monogénicos que potencian la aparición de la enfermedad, y factores ambientales que desencadenan la activación del sistema inmune innato, los cuales interactúan con receptores tipo Toll (TLR) de las células dendríticas plasmocitoides; además los mecanismos aberrantes para su detección, permite que se estimule la liberación de interferón

tipo I (IFN), con ello la estimulación del sistema inmune y el inicio de la señalización a través de la vía del activador de la transcripción Janus kinase (JAK); se inicia la "firma del interferón" con la transcripción de genes codificadores de proteínas del sistema inmune; además se activan las células dendríticas presentadoras de antígenos a células T, con lo que también se inicia la producción de citocinas y la amplificación de la respuesta inmunitaria, así como la inflamación. (6)

Por otra parte, las células B son impulsadas a producir autoanticuerpos y se diferencian gracias a la interacción de las células T, los ligando del TLR y el factor de necrosis tumoral (TNF) secretado por las células dendríticas, sin embargo, la eliminación de los clones autorreactivos se ve interrumpida por las fallas en las respuestas anérgicas normales; esto en conjunto, da lugar al desarrollo de complejos inmunes que se depositan en un tejido blanco con la amplificación de la actividad inmunitaria. (6)

1.1.3 Manifestaciones clínicas

El LES se caracteriza por presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas y su capacidad para imitar otras enfermedades, éstas se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas del LES

Generales	Fiebre, astenia, adinamia, pérdida de peso
Dermatológicas	Úlceras orales, fotosensibilidad, entre otras
Musculoesqueléticas	Artralgias, artritis, mialgias, miositis
Renales	Glomerulonefritis, proteinuria, hematuria, uremia
Cardíacas	Aumento de los factores de riesgo cardiovascular
Respiratorias	Hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar
Gastrointestinales	Hepatopatía, peritonitis
Neurológicas	Psicosis, cefalea, accidente cerebrovascular
Hematológicas	Pancitopenia
Vasculares	Síndrome de Raynaud, vasculitis, trombosis

Datos tomados Döner & Furie, 2019

1.1.4 Diagnóstico

En 1971 se desarrollaron los primeros criterios clasificatorios, revisados en 1982 (7) y adoptados posteriormente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1997. En el 2019 se desarrolló una nueva clasificación de LES aprobados por la EULAR (European League Against Rheumatism) y ACR. (8) Por otra parte, se cuentan con instrumentos para valorar actividad y daño orgánico mediante el Índice de Actividad SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), y sus modificaciones: MEXSLEDAI, SLEDAI-2K, SELENA SLEDAI (9); y otro, para la valoración de daño crónico, el índice SLICC-ACR 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology). (10)

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son la característica serológica del LES, se encuentran positivos en la mayoría de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La aparecen aproximadamente el 30% y el 20% de estos pacientes, respectivamente. (2)

1.1.5 Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo la remisión de la enfermedad en el periodo inicial de intensa inmunosupresión, prevención del daño durante el periodo de consolidación y prevención de recaídas, así como la garantía de una buena calidad de vida. (11,12) El cuadro 2 resume el tratamiento de LES.

Cuadro 2. Tratamiento de LES

	Mecanismo de acción	Ventajas	Desventajas	Efectos adversos
Antimaláricos	Actúa en la fagocitosis y migración leucocitaria	Reduce la frecuencia de eventos trombóticos	Poca adherencia al tratamiento	Maculopatía
Glucocorticoides (GCE)	Regulan respuestas inmunes innata y adaptativa	Tratamiento de manifestaciones agudas	Los efectos adversos limitan su uso	Resistencia a la Insulina Síndrome de Cushing
Inmunosupresores	MMF, inhibidor de la síntesis de ADN. AZA, análogo de la purina del ácido fólico	Disminuyen el riesgo de brotes de la enfermedad	La selección depende de la manifestación	Dependen del fármaco
Agentes biológicos	RTX, Ac monoclonal dirigido contra CD20 en las células B y sus precursores	RTX, induce remisión por largos periodos		

MMF: micofenolato, ADN: ácido desoxirribonucleico; AZA: azatioprina, RTX: rituximab; Ac: anticuerpo. Bibliografía: Datos tomado de Fanouriakis et al., 2019; (13)

1.1.6 Pronóstico

Urowitz y cols. (14) en 1976 estudiaron el patrón bimodal en la mortalidad de los pacientes con LES, siendo la infección una causa de muerte temprana en estos pacientes, quienes presentan actividad de la enfermedad y reciben dosis altas de GCE, mientras que la causa de muerte tardía no asociada a periodos de exacerbación y con una larga duración de la terapia esteroidea, la enfermedad vascular aterosclerótica, manifestado por la presencia de infartos de miocardio.

1.2 Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

En pacientes con LES se ha comprobado un aumento el riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas y se ha demostrado que, al ser una enfermedad inflamatoria crónica, predispone al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y con ello, de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). (15) Existe evidencia de que la inflamación crónica y la activación del sistema inmune innato, englobados como una reacción sistémica de fase aguda, se encuentra involucrado en la patogenia de estas enfermedades, lo cual ha podido ser constatado por la presencia de reactantes de fase aguda (proteínas sintetizadas por el hígado y estimuladas por citocinas como interleucina-6 (IL-6) y TNF, las cuales han sido estudiados como predictores del desarrollo de DM 2, donde si bien, no se conocen los mecanismos biológicos exactos, sí se ha encontrado una fuerte asociación de DM 2 y la Proteína C Reactiva (PCR) (16,17)

Entre otros factores que pudieran asociarse, se encuentran el sobrepeso y obesidad secundaria a la limitación de la actividad física que supone el LES, así como los efectos adversos de GCE, tales como el aumento de presión arterial y RI. (18) No obstante, también se ha encontrado que si bien, pacientes con tratamiento GCE presentan mayor RI, aquellos que no son tratados con este fármaco, tienen una sensibilidad a esta hormona significativamente menor que lo primeros y aún menor que los controles sanos, por lo que es posible que ésta sea una asociación independiente y solo explique parcialmente dichas alteraciones, encontrándose una variación de 15.6% en los niveles de insulina en ayuno explicados por dosis de prednisolona. (19,20)

1.2.1 Resistencia a la insulina (RI)

Es la respuesta tisular de la insulina menos eficiente a la esperada, por efecto de la hormona o comportamiento de su receptor, con el consiguiente aumento de insulinemia y sus efectos metabólicos y aumento de la morbimortalidad cardiovascular. (21)

El estándar de oro para evaluar la sensibilidad a la insulina es la prueba CLAMP hiperinsulinémica euglicémica, pero que al requerir de accesos vasculares periféricos para infusión continua de glucosa e insulina y de la toma de muestras sanguíneas múltiples, no es una técnica práctica de rutina para su evaluación; en el cuadro 3 se comparan las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de detección de RI. (22)

1.2.1.1 Índice Quantose-IR

En el 2013, Cobb y cols, (23) realizaron un estudio metabólico no dirigido con muestras plasmáticas en ayuno de pacientes no diabéticos en seguimiento por 3 años con el fin de generar y validar una técnica de diagnóstico de RI: Estudio RISC (Estudio de relación entre la sensibilidad a la insulina y enfermedad cardiovascular), dando como resultado el algoritmo *Quantose*, una técnica de regresión lineal múltiple de la cuantificación de insulina; se identificaron metabolitos con funciones en la acción y secreción de insulina, así como en la función de la célula beta pancreática; se identificaron metabolitos que correlacionaran con el valor M derivado de la técnica CLAMP hiperinsulinémico-euglicémico y para su cuantificación absoluta se analizaron mediante un ensayo de cromatografía líquida de ultra alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas en tándem.

Se generaron algoritmos para la predicción de RI y modelos en el que el número de variables óptimo para su desarrollo fue 4, por lo que el modelo del

logaritmo final fue desarrollado y optimizado usando este número de variables, seleccionándose en el siguiente orden: insulina en ayuno, ácido alfa-hidroxiacético (a-HB), L-GPC (1-linoleoilglicerolfosfolina) y estereato, este último con propiedades analíticas poco deseables, por lo que se determinó que el oleato de ácido graso era un sustituto adecuado. (23)

El a-HB es un ácido orgánico derivado del α -cetobutirato (α -KB), perteneciente al metabolismo intermedio de aminoácidos, síntesis de glutatión y del ciclo ácido tricarboxílico, con efectos inhibitorios en la liberación de insulina; se forma como un subproducto durante la formación de α -KB a través de una reacción catalizada por la lactato-deshidrogenasa (LDH) o por la α -hidroxiacético deshidrogenasa (α -HBDH); su acumulación ocurre in vivo cuando la formación de α -KB excede la velocidad de su catabolismo, lo cual conduce a la acumulación del substrato o cuando se inhibe la catalización de α -KB a propionil-CoA, o bien por la conversión de cistationina a cisteína, esto último se explica en condiciones de estrés oxidativo, donde hay mayor flujo de cisteína para la producción de glutatión. Otro mecanismo del aumento es secundario a la elevación de la proporción de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Oxidada/Reducida (NADH/NAD⁺) por la oxidación de lípidos, lo cual es una característica de la RI. (24)

El L-GPC es una lisofosfolina formada por la acción de la fosfolipasa A2 en hígado y por la lecitina-colesterolaciltransferasa en la circulación, la cual aumenta su actividad en estados proinflamatorios. (23). Es una molécula de señalización de lípidos con efecto opuesto en la liberación de insulina, lo que evidencia que ciertas moléculas de señalización de lípidos estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa a través de receptores de lisofosfolípidos en células beta pancreáticas con la liberación consecuente de péptido-1 similar al glucagón en las células L intestinales. (23) Su concentración es inversamente proporcional a la presencia de RI. (24)

Por otra parte, el ácido oleico tiene correlación positiva con un incremento en la lipólisis y RI. (25)

El índice Quantose tiene como ventaja que fue validada por el estándar de oro, no requiere ajuste según la edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de DM, índice de masa corporal o nivel de actividad física y para el punto de corte, se considera un valor por arriba de 63 como RI y, por debajo de 63 sensibilidad a la insulina. (26)

Cuadro 3. Ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de detección de resistencia a la insulina

Técnica	Ventajas	Desventajas
Técnicas con carga de glucosa y medición de glucosa e insulina en conjunto		
Técnica CLAMP	Estándar de oro para el diagnóstico de RI, con medición directa de insulina en estado basal y tras infusión de glucosa	Complejo de realizar, requiere de accesos vasculares periféricos para infusión continua de glucosa e insulina y de la toma de muestras sanguíneas múltiples
Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)	Utilizada como método diagnóstico de intolerancia a la glucosa y complementarios a otras técnicas	No es útil para el diagnóstico de resistencia a la insulina
MINMOD	Reflejan de manera indirecta el desarrollo de resistencia a la insulina.	Toma de muestras sanguíneas múltiples y análisis mediante el software MINMOD
FSIVGTT	Requiere de la proporción de glucosa:insulina, siendo de alta especificidad y sensibilidad para evaluar sensibilidad a la insulina	No demuestra adecuadamente la fisiología de la sensibilidad a la insulina.
Marcadores que abordan resistencia a la insulina en estado estacionario sin ninguna intervención		
HOMAIR	Evalúa las concentraciones de glucosa e insulina en estado basal. Simple. Mínimamente invasivo	No es predictivo a largo plazo. Se requiere de ajuste según las características demográficas
QUICKI	Índice poco invasivo para el diagnóstico de resistencia a la insulina	No es un índice predictivo a largo plazo, además existen variaciones múltiples en los resultados debido a que no se cuentan con puntos de corte establecidos
FIRI	Índice práctico que permite la detección de resistencia a la insulina previo a su aparición clínica	La técnica aún no se encuentra estandarizada

CLAMP: técnica de pinzamiento hiperinsulinémico euglicémico RI: resistencia a la insulina, MINMOD: Modelo de Análisis de prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa muestreada con frecuencia, HOMA-IR: Evaluación de modelo de homeostasis para resistencia a la insulina, QUICKI: Índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina, FIRI: Índice de resistencia a la insulina en ayuno, FSIVGTT: Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa muestreada con frecuencia, Datos tomados de: Cobb et al., 2013; Díaz Merino, García Carrasco, & Mendoza Pinto, 2018; Khan et al., 2019

1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)

La RI tiene como consecuencia una entidad conocida como prediabetes, cuando la glucemia se encuentra por encima de los valores normales, pero por debajo del umbral de diagnóstico de diabetes mellitus, la cual, es definida como una enfermedad sistémica crónico-degenerativa caracterizada por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, afectando el metabolismo intermedio de carbohidratos, proteínas y lípidos. (29) Se considera una entidad clínicamente heterogénea, en la que su clasificación es de utilidad por el tratamiento, sin embargo, al momento del diagnóstico, muy pocos pacientes pueden ser clasificados en un tipo u otro, pero cabe mencionar que la patogenia fundamental de la DM 2, es la pérdida progresiva de la secreción de insulina por células beta, frecuentemente por RI.(30)

1.2.2.1 Epidemiología

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), (31), la prevalencia mundial de diabetes se estima en 9.3%, lo que indica que 351.7 millones de personas en edad activa de 20-64 años tiene diabetes diagnosticada o sin diagnosticar; mientras que la prevalencia para tolerancia anormal a la glucosa es de 7.5% (379.9 millones de adultos de 20-79 años). En cuanto a la incidencia, aún no es posible intentar su cálculo, dado que son pocos los estudios realizados en el tema, sin embargo, en revisiones sistemáticas recientes se han informado tendencias que demuestran que entre el 2006 y 2014, el 27% de las poblaciones registradas fue estable su incidencia, mientras que el 36% tuvo una tendencia en descenso, y otro 36% reportó una tendencia ascendente en su incidencia; en dichos estudios es difícil determinar de manera precisa el tipo de diabetes, no obstante, la población de estudio fue en adultos, en los cuales la incidencia de DM 2 es de mayor magnitud que la diabetes tipo 1. (31)

En el 2019, México ocupó el sexto lugar mundial con 12.8 (7.2-15.4) millones de adultos (20-79 años) con DM, una prevalencia nacional de 15.2% (8.6-18.2; IC 95%) y se estima una proporción de 38.6% aun sin diagnosticar. (31)

1.2.2.2 Diagnóstico

Si bien, hay criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de esta enfermedad, es importante conocer que el valor de la prueba de curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) a las 2 horas, diagnostica más pacientes con diabetes y prediabetes que la glucosa en ayuno; mientras que con la hemoglobina glucosilada (HbA1c), es necesario considerar aspectos como la posibilidad de hemoglobinopatías y condiciones asociadas como anemia falciforme, embarazo, deficiencia de deshidrogenasa glucosa 6-fosfato, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hemodiálisis, hemorragia o transfusiones. (30)

1.2.2.3 Prevención y tratamiento

Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), (30) para la prevención o retraso de la DM 2, mencionan que el estilo de vida y la terapia conductual con un plan de alimentación bajo en calorías es muy eficaz y podría reducir la incidencia de en un 58% a 3 años, manteniendo una pérdida de 7% del peso mínimo y 150 minutos de actividad física de intensidad moderada por semana (similar a una caminata rápida), esto último mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la grasa abdominal.

En cuanto a la alimentación, se recomiendan patrones de alimentación mediterráneos y bajos en calorías y grasas, así como la importancia de la calidad general de los alimentos consumidos con énfasis en granos enteros, legumbres, nueces, frutas y verduras, y alimentos mínimamente refinados y procesados. (30)

Por otra parte, fumar se ha visto asociado al aumento de riesgo de DM 2; por lo tanto, la evaluación de su consumo y la derivación para dejar de fumar debe ser parte de la atención de rutina para las personas prediabéticas. (30)

El tratamiento médico incluye diversos fármacos, sin embargo, la metformina es el que ha demostrado su eficacia en la prevención de diabetes; por otra parte, el déficit de insulina tiene como consecuencia hiperglucemia y otras alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, cetoacidosis y catabolismo tisular, por lo que en presencia de estas condiciones y en caso de una HbA1c > 10% o glucosa sérica ≥ 300 mg/dl debe considerarse su uso. (30)

1.2.3 Diabetes inducida por glucocorticoides (GCE)

Si bien, se define como el aumento de glucosa secundaria al tratamiento con CE en individuos sin diagnóstico conocido de diabetes, no se ha establecido una dosis específica para su determinación; según datos de la Sociedad Británica de Diabetes (JBDS), la prevalencia de diabetes en pacientes usuarios de GCE se estima en 16%. (32)

Los GCE sintéticos imitan el efecto de los esteroides endógenos que cruzan la membrana celular para unirse a receptores citoplasmáticos específicos, modulando la transcripción de ADN e inhibiendo proteínas inflamatorias; modula el metabolismo de los carbohidratos por efectos en la célula beta pancreática, induciendo RI por efectos en receptores hepáticos, musculares y de tejido adiposo. (32) Un ciclo de GCE corto o único puede dar como resultado hiperglucemia al final de la mañana que continúa hasta la noche, y posteriormente disminuir sus cifras; en el caso de GCE de acción intermedia, como la prednisona, la hiperglucemia tiene un pico a las 4-8 horas con una duración de 12-16 horas manifestada en el periodo postprandial y con normalización en la glucemia basal, por lo cual el diagnóstico se realiza con los mismos criterios que la DM, pero por las razones antes mencionadas, la toma de glucosa en ayuno en sujetos con tratamiento GCE infravalora su

diagnóstico, por lo que se recomienda el uso de HbA1c en pacientes con más de dos meses de tratamiento por riesgo de un resultado falso negativo. (32,33)

En un ensayo clínico aleatorizado, realizado por Van Raalte y cols, , (34) en sujetos sanos evaluaron los efectos adversos en el metabolismo debido a GCE, para lo que se asignó un grupo que recibió prednisolona a 7.5 mg, otro con 30 mg y un último grupo que recibió placebo, todos ellos durante 2 semanas; como resultado obtuvieron que la prednisolona a dosis de 7.5 mg no modificó los niveles de insulina plasmática en ayuno 29 pmol/l (<15-40) vs 19 pmol/l (<15-42); p .0004, ni los niveles glucagón (65 ng/l (53-74) vs 61 ng/l (53-74); p .019), además de que durante este tiempo se alteró la capacidad de la insulina para suprimir la producción endógena de glucosa, la lipólisis y los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres; mientras que el grupo que recibió 30 mg, sí presentaron hiperinsulinemia en ayuno (19 pmol/l (<15-27) vs 34 (pmol/l) (23-51); p .0004) e hiperglucagonemia (48 ng/l (41-59) vs 62 ng/l (53-80); p .019), alterando en mayor medida los efectos de la insulina sobre la producción endógena, la eliminación de glucosa y la lipólisis respecto al primer grupo, además de que aumentaron los niveles de triglicéridos en estos pacientes (0.59 mmol/l (0.35-0.72) vs 0.68 mmol/l (0.62-1.20); p .019). (34)

En otro estudio realizado en el 2013, se definió como "dosis alta de esteroide" a la dosis de prednisona igual o mayor de 25 mg/d, dexametasona 4mg/d o mayor, hidrocortisona 100 mg/d o más, administrados por más de 48 horas en pacientes hospitalizados, donde se encontró que el 86% de los pacientes con estas dosis tuvieron al menos un episodio de hiperglucemia, presentándose en su mayoría dentro de los primeros 2 días de inicio del tratamiento. (35)

Se han realizado diversos estudios de prevalencia y factores de riesgo de DM inducida por GCE; uno de ellos es el realizado por Uzu y cols (36), quienes durante el estudio de pacientes con enfermedades renales primarias en tratamiento con una dosis inicial de prednisona oral de 0.8 a 1 mg/kg/día por al menos 4 semanas, encontraron una frecuencia de 40.5% con diagnóstico nuevo de DM, los cuales fueron diagnosticados tras una glucosa postprandial a las 2 horas aun cuando su glucosa en ayuno era normal. Con la misma técnica diagnóstica, Iwamoto et al, (37)

encontraron una prevalencia de 25% en pacientes con enfermedades neurológicas en tratamiento con altas dosis de GCE.

Hablando específicamente en enfermedades reumatológicas, Güven y cols (38) definieron como diabetes inducida por GCE a la alteración de glucosa sérica después del inicio del tratamiento GCE, seleccionaron pacientes hospitalizados en tratamiento con dosis intermedias a altas de esteroides (\pm 15 mg/día de prednisolona o su equivalente), y se encontró que el pico máximo de las concentraciones de glucosa es 2 horas posterior a la comida y cena en el tercer día de inicio de la terapia esteroidea; aquí se encontró una prevalencia estimada de 42%.

2. Antecedentes específicos

2.1 Lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus

Si bien, hasta nuestro conocimiento no existen estudios específicos de incidencia de DM 2 en pacientes con LES, sí se ha estudiado en conjunto con otros factores y existe evidencia que en el LES la morbimortalidad se encuentra asociada al aumento del riesgo de enfermedad coronaria y otras enfermedades cardiovasculares, probablemente subyacentes a la presencia de aterosclerosis prematura. (39) Una de las razones de importancia para el estudio de la incidencia de DM en pacientes lúpicos, es el impacto en la presencia de otras comorbilidades, un ejemplo de ello es la incidencia mayor de enfermedad renal terminal en pacientes lúpicos con DM comparados con aquellos no diabéticos. (40)

Un ejemplo de ellos es el estudio realizado en 2001 para evaluar los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en LES, en el cual se reportó la presencia de DM en 3 pacientes con LES y antecedente de enfermedad cardiovascular (3/26), comparado con los controles lúpicos que no tenían manifestación alguna de enfermedad cardiovascular (1/26; p .05) y los controles sanos (1/26; p .06). (41) En otro estudio de factores de riesgo tradicionales en pacientes con LES en seguimiento por 3 años, se encontró un aumento significativo de los factores de riesgo modificables, específicamente diabetes, aumentó de 5.3% ($n=8$) a 8.6% ($n=13$) (p .063) durante los 3 años de seguimiento, comparado al estado basal. (42)

Debido a la evidencia de la presencia de hiperglicemia en pacientes lúpicos, en el 2010, se desarrolló un estudio para identificar las características y factores de riesgo para hiperglicemia en 146 mujeres lúpicas, ellas fueron evaluadas mediante los criterios diagnósticos de la OMS 1999, diagnosticándose como intolerantes a la glucosa a 25 pacientes (17.1%) y 21 (14.4%) de ellas como diabéticas. (43)

También se han realizado estudios de frecuencia de DM inducida por GCE; el primero de ellos realizado en el 2011 por Ha y cols., (44) se tomaron en cuenta dosis

altas de GCE (>1 mg/kg/día por al menos 4 semanas, con o sin pulsos de esteroides), desarrollándose DM inducida por GCE el 12.6% (n=16) (95% CI 6.8-18.4%) evaluado mediante glucosa en ayuno o glucosa plasmática al azar. Posteriormente, en el 2015, Shaharir y cols. (45), obtuvieron 13% de pacientes con diabetes inducida por GCE de una cohorte de 100 pacientes con LES, 11 de ellos fueron casos prevalentes y 2 casos incidentes.

Tomando en cuenta que los pacientes lúpicos generalmente se encuentran en tratamiento con inmunosupresores como hidroxicloroquina, algunos estudios evaluaron la relación del tratamiento con este fármaco y el riesgo de padecer DM; en primer lugar, el realizado por Yi-Ming Chen y cols, en el 2015, (15) encontraron que el riesgo de presentar DM en pacientes con LES aumenta con la edad (HR 8.38 (95% CI 3.78, 18.60); $p < .001$), así como en aquellos pacientes que son tratados con prednisona >10 mg diarios (HR 2.29 (95% CI 1.34, 3.93); $p .003$) y en aquellos que tienen un dosis acumulativa de hidroxicloroquina < 129 g (HR 2.29 (95% CI 1.34, 3.93; $p .003$), además se identificaron 221 pacientes diabéticos de recién diagnóstico de una muestra de 8628 pacientes lúpicos. Posteriormente en un estudio longitudinal realizado en el 2020 con el objetivo de evaluar la asociación entre la adherencia al tratamiento antimalárico y el riesgo de DM 2, concluyendo que los pacientes lúpicos que cumplen adecuadamente con el tratamiento con una adherencia mayor al 90%, tienen un 39% menos de posibilidades de desarrollar DM (0,61, IC del 95%, 0,40 - 0,93), aquí se encontraron 140 casos incidentes de DM 2. (46)

Como parte del desarrollo de DM, la prediabetes representa una entidad previa a esta enfermedad posterior al desarrollo de RI. Si bien durante la revisión de la literatura no se encontraron estudios que evaluaran esta entidad en LES, Ursini y cols. (47) evaluaron la proporción de pacientes con artritis reumatoide (AR) con prediabetes y DM mediante CTOG con 75 g de glucosa, con muestras a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, la prevalencia de diabetes fue significativamente mayor en pacientes con AR (10/100 vs 2/100, $p .02$), sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la prevalencia de prediabetes, lo cual se interpretó como una

progresión acelerada de la enfermedad metabólica. Además, los autores sugieren que estos resultados son secundarios a la presencia de RI muscular en pacientes con AR, lo cual se atribuye a factores de riesgo clásicos y a la actividad de la inflamatoria per se, secundario a la presencia de citocinas inflamatorias, principalmente TNF-alfa e IL-6 en la señalización de insulina independientemente de los GCE. (47)

2.2 Resistencia a la insulina mediante el Índice Quantose-IR en lupus eritematoso sistémico

Aunque la técnica Quantose-IR fue desarrollada y validada dentro de la población europea (Estudio RISC), ya ha sido utilizada en población mexicana en estudios con características demográficas similares, (48) donde se evaluó la frecuencia de RI en pacientes con esclerosis múltiple y su asociación con la gravedad de la enfermedad. Además, su uso se ha extendido en la detección proactiva de enfermedades crónicas relacionadas con la edad en adultos aparentemente sanos, en combinación con estudios de genómica, diagnósticos de imagen avanzados. (49)

En el 2018, se realizó un estudio comparativo de casos y controles, observacional, transversal en el Centro Médico Nacional (CMN) “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, (28) con el objetivo de determinar la frecuencia de RI de acuerdo con índice Quantose en pacientes con LES diagnosticados según los criterios del ACR 1997, mayores de edad. Se presentó RI medida por índice Quantose-IR en 45 pacientes (64.3%) de la población incluida en el estudio con un puntaje promedio de 66.27 ± 16.19 y cabe mencionar que en ellos no se utilizó una estrategia estandarizada como tratamiento de RI, únicamente recomendaciones generales a juicio clínico, entre los que se incluyeron los cambios de estilo de vida, promoviendo una dieta balanceada, aumento de la actividad física y, cese del tabaquismo y alcoholismo. (28)

CAPÍTULO 2

3. Planteamiento del problema

El LES es una enfermedad reumatológica, crónica con daño a diversos órganos y sistemas, acompañada de un incremento en la morbimortalidad secundaria a la presencia de RI, que en su mayoría conduce al desarrollo de DM y prediabetes; además de los factores de riesgo clásicos se han identificado otros factores involucrados en el desarrollo de esta comorbilidad como lo es la propia inflamación crónica, el uso de fármacos para su manejo, especialmente los GCE.

El estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina es la prueba CLAMP hiperinsulinémica euglicémica pero no es una técnica práctica de rutina para su evaluación, por lo que el desarrollo del Índice Quantose-IR, al ser una técnica que requiere de una sola muestra sérica en ayuno representa una alternativa para su medición.

Hasta el momento no existen estudios que analicen la incidencia de DM en pacientes con LES, únicamente estudios transversales que incluyen diversos factores en conjunto y con métodos autoaplicados para su diagnóstico sin un diseño propio para detectar esta complicación, además de ser estudios retrospectivos y no prospectivos, por lo que uno de los propósitos de conocer la relación entre la RI y la incidencia de DM en estos pacientes, es la contribución de datos y conocimientos que pudieran ser de utilidad con el fin de disminuir la morbimortalidad.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de Diabetes Mellitus a 3 años en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que participaron en la detección de Resistencia a la Insulina por medio del Índice Quantose?

4. Hipótesis

La incidencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico a tres años del diagnóstico de Resistencia a la Insulina mediante el Índice Quantose es mayor que en aquellos que presentaron un Índice Quantose normal.

5. Justificación

El LES es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria sistémica, secundario a la interacción de varios factores tanto del huésped como ambientales, su mortalidad se ha asociado al daño orgánico acumulado, dentro de los cuales se incluyen eventos cardiovasculares, como consecuencia del estado proinflamatorio crónico que supone la misma enfermedad, así como los efectos adversos de los fármacos usados en el control. Una de las comorbilidades de interés es la DM, debido a que es bien conocido su relación con la presencia de RI, y este último a la presencia de LES.

Tomando en cuenta la relación de LES y el riesgo de padecer DM, resultaría útil el estudio y registro de la incidencia de esta comorbilidad en quienes fue detectado la presencia de RI en un periodo previo, mediante el índice Quantose-IR, debido a que es la técnica más práctica de rutina usada como herramienta útil de medición y que, a pesar de haber sido desarrollada en población europea, en nuestro país ha sido utilizado en estudios con características demográficas similares.

El retraso en el diagnóstico de las comorbilidades relacionadas al LES, los periodos de actividad de la enfermedad, así como las infecciones, ejercen un impacto negativo en la supervivencia de pacientes a largo plazo, por lo que se requiere de una alta sospecha clínica para establecimiento del diagnóstico oportuno, identificación de la gravedad de la enfermedad y establecimiento del tratamiento; también es importante el reconocer que la hiperglucemia puede llegar a constituir un problema en la práctica clínica por motivos como su prevalencia infra estimada y por las complicaciones secundarias a ella como el aumento de los ingresos hospitalarios y su permanencia prolongada.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico a tres años del diagnóstico de Resistencia a la Insulina mediante el Índice Quantose-IR

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la incidencia de DM 2 a tres años de la determinación del Índice Quantose-IR
2. Determinar la incidencia de diabetes inducida por GCE a tres años de la determinación del Índice Quantose-IR
3. Determinar la incidencia de prediabetes a tres años de la determinación del Índice Quantose-IR
4. Proponer una definición para el diagnóstico de diabetes inducida por GCE

7. Metodología

7.1 Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio de tipo descriptivo, de maniobra, observacional, longitudinal, ambilectivo y homodémico.

7.2 Ubicación espacio-tiempo

Se llevó a cabo con los pacientes ambulatorios de la cohorte de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas atendidos en la consulta externa del CMN “Manuel Ávila Camacho” del IMSS, Puebla, Puebla de agosto de 2019 a junio de 2021.

7.3 Marco muestral

La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo con los criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y que contaban con una determinación previa de Índice Quantose-IR (23) de la base de datos el proyecto realizado en el periodo 2016-2018 con el título de “Resistencia a la insulina evaluada por el índice Quantose-IR”, con número de registro R-2017-2106-3 por el comité de ética del IMSS y 513, libro 2, hoja 47 del Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

El muestreo realizado fue de tipo no probabilístico. Y la muestra fue calculada en una población finita por diferencia de proporciones considerando el estudio “Prevalence of Undiagnosed Diabetes in Rheumatoid Arthritis: an OGTT Study”. Cuando se espera una proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de .1 (p) y una proporción aproximada de la población que no presenta el

fenómeno de .9 (q), con un nivel de confianza de 95% y un valor crítico de Z de 1.96, precisión de .05 (d), resultando una muestra de 70 pacientes.(47,50)

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión:

- Mayores de edad que firmen el consentimiento para participar en el estudio

7.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal
- Patologías cardiovasculares
- Embarazo en cualquier trimestre.

7.4.3 Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con notas médicas en el expediente clínico
- Pérdida de afiliación, o muerte durante el periodo de estudio
- Pacientes que presenten crisis lúpica que requieran de hospitalización durante la realización del estudio
- Pacientes que no completaron el formulario
- Pacientes que decidieron no compartir su información

7.5 Definición de las variables y escalas de medición

VARIABLES DE ESTUDIO (Ver Anexo 15.1)

- Diabetes mellitus
- Prediabetes
- Diabetes inducida por GCE
- Resistencia a la insulina

VARIABLES DE AJUSTE (Ver anexo 15.1)

- Dosis acumulada de esteroide
- Fármacos hipoglucemiantes orales

7.6 Técnicas y procedimientos

7.6.1 Técnicas

Determinación de las variables sociodemográficas

En los pacientes diagnosticados con LES según los criterios ACR 1997 (Anexo 15.2.1) se obtuvo la determinación de las variables sociodemográficas (Anexo 15.2.2) a través de la revisión de las notas médicas registradas en el expediente clínico, así como por entrevista vía telefónica realizada a los pacientes. Posteriormente el registro de los datos se llevó a cabo en la Hoja de recolección de datos (Anexo 15.2.3)

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla, calculado por la división del peso en kilos entre el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2) y clasifica al individuo en bajo peso (<18.5), normal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9), obesidad grado I (30-34.9), obesidad grado II (35-39.9) y, obesidad grado III (>40).

El índice cintura-cadera (ICC) como medida antropométrica determina la distribución de la grasa corporal y la obesidad abdominal. Se calcula dividiendo la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Para su registro, se les envió a los pacientes vía mensaje de texto información acerca de la técnica correcta de la medición de la circunferencia de cintura y cadera para que a través de ello pudieran realizarlo y posteriormente enviar las medidas.

El índice de Actividad SLEDAI para pacientes con LES permite determinar la intensidad de la enfermedad lúpica durante el examen clínico por sistemas y por pruebas de laboratorio, para los cuales precisan ser manifestados durante al menos 10 días previos a la aplicación. Cada aspecto evaluado otorga un puntaje establecido que posteriormente se suma y según el puntaje del índice. Una de sus variaciones es el MEXSLEDAI (Anexo 15.2.4). (51)

El índice SLICC (Anexo 15.2.5) es un instrumento de daño acumulado en pacientes con LES que incluye la evaluación de 12 órganos y sistemas; registra el daño producido en estos pacientes independientemente de su causa, éste debe presentarse durante al menos 6 meses, los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2 y la misma lesión no puede ser puntuada 2 veces. Tiene una sensibilidad de 97% y una correlación intraclase de 0.55. (52)

Índice Quantose-IR

El índice Quantose-IR (Anexo 15.2.6) es una prueba simple para el diagnóstico de RI e indicador temprano de riesgo para el desarrollo de prediabetes y DM 2. Que consiste en un algoritmo de regresión lineal múltiple de la cuantificación de insulina y de los metabolitos con funciones en la acción y secreción de la hormona, así como en la función de la célula beta pancreática, mediante una sola toma de muestra sanguínea (Anexo 15.2.7). El punto de corte es 63 considerándose un valor por arriba de 63 como RI y, por debajo de 63 sensibilidad a la insulina. (23)

Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2

Si bien la DM 2 puede diagnosticarse según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes mediante técnicas de laboratorio, por cuestiones de pandemia, no se pudieron aplicar los criterios, por lo que se optó por el interrogatorio clínico dirigido y corroborado por expediente.

Además, por las mismas razones, los pacientes no pudieron acudir a todas las consultas médicas programadas, por lo que varias mediciones tuvieron que ajustarse a las circunstancias. Los pacientes fueron contactados vía telefónica y se les envió información acerca de la técnica correcta de medición de cintura y cadera con el objetivo de que se proporcionaran estos datos, se les enviaron infografías sobre las recomendaciones de alimentación y actividad física como una estrategia de promoción a la salud. De la misma forma, al no contar con datos de laboratorio requeridos para cálculo del índice SLEDAI-2K, la actividad de la enfermedad fue evaluada mediante el índice MEXSLEDAI.

7.6.2 Estrategia de trabajo

Etapa I

El presente proyecto de investigación se registró ante Comité de Investigación y la Secretaría de Investigación y Estudio de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) el 06 de marzo de 2020, Libro 2, Hoja 131, Número de registro 807 006 (Anexo 15.3.1) y ante el Comité de Ética del IMSS con Número de Registro Institucional: R-2020-2106-006 (Anexo 15.3.2).

Etapa II

Identificación de los sujetos de estudio que cumplan con los criterios de inclusión.

Etapa III

Revisión de los expedientes clínicos y entrevista vía telefónica a los pacientes para el interrogatorio dirigido. También se envió información acerca de la técnica correcta de medición de la cintura-cadera para el cálculo del índice cintura-cadera, así como recomendaciones generales de alimentación y actividad física.

Etapa IV

Los datos obtenidos de las características demográficas, variables clínicas de la enfermedad y variables metabólicas se transcribieron en la Hoja de recolección de datos (Anexo 15.2.3) y en una base de datos en Excel, así como en Statistics Program Sciences Socials (IBM SPSS Statistics) para Windows en su versión 25 para el posterior análisis de datos.

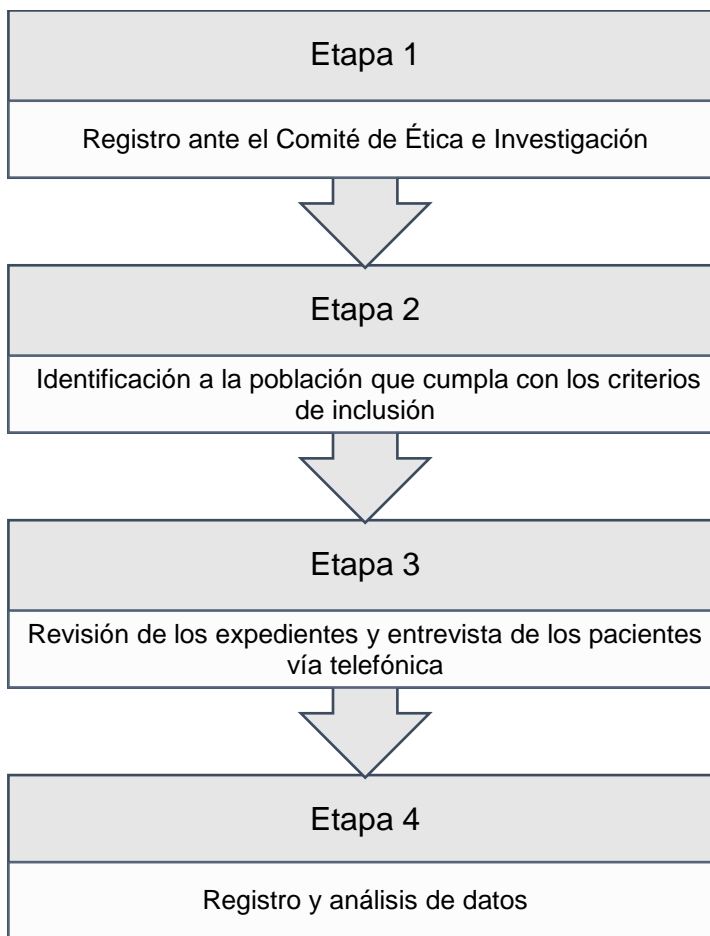


Figura 1. Diagrama de flujo

7.7 Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de normalidad para el análisis exploratorio de las variables, por lo que al presentar una distribución no normal se utilizaron pruebas no paramétricas. Para su descripción se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para variables nominales y medidas de tendencia central para variables dimensionales.

La incidencia se definió como el número de nuevos casos de DM 2 dividido entre el número total de seguimiento por paciente-mes. Para la expresión de la medida de los resultados se utilizó el cálculo de riesgo relativo (RR), para la estimación de la fuerza de asociación.

Se utilizaron pruebas de chi-cuadrada para la diferencia de proporciones entre grupos para variables nominales, prueba t de Student y U de Mann-Whitney, para la diferencia de promedios en variables numéricas continuas con distribución normal y no normal, respectivamente. Para la comparación de las características de la población en estado basal y durante el seguimiento, se realizó la prueba T pareada para las variables numéricas, y las pruebas no paramétricas McNemar y Wilcoxon para la comparación de las variables categóricas dicotómicas y ordinales, respectivamente.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico IBM SPSS (SPSS v. 25 para Windows) con valor significativo $p < .05$.

Finalmente, se realizó el cálculo del poder estadístico esperando un valor mayor al 80% y el tamaño del efecto con los criterios de .10= pequeño, .30= mediano, .50= grande, con el programa GPower 3.1.

8. Resultados

Selección de los sujetos de estudio

De un total de 70 pacientes de la Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho del IMSS delegación Puebla con diagnóstico de LES y determinación previa del Índice Quantose-IR, de los cuales el 100% cumplía con los criterios de inclusión, se eliminaron a nueve pacientes, siete de ellas por no contar con notas recientes en el expediente clínico o reporte de los resultados de laboratorio y, una paciente por defunción y una más por pérdida de la afiliación, incluyéndose a un total de 61 sujetos al estudio. Fig. 2

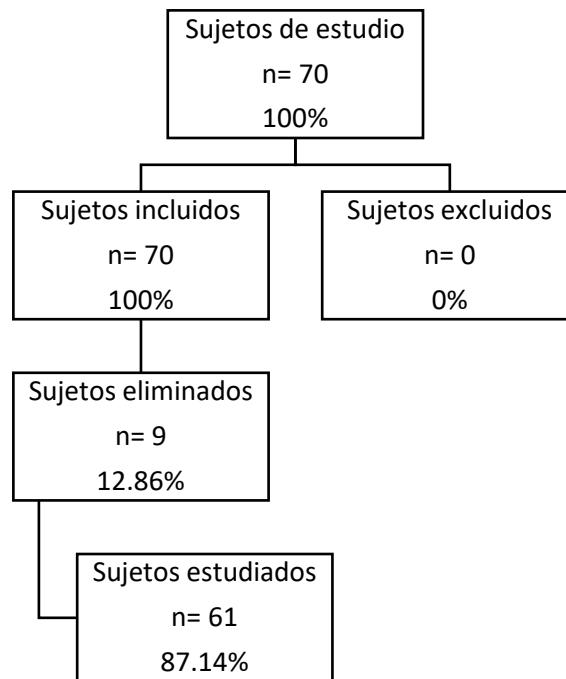


Figura 2. Reclutamiento y selección de sujetos de estudio.

No obstante, se realizó la comparación entre el grupo de los sujetos incluidos y los sujetos eliminados de las variables analizadas en estado basal; no se encontró

diferencia estadísticamente significativa en las variables a excepción de la duración de enfermedad, siendo mayor para los sujetos incluidos (13 años vs 10 años, $p .04$).

Cuadro 4

Cuadro 4. Características clínicas y de laboratorio durante el estado basal entre los sujetos incluidos y eliminados

	No incluidos N= 9	Incluidos N= 61	<i>p</i>
Edad, años	33 (29-45.50)	40 (33-48)	.23
Edad al momento del diagnóstico, años	22 (18.50-39)	27 (20.50-33)	.67
Duración de la enfermedad, años	10 (2.50-12.50)	13 (9-18)	.04
Puntaje SLEDAI	2 (0-3)	2 (0-4)	.64
Puntaje SLICC	0 (0-1.5)	0 (0-1)	.68
Dosis de esteroide al día, mg	7.56 (6.25-10)	7.5 (5-12.5)	.89
Dosis acumulada de esteroide, g	1.35 (1.05-1.73)	1.35 (0.90-2.70)	.83
Peso, kg	60.3 (50.25-67)	63 (55.85-69.20)	.20
Talla, m	1.53 (1.49-1.56)	1.55 (1.52-1.59)	.25
IMC	26.10 (22.14-27.71)	26.24 (23.17-29.34)	.46
Circunferencia de cintura, cm	92 (76-94)	90 (81.50-98)	.59
Circunferencia de cadera, cm	96 (86-104.5)	98 (90.25-106.50)	.23
ICC	0.93 (0.82-0.95)	0.91 (0.86-0.96)	.95
Puntaje Quantose-IR	53 (43-75)	70 (54.50-80.50)	.18
Tensión arterial sistólica, mmHg	120 (107.50-130)	120 (110-125)	.89
Tensión arterial diastólica, mmHg	74 (70-82.50)	80 (70-80)	.47
Glucosa, mg/dl	91 (84-113.50)	88 (77-100)	.24
HbA1c, %	5.20 (4.95-60)	5.30 (5-5.80)	.50
Colesterol, mg/dl	165 (155-216.50)	182 (169-22)	.35
Triglicéridos, mg/dl	138 (81.5-168)	133 (95-209.50)	.75

Todos los datos son presentados como mediana (rango intercuartílico); mg: miligramos; g: gramos; m: metros; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; cm: centímetros, mmHg milímetros de mercurio, mg/dl miligramos sobre decilitro

Prueba U de Mann-Whitney $p \leq .05$

Características de los pacientes en estado basal y durante el seguimiento

Se compararon las variables sociodemográficas, clínicas y metabólicas de los pacientes incluidos en el estudio (Cuadro 5) tras una mediana de seguimiento de la cohorte de 39 meses y un rango intercuartílico de (35.24-40.80), con un

seguimiento total de 2297.26 pacientes-meses tras la medición del índice Quantose-IR hasta la última evaluación, o bien, al momento del reporte de DM 2. La media del peso en kilogramos de los pacientes aumentó respecto al estado basal, así como el porcentaje de pacientes en sobrepeso y obesidad; el cálculo del ICC de 34 pacientes obtuvo una mediana 0.91 y un rango intercuartílico (0.88-0.95). Se encontró una diferencia significativa en las variables de edad (40.52 ± 10.74 vs 43.08 ± 10.68 , $p < .001$), talla (1.55 ± 0.06 vs 1.54 ± 0.05 , $p < .001$), circunferencia de cintura (90.10 ± 11.61 vs 94.82 ± 14.62 , $p < .001$) e ICC (0.90 RIC 0.86-0.95 vs 0.91 RIC 0.88-0.95, $p < .001$), así como los valores de tensión arterial sistólica (120 RIC 110-125 vs 110 RIC 100-116, $p < .001$) y diastólica (80 RIC 70-80 vs 70 RIC 70-80, $p < .001$).

Cuadro 5. Características sociodemográficas y antropométricas

	Basal	Seguimiento	n= 61 p
Sexo femenino %	100%	100%	
Edad, años	40.52 ± 10.74	43.08 ± 10.68	< .001**
Peso, kg	63.87 ± 11.48	65.10 ± 12.24	.06**
Talla en metros	1.55 ± 0.06	1.54 ± 0.05	< .001**
IMC, kg/m ²	26.58 ± 4.59	27.52 ± 4.94	< .001**
Bajo peso	0 (0%)	1 (1.6%)	.13***
Peso normal	22 (36.10%)	18 (29.50%)	
Sobrepeso	27 (44.30%)	28 (45.90%)	
Obesidad grado 1	9 (14.80%)	11 (18%)	
Obesidad grado 2	3 (4.90%)	2 (3.30%)	
Obesidad grado 3	0	1 (1.60%)	
Circunferencia cintura, cm	90.10 ± 11.61	94.82 ± 14.62	< .001**
Circunferencia cadera, cm	98 (RIC 90.25-106.50) †	102 (RIC 94.38-110) †	.82**
ICC	0.90 (RIC 0.86- 0.95) †	0.91 (0.88-0.95) †	< .001**
Pacientes con HAS	15 (24.60%)	20 (32.80%)	.06*
Tensión arterial sistólica, mmHg	120 (RIC 110-125) †	110 (RIC 100-116) †	< .001**
Tensión arterial diastólica, mmHg	80 (RIC 70-80) †	70 (RIC 70-80) †	< .001**

† Mediana, (RIC)=rango intercuartílico, kg: kilogramos, m²: metro cuadrado; cm:centímetros, mmHg milímetros de mercurio, ICC: índice cintura-cadera, IMC: índice de masa corporal

* Prueba de McNemar ** Prueba t pareada *** Prueba de Wilcoxon $p \leq .05$

En cuanto a las características clínicas de la enfermedad (Cuadro 6), se obtuvo una media de duración de la enfermedad de 17.54 ± 7.15 años y se observó una mediana de puntaje para MEXSLEDAI de 0 (RIC 0-1.5). Durante el seguimiento, el 83.60% de los pacientes se encontró en tratamiento GCE, con una mediana de

dosis actual de 5 mg al día (RIC 5-10), disminuyendo respecto al estado basal, sin embargo, en nuestra muestra no se encontró diferencia significativa en las variables de tratamiento, a excepción del uso de calcitriol, el cual disminuyó su frecuencia durante el seguimiento.

Cuadro 6. Características clínicas de la enfermedad

	Basal	Seguimiento	n= 61 p
Edad al momento del diagnóstico, años	27.20 ± 8.94		
Duración de la enfermedad, años	13.98 ± 6.71	17.54 ± 7.15	< .001**
Puntaje SLEDAI-2K/ MEXSLEDAI	2 (RIC 0-4) †	0 (RIC 0-1.5) †	< .001**
Puntaje SLICC	0 (RIC 0-1) †	0 (RIC 0-1) *	.98**
Tratamiento			
Esteroide, %	55 (90.20%)	51 (83.60%)	.22*
Dosis diaria, mg/día	7.5 (RIC 5-12.50) †	5 (RIC 5-10) †	.14**
Dosis acumulada, g	1.43 (RIC 0.90-2.70) †	0.91 (RIC 0.76-1.95) †	.34**
Antimaláricos, %	43 (70.50%)	38 (62.30%)	.39*
Inmunosupresores, %	36 (59%)	31 (50.80%)	.36*
Calcitriol	53 (86.90%)	27 (44.30%)	< .001*
Estatinas	12 (19.70%)	16 (26.20%)	.42*

† Mediana, RIC=rango intercuartílico, g: gramos, SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* Prueba de McNemar ** Prueba t pareada *** Prueba de Wilcoxon $p \leq 0.05$

Al estado basal, el 67.20% de los pacientes de la muestra fue diagnosticado como resistente a la insulina mediante el Índice Quantose-IR con un puntaje medio de 67.33 ± 15.84 (Cuadro 7).

Cuadro 7. Características metabólicas

	Basal	Seguimiento	p	n= 61
Puntaje índice Quantose-IR	67.33 ± 15.84			
Pacientes con RI medido por Quantose-IR, %	41 (67.20%)			
HbA1c, %	5.30 (RIC 5-5.80) †			
Glucosa, mg/dl	90.32 ± 16.20	84 (RIC 78-97.75) †	.39**	
Menor a 100 mg/dl, %	45 (73.77%)	48 (80.33%)	.13***	
100 a 125 mg/dl, %	15 (24.59%)	10 (16.39%)		
Mayor a 126 mg/dl, %	1 (1.64%)	2 (3.28%)		
Pacientes con DM 2	0 (0%)	4 (6.56%)	.13*	
Pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes	0 (0%)	4 (6.56%)	.13*	

† Mediana, RIC=rango intercuartílico, RI: resistencia a la insulina, HbA1c: hemoglobina glucosilada, mg: miligramos, dl: decilitro, DM 2: Diabetes mellitus tipo 2, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

* Prueba de McNemar ** Prueba t pareada *** Prueba de Wilcoxon $p \leq .05$

Incidencia de DM 2

Se observó que la prevalencia acumulada de DM 2 aumentó de 0% en la revisión basal a **6.56%** después de transcurridos una mediana de 39 meses (35.24-40.80). La incidencia que se presentó en nuestra muestra fue de **21.76 casos nuevos por cada 1000 personas al año. (Cuadro 7)**

De estos 4 pacientes diagnosticados con DM 2 durante el seguimiento, tres de ellos se encontraron en tratamiento hipoglucemiante, mientras que la paciente restante estaba siendo tratada con este fármaco por síndrome de ovario poliquístico (SOP); el 80.33% de los pacientes se encontró con glucosa en ayuno en valores normales (menor a 100 mg/dl), el 3.28% presentó cifras mayores a 126 mg/dl, valor umbral para el diagnóstico de DM 2, sin embargo, estas cifras eran de los mismos dos participantes ya diagnosticados con DM 2, mientras que el resto (16.39%) se encontró en valores intermedios (Cuadro 7).

Se presentaron 4 casos de DM 2 en pacientes con previa RI medida por índice Quantose-IR, mientras que no se diagnosticó DM 2 en ningún paciente sin RI mediante el índice Quantose-IR, por lo que el diagnóstico de DM 2 en pacientes con y sin resistencia a la insulina determinado mediante el Índice Quantose-IR tuvo un valor de Chi² de 2.09 y una *p* no significativa de .15 (Cuadro 8).

Cuadro 8. DM 2 en pacientes con y sin RI medido por el índice Quantose-IR

	Sin DM 2 N= 57	Con DM 2 N= 4	<i>p</i>
Con RI	37	4	.15
Sin RI	20	0	

*Prueba Chi2 $p \leq .05$

El análisis de Chi2 demostró que en los grupos de comparación no existieron diferencias significativas, sin embargo, se presentó un tamaño del efecto (1-B) de .97 (grande) y una potencia estadística de 1.00, que supera los estándares de .50 y .80, respectivamente. El coeficiente de contingencia e independencia de los datos mostró un valor de .19 y una significancia de .15 mostrando que los datos no están relacionados.

Comparación de las características de los pacientes con y sin DM 2

Posteriormente, se realizó la comparación entre el grupo de sujetos con y sin diagnóstico de DM 2 tras una media de tiempo de seguimiento de 39.14 (RIC 36.05-41.05) y 22.87 ± 12.66 meses, respectivamente (Cuadro 9) encontrando

una diferencia significativa únicamente en el uso de inmunosupresores donde ningún sujeto con DM 2 se encontraba bajo este tratamiento (54.40% vs 0%, p .04). Para la evaluación del índice SLICC se adaptó eliminando la puntuación de la variable de DM para evitar la redundancia y conocer si el daño crónico influyó en estos pacientes, no obstante, no fue así, ya que la mediana de puntaje fue menor respecto a los sujetos no diabéticos (0 (RIC 0-0.75) vs 1 (RIC 0-1), p .21).

Cuadro 9. Características de los pacientes con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus

	Sin DM 2 N= 57	Con DM N= 4	P
Edad, años	44 (36-52.50)	42.50 (40.50-46)	1.00
Duración de la enfermedad, años	17 (13-21.5)	13.5 (RIC 9.50-17.50)	.23
Puntaje MEXSLEDAI	0 (0-2)	0 (0-0)	.18
Puntaje SLICC	1 (RIC 0-1)	0 (RIC 0-0.75)	.21
Tratamiento			
Esteroide, %	47 (82.5%)	4 (100%)	.36
Dosis actual de esteroide, mg/día	5 (5-10)	8.75 (5.63- 40)	.13
Dosis acumulada de esteroide, g	0.91 (0.59-1.91)	1.45 (0.99-63.42)	.20
Antimaláricos, %	35 (61.4%)	3 (75%)	.59
Inmunosupresores, %	31 (54.40%)	0 (0%)	.04
Características antropométricas			
Peso, kg	64 (56.25-73.40)	67.25 (57.25-85.13)	.50
Talla, m	1.54 (1.51-1.58)	1.53 (1.46-1.55)	.34
IMC	27.11 (23.87-29.60)	30.10 (25.29-35.96)	.32
Características metabólicas			
Resistencia a la insulina, %*	37 (64.90%)	4 (100%)	.15
Puntaje Quantose-IR*	69 (54-80.5)	71.5 (69.50- 85.50)	.25
Glucosa, mg/dl	84 (78-96.50)	107 (77-131.75)	.30
HbA1c basal, %*	5.30 (5-5.75)	5.55 (4.30-6.13)	.81
Hipertensión arterial, %	17 (29.80%)	3 (75%)	.06
Tensión arterial sistólica, mmHg	110 (100-116)	102.50 (100- 123.75)	.40
Tensión arterial diastólica, mmHg	70 (70-80)	70 (62.50-70.75)	.43

Todos los datos son presentados como mediana (rango intercuartílico) o n (%); SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; kg: kilogramos; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; mmHg milímetro de mercurio; *Resultados obtenidos durante el estado basal

* Prueba U de Mann-Whitney

Así mismo, las pacientes con LES y RI detectada mediante el Índice Quantose-IR con un punto de corte de 63 tienen un riesgo relativo (RR) de presentar DM 2 de 1.11 veces más que las pacientes con LES sin RI con un IC 95% (1.00-1.23).

9. Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la incidencia de DM 2 en pacientes con LES con previa determinación de RI mediante el Índice Quantose-IR fue de **21.76 casos nuevos por cada 1000 personas al año**. En contraste con lo presentado en un estudio de incidencia de DM 2 en población general de la Ciudad de México diagnosticada mediante los criterios de la OMS o por antecedente de tratamiento hipoglucemiante, reportó para mujeres de 35 a 44 años una tasa de incidencia de 1.13 y de 1.46 para el grupo de edad de 45-54 años por 100 personas-año tras un seguimiento de 6-8 años (53), lo cual significa que en nuestra muestra las pacientes lúpicas presentaron casi el doble de incidencia respecto a la población general (2.18 casos nuevos por cada 100 personas al año); si bien ya se ha mencionado que el vínculo entre ésta y las enfermedades inflamatorias es mayor respecto a los controles (54), hay que tomar en cuenta que el tiempo de seguimiento de estos pacientes también fue mayor en estos estudios.

No obstante, pocos estudios previos han incluido el reporte de DM 2 como parte de las comorbilidades del LES.

Dentro de los estudios longitudinales, Monção y cols., (42) en el 2008 reportaron una tasa de incidencia de 10.4 por cada 1000 personas-año (1.3-19.5) en una cohorte de 155 sujetos tras una mediana de seguimiento de 39 meses (RIC 36.5-42.0). Nuestra muestra reportó casi lo doble en un tiempo de seguimiento similar, sin embargo, el estudio de Monção y cols. no fue diseñado con este objetivo, si no para el reporte de los factores de riesgo cardiovasculares en general por lo que el reporte de DM 2 se dio en conjunto, lo cual podría explicar esta diferencia de resultados.

Chen y cols, (15) reportaron una incidencia menor a la de nuestro estudio (4.17 por 1000 personas-año) en una cohorte de 7609 mujeres, con una media de seguimiento mayor 5.6 años \pm 2.6 años; por su parte Salmasi y cols, (46) reportaron 140 casos incidentes, en este no se calculó la tasa de incidencia. Ambos estudios

tuvieron como objetivo principal evaluar el riesgo de incidencia de DM 2 en pacientes lúpicos tratados con hidroxicloroquina, observándose un aumento de DM 2 en mayores de 50 años y con una dosis acumulativa menor a 129 g, y para disminuir su riesgo se requiere una adherencia al tratamiento mayor del 90%.

Además, también se ha encontrado una disminución significativa de los niveles de HbA1c (56) y glucosa en ayuno (57) posterior al uso del tratamiento antimalárico en pacientes con AR, LES e incluso en pacientes no reumáticos, lo cual se ha interpretado como un aumento en la función de las células beta pancreáticas y con ello, la disminución de la glucosa sérica. (58) Esto debido a que la cloroquina afecta el metabolismo de la insulina alterando su aclaramiento mediado por receptores debido a que interfiere con la degradación del complejo del receptor de insulina, aunado al aumento de secreción de esta hormona tanto en estado basal como durante la hiperinsulinemia.(59) Nuestro estudio no tuvo como objetivo evaluar la relación del tratamiento antimalárico con el riesgo de desarrollar DM 2, sin embargo, la mayor parte de la muestra se encontró bajo tratamiento antimalárico durante el seguimiento; ahora bien, al comparar a los sujetos diabéticos con los no diabéticos, fue mayor el porcentaje de pacientes diabéticos en tratamiento con cloroquina respecto a los no diabéticos, pero no esta diferencia no fue significativa.

Se revisó bibliografía en otras enfermedades autoinmunes dado que no hay estudios longitudinales con un diseño propio para la evaluación de incidencia de DM 2 en población lúpica pero sí en Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica y Psoriasis, donde se ha investigado intencionadamente.

Recientemente en el 2020, al comparar cohortes de pacientes con Hipertensión (HAS), Osteoartritis (OA), Artritis psoriásica (PsA), AR y controles sin AR, tras una mediana de seguimiento de 1.4 a 1.8 años, se observó que la incidencia para la cohorte de pacientes con HAS tuvo mayor incidencia (Tasa de incidencia: 12.3 casos de DM 2 por cada 1000 personas-año) respecto a los pacientes con AR (Tasa de incidencia: 7 casos de DM 2 por cada 1000 personas-año), equivalente a un 24-35% menor entre estos pacientes en comparación con las demás cohortes, lo cual sugirió su atribución al tratamiento biológico con fármacos

modificadores de la enfermedad (FARME), y concluyó que la AR en sí no confiere un mayor riesgo de DM 2 (60). Éstas fueron cifras aún más bajas a lo reportado en nuestra muestra, incluso respecto a la cohorte de HAS, lo cual podríamos explicarlo dado que el 32.80% de nuestra muestra también son hipertensos, sin embargo, como ya se mencionó previamente, la mayoría también se encuentra bajo tratamiento con antimalárico e inmunosupresor.

En una cohorte más grande en el que se compararon pacientes con PsA y AR con controles, se reportó la incidencia por 10000 personas-año, siendo mayor en los pacientes con AR (110.5), y en PsA (107.9) respecto a la población control quienes tuvieron una incidencia de 77.5 por cada 10000 personas-año. (54) En otro estudio al comparar las mismas cohortes, el riesgo de DM 2 se atribuye a obesidad y tabaquismo, y no solo a la presencia de la enfermedad reumatológica (61), pero en nuestra muestra el IMC no resultó tener significancia estadística para el desarrollo de DM 2.

Por su parte, Solomon y cols., (62) compararon sujetos con AR, PsA o Psoriasis (PsO) y controles sin enfermedad reumatológica, donde se observó una tasa de incidencia de DM 2 de 8.6 (IC del 95%: 8.5 a 8.7), 8.2 (IC del 95%: 8.1 a 8.3) y 5.8 por 1000 personas-año (IC del 95%: 5.8 a 5.8), respectivamente; en este estudio se enfatiza el aumento de estas cifras con la edad avanzada y en el sexo masculino. Contrario a ello, el total de nuestra muestra fue conformada por mujeres y la edad en los sujetos sin diagnóstico de DM 2 fue mayor respecto a los diabéticos, sin embargo, esta diferencia tampoco resultó ser significativa en la comparación de medias.

Es bien conocido que los GCE aumentan el riesgo de la incidencia de DM tanto en pacientes con AR como en pacientes con LES. Sin embargo, en el estudio de Mohammad Movahedi y cols. (63), mostró que el uso de este fármaco en las últimas semanas contribuye más al riesgo actual de DM, mientras que las dosis de esteroides por más de 5 meses no afectan al riesgo actual; en este estudio se reportó una tasa de incidencia de 16.7 por 1000 personas-año y cada aumento de 5 mg en la dosis actual se asoció con un aumento en el 25% y 30% de riesgo de

DM. Respecto a ellos, en un estudio previo (19) también se ha mencionado como un factor asociado independiente al desarrollo de DM 2, ya que se ha visto que los pacientes en los que la actividad inflamatoria del LES ha sido controlada con GCE tienen una sensibilidad menor a la insulina, pero en los no tratados de esta forma tienen una sensibilidad aún menor que los primeros y en controles sanos.

En pacientes con LES se ha estudiado el desarrollo de DM inducida por GCE tras dosis altas (>1 mg/kg/día por al menos 4 semanas, con o sin pulsos de esteroides) (44). Si bien, en nuestro estudio el diagnóstico de Diabetes inducida por esteroides se planteó como un objetivo secundario, éste no pudo realizarse dado que tanto durante el seguimiento de los pacientes como en la comparación de los sujetos con y sin DM 2, no se alcanzó la dosis necesaria para este criterio, además de que no se obtuvo diferencia significativa para esta variable.

Nuestros hallazgos confirman un RR de DM 2 incidente entre sujetos con LES y RI de 1.11 veces más que las pacientes con LES sin RI (IC 95% [1.002-1.225]), una cifra menor a lo reportado por Che-Chun y cols. (64), en el que al evaluar el riesgo de diabetes en pacientes con AR en un estudio de cohorte retrospectivo a 12 años, el RR de AR y sin AR para DM 2 fue de 1.68 en los hombres (IC del 95% [1.53-1.84]) y 1.46 en las mujeres (IC 95% [1.39-1.54]), siendo mayor en los grupos de jóvenes y de mediana edad.

Por último, numerosos estudios han reportado un aumento de la prevalencia de RI en pacientes con LES, presentando hasta de 81.5% en aquellos pacientes con LES y síndrome metabólico. (28) En nuestra cohorte la RI diagnosticada mediante el índice Quantose-IR se reportó durante el estado basal en un 67.20% con un puntaje medio de 67.33 ± 15.84 (punto de corte: 63).

En un estudio de población mexicanoamericana tras una media de seguimiento de 7.5 años (6.3-10.3 años) menciona que la presencia de RI precede en gran parte al desarrollo de DM medido por el índice HOMA-IR con un OR de 2.79 (IC del 95%, 2.30-3.39), aquí también se encontró que el índice Matsuda es mejor que el primero para explicar la diferencia étnica como predictor de diabetes. (65) En otro estudio

de asociación tras un seguimiento de 3.2 años, se encontró que tanto el índice HOMA-IR como la insulina en ayuno estuvieron asociados fuertemente con la incidencia de DM. (66)

Sin embargo, en nuestra muestra la RI fue evaluada mediante el Índice Quantose-IR para el cual este es el primer estudio que reporta la diferencia de proporciones entre los pacientes con y sin RI medido por Índice Quantose-IR en pacientes con y sin DM 2, para el cual la diferencia no resultó ser significativa entre ambos grupos. Esto podría explicarse por el tamaño de la muestra utilizado, a pesar de que el tamaño del efecto fue grande y la potencia estadística superó los estándares; otra de las causas podría ser el tiempo de seguimiento de los pacientes, ya que se ha demostrado que 5 años es un periodo de aclaramiento confiable para la distinción de estos casos incidentes (67); otra de las posibles explicaciones es que a pesar de que el Quantose-IR ha sido validada por el estándar de oro, la prueba CLAMP, y aunque ha sido utilizada en poblaciones con características demográficas similares a la nuestra, no ha sido probado su uso en población mexicana ni en pacientes con LES.

Al parecer, los pacientes con LES en nuestra población tienen mayor incidencia que en los estudios comentados previamente (15,42) realizados en Brasil y Taiwán, respectivamente; y esto es debido a la mayor predisposición que presenta nuestro país respecto a otras regiones, ya al revisar las cifras reportadas por la Federación Internacional de Diabetes (31), nuestro país presenta la mayor cifra de adultos con diabetes en términos de prevalencia. Incluso en el estudio de Lorenzo y cols. (65), al evaluar la diferencia en la incidencia de diabetes entre los estadounidenses de origen mexicano en contraste con blancos no hispanos, los primeros presentaron niveles más altos de glucosa plasmática y de antecedentes familiares de diabetes, adiposidad, así como mayor secreción y RI, esto aún después del ajuste de variables como circunferencia de la cintura y concentraciones de glucosa en ayuno y 2 h postprandial; reportando así durante el seguimiento de la cohorte, 14% de diabetes en mexicanoamericanos vs 6.9% de blancos no hispanos. Al respecto, también se han realizado estudios que han revelado la

heredabilidad y componente genético de la DM 2 evidenciados en la tasa de concordancia en gemelos, alta prevalencia en poblaciones con componentes genéticos amerindios, agregación familiar de la enfermedad y numerosos loci encontrados en estudios de asociación genética, sin embargo estos son escasos y no explican totalmente la alta susceptibilidad a pesar de que se sabe que un tercio de la población es resistente a la insulina y que ciertas variantes genéticas han sido aisladas en la población, por lo que aún son necesarios estudios adicionales que estratifiquen la población en México. (68)

10. Conclusiones

La tasa de incidencia calculada fue de 21.76 casos nuevos por cada 1000 personas al año.

El 100% de pacientes con DM 2 fueron diagnosticados previamente con RI mediante el Índice Quantose-IR (χ^2 de 2.09; p .15)

Para la diferencia de proporciones entre los pacientes con y sin RI medido por Índice Quantose-IR en pacientes con y sin DM 2, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos.

El RR de DM 2 incidente entre sujetos con LES es de 1.11 veces más que las pacientes con LES sin RI (IC 95% [1.002-1.225]).

CAPÍTULO 3

11. Sesgos y limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no tuvimos acceso a los valores de glucosa plasmática o HbA1c, por lo que no se pudo determinar el diagnóstico de DM 2 de manera directa por lo que para su definición se utilizó el registro del diagnóstico en el expediente clínico y se interrogó a los pacientes para su confirmación. Por la misma razón, no se pudo realizar el diagnóstico de prediabetes.

No fue posible contactar a todos los pacientes, por lo que se perdieron 9 sujetos de estudio siendo imposible completar la muestra, lo que pudo ocasionar sesgo por pérdida del seguimiento.

Si bien no fue el objetivo principal de nuestro estudio, el tamaño de la muestra no nos permitió evaluar factores asociados a la incidencia de diabetes.

Aun cuando el índice Quantose-IR ya ha sido utilizado en poblaciones con características demográficas, éste no ha sido validado en la población mexicana ni en pacientes con LES.

Durante la detección de RI no fue posible la evaluación de la prueba CLAMP hiperinsulinémica euglicémica en los pacientes y, por lo tanto, no se evaluó su correlación con el Índice Quantose-IR.

12. Beneficios a la sociedad

El LES al suponer un estado proinflamatorio crónico ha sido relacionado con la presencia de RI, la cual es una condición crónica que conlleva a otras complicaciones como la DM, no obstante, su incidencia no ha sido analizada mediante estudios con diseño propio para ello.

Por una parte, esto puede ser debido a que las técnicas para la detección de RI son costosas, complicadas y de difícil acceso por lo que generalmente son realizadas únicamente con fines de investigación. En nuestra cohorte de pacientes, la RI fue diagnosticada mediante el Índice Quantose-IR, el cual es una técnica novedosa por lo que representa una alternativa para su uso en la práctica médica.

Tomando en cuenta esto, los beneficios orientados a la sociedad en la tesis se basan principalmente en el diagnóstico, la identificación temprana de la gravedad de la DM y establecimiento oportuno del tratamiento, esto con el fin de disminuir la presencia de complicaciones secundarias a ella, evitar los ingresos hospitalarios y su permanencia prolongada para finalmente disminuir la morbimortalidad. Otro de los propósitos de conocer la relación entre la RI y la incidencia de DM en estos pacientes, es la contribución de datos y conocimientos que pudieran ser de utilidad con el fin de disminuir la morbimortalidad, debido a que en nuestro país la predisposición por este tipo de enfermedades metabólicas es mayor respecto a otras regiones del mundo debido a componentes genéticos previamente ya estudiados, así como en términos de prevalencia reportados por Federación Internacional de Diabetes; además, pese a la magnitud de la DM como problema de salud, la mayoría de los casos no son diagnosticados o tratados oportunamente, por lo que surge la necesidad de un estudio de investigación sobre todo en pacientes que no solo presentan factores de riesgo clásicos como es la obesidad, si no también otros agregados como la presencia de LES que se presenta principalmente en población joven productiva y reproductiva.

13. Fortalezas

Hasta nuestro conocimiento es el primer estudio de tipo longitudinal diseñado con el objetivo de determinar la incidencia de DM 2 en pacientes con LES y previa determinación del Índice Quantose-IR para RI sin casos de DM 2 al inicio del seguimiento.

El Índice Quantose-IR es una técnica de análisis metabólico que ya ha sido utilizado en la detección proactiva de enfermedades crónicas en adultos aparentemente sanos, por lo que representa una técnica útil para su uso en la práctica clínica y para predecir la anticipación de RI. Tiene como ventaja que fue validada por el estándar de oro, no requiere ajuste según la edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de DM, índice de masa corporal o nivel de actividad física y solo se requiere de una muestra sérica en ayuno para su determinación.

14. Perspectivas

Corroborar mediante criterios más estrictos el diagnóstico de DM 2.

Continuar con un tiempo de seguimiento a los pacientes mayor para el diagnóstico de DM 2.

Este reporte ofrece la posibilidad de continuar con la inclusión de variables de riesgo en un estudio que permita conocer los principales factores para el desarrollo de DM 2 en pacientes con LES.

Referir a las pacientes a la especialidad médica correspondiente para el control y seguimiento de DM 2, y con ellos la disminución de la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(10):1440–52.
2. Shaikh MF, Jordan N, D’Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* [Internet]. 2017 Apr 15;17(1):78–83. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.332.7546.890>
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):1945–61.
4. Drenkard C, Lim SS. Update on lupus epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;0:1.
5. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Vollenhoven R Van, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Publ Gr*. 2016;2:1–22.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151–9.

9. Anić F, Žuvić-Butorac M, Štimać D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J.* 2014;55(5):514–9.
10. Dahlström, Sjöwall C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus.* 2019;28(6):778–82.
11. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344–58.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–45.
13. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of systemic lupus erythematosus: New advances in targeted therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1247(1):138–52.
14. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221–5.
15. Chen Y-M, Lin C-H, Lan T-H, Chen H-H, Chang S-N, Chen Y-H, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology.* 2015;54(7):1244–9.
16. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013;36(1):166–75.
17. Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813–23.
18. Khalid M, Anwar T, Rehman N ur, Bashir MB. Metabolic Syndrome; frequency of metabolic syndrome in patients of systemic lupus erythematosus. *Prof Med*

J. 2017;24(07):960–5.

19. Magadmi M El, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(1):50–6.
20. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, et al. High Insulin Levels and Increased Low-Density Lipoprotein Oxidizability in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):160–5.
21. González JR, Romero ER, Paris JV. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol.* 1999;10(1):3–19.
22. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol.* 1979;6(3).
23. Cobb J, Gall W, Adam K-P, Nakhle P, Button E, Hathorn J, et al. A Novel Fasting Blood Test for Insulin Resistance and Prediabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):100–10.
24. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Mari A, Adam KP, et al. Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes.* 2013;62(5):1730–7.
25. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(5):833–46.
26. Tripathy D, Cobb JE, Gall W, Adam K-P, George T, Schwenke DC, et al. A Novel Insulin Resistance Index to Monitor Changes in Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance: the ACT NOW Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1855–62.

27. Khan SH, Khan AN, Chaudhry N, Anwar R, Fazal N, Tariq M. Comparison of various steady state surrogate insulin resistance indices in diagnosing metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):1–9.
28. Díaz Merino G, García Carrasco M, Mendoza Pinto C. Resistencia a la insulina evaluada por el índice Quantose-IR en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin síndrome metabólico. 2018. 71 p.
29. Oficial D. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. 2010. 1–40 p.
30. American, Diabetes A. Standards of medical care in diabetes 2020. Vol. 43, *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020.
31. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
32. Roberts A, James J, Dhatariya K. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. *Jt Br Diabetes Soc*. 2014;32(1):126–30.
33. Urquizo Ayala G, Arteaga Coariti R. Diabetes E Hiperglicemia Inducida Por Corticoides. *Rev Médica La Paz*. 2017;23(1):60–8.
34. Van Raalte DH, Brands M, Van Der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJW, Ackermans MT, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(8):2103–12.
35. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2013;99(3):277–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.023>
36. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: Prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron - Clin Pract*. 2007;105(2):15–8.

37. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-Induced Diabetes Mellitus and Related Risk Factors in Patients with Neurologic Diseases. *Pharmacotherapy*. 2004;24(4):508–14.
38. Cansu GB, Cansu DÜ, Taşkıran B, Bilge ŞY, Bilgin M, Korkmaz C. What is the optimal time for measuring glucose concentration to detect steroid-induced hyperglycemia in patients with rheumatic diseases? *Clin Biochem*. 2019;67(March):33–9.
39. Parker B, Bruce IN. SLE and metabolic syndrome. 2013;22:1259–66.
40. Jiang M-Y, Hwang J-C, Feng I-J. Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 16;8(1):6008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-24529-2>
41. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, De Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104(16):1887–93.
42. Monção CSA, Martins LN, Penteado MPS, Reis RCP, Santos FMM, Lanna CCD, et al. Incidence of cardiovascular risk factors in female patients with systemic lupus erythematosus: a 3-year follow-up cohort. *Lupus*. 2018;27(11):1790–8.
43. Zeng Y-J, Zeng F-Q, Dai L, Yang C, Lin B-Z, Zheng D-H, et al. Characteristics and risk factors for hyperglycemia in Chinese female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(11):1344–50.
44. Ha YJ, Lee KH, Jung SJ, Lee SW, Lee SK, Park YB. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus*. 2011;20(10):1027–34.
45. Shaharir SS, Gafor AHA, Said MSM, Kong NCT. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: Analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):541–7.

46. Salmasi S, Sayre EC, Avina-Zubieta JA, Esdaile JM, De Vera MA. Adherence to Antimalarial Therapy and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;0–2.
47. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, Arturi F, Hribal ML, D'Antona L, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: An OGTT study. *Med (United States)*. 2016;95(7):e2552.
48. Ruiz-Argüelles A, Méndez-Huerta MA, Lozano CD, Ruiz-Argüelles GJ. Metabolomic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:316–21.
49. Perkins BA, Caskey CT, Brar P, Dec E, Karow DS, Kahn AM, et al. Precision medicine screening using whole-genome sequencing and advanced imaging to identify disease risk in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(14):3686–91.
50. Marschner IC. Determining the size of a cross-sectional sample to estimate the age-specific incidence of an irreversible disease. *Stat Med*. 1994;13(22):2369–81.
51. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1551–8.
52. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–9.
53. Burke JP, Williams K, Haffner SM, Villalpando CG, Stern MP. Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1573–8.

54. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(1):51–7.
55. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus - Analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008;17(11):977–80.
56. Rekedal L, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, et al. Changes in Glycated Hemoglobin after Initiation of Hydroxychloroquine or Methotrexate in Diabetic Patients with Rheumatologic Diseases. 2010;130(6):3569–73.
57. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FGS, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1136–42.
58. Gerstein HC, Thorpe KE, Wayne Taylor D, Brian Haynes R. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas-a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;55(3):209–19.
59. Powrie JK, Smith GD, Shojaee-Moradie F, Sonksen PH, Jones RH. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1991;260(6 23/6).
60. Jin Y, Chen SK, Liu J, Kim SC. Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res.* 2020;72(9):1248–56.
61. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A UK population-based cohort study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(2):346–52.
62. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum*

Dis. 2010;69(12):2114–7.

63. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Ray DW, Michaud K, Pedro S, et al. Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated with the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1089–98.
64. Su CC, Chen IC, Young FN, Lian I Bin. Risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: A 12-year retrospective cohort study. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1513–8.
65. Lorenzo C, Hazuda HP, Haffner SM. Insulin resistance and excess risk of diabetes in Mexican-Americans: The San Antonio heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):793–9.
66. Welsh P, Preiss D, Lloyd SM, de Craen AJ, Jukema JW, Westendorp RG, et al. Contrasting associations of insulin resistance with diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly: Prosper long-term follow-up. *Diabetologia.* 2014;57(12):2513–20.
67. Asghari S, Courteau J, Carpentier AC, Vanasse A. Optimal strategy to identify incidence of diagnostic of diabetes using administrative data. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9(1):1–7.
68. Sánchez-Pozos K, Menjívar M. Genetic Component of Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Arch Med Res.* 2016;47(7):496–505.

15. ANEXOS

15.1 Cuadro de variables

VARIABLES DE ESTUDIO	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Diabetes mellitus	Cualitativa, nominal, dicotómica	Sí: > o = 126 mg/dl glucosa en ayuno y/o = o > 200 mg/dl en CTOG, interrogatorio y corroboración por expediente No: < 126 mg/dl en glucosa en ayuno y/o < 200 mg/dl en CTOG	Expediente clínico e interrogatorio
Prediabetes	Cualitativa nominal, dicotómica	Sí: 100-125 mg/dl glucosa en ayuno y 140-199 mg/dl en CTOG No: < 100 mg/dl en glucosa en ayuno < 140 mg/dl en CTG	Expediente clínico e interrogatorio
Diabetes inducida por GCE	Cualitativa, nominal, dicotómica	Sí: > o = 126 mg/dl glucosa en ayuno más tratamiento esteroideo y/o > o = 200 mg/dl en CTG más tratamiento GCES (0.5 a 1 mg/kg/día por al menos 4 semanas con o sin pulsos de metilprednisolona) en individuos sin diagnóstico conocido de diabetes y que no hayan tenido uso previo de GCES como tratamiento No: < 126 mg/dl en glucosa en ayuno < 200 mg/dl en CTG	Expediente clínico e interrogatorio
Resistencia a la insulina	Cualitativa, dicotómica	Sí: Puntaje > 63 No: Puntaje < 63	Índice Quantose-IR
VARIABLES DE AJUSTE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Dosis acumulada de esteroide	Cuantitativa numérica	Gramos	Expediente clínico e interrogatorio
Fármacos hipoglucemiantes orales	Cualitativa, nominal, dicotómica	Sí: con fármacos hipoglucemiantes No: sin fármacos hipoglucemiantes	Expediente clínico e interrogatorio

VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Diabetes mellitus	Enfermedad sistémica caracterizada por hiperglucemia crónica secundario a la deficiencia en la producción o acción de la insulina.
Prediabetes	Hiperglucemia por encima de los valores normales, pero por debajo del umbral de diagnóstico de diabetes.
Diabetes inducida por GCE	Hiperglucemia secundaria al tratamiento con GCEs en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día por al menos 4 semanas con o sin pulsos de metilprednisolona en individuos sin diagnóstico conocido de diabetes y que no hayan tenido uso previo de GCE como tratamiento.
Resistencia a la insulina	Alteración en la respuesta tisular a la acción de la insulina
VARIABLES DE AJUSTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Dosis acumulada de esteroide	Suma de la dosis consumida de GCEs desde el momento de diagnóstico de LES hasta el momento de la entrevista.
Fármacos hipoglucemiantes orales	Fármacos que disminuyen los niveles de glucemia.
VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Diabetes mellitus	Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl y/o CTOG tras 2 horas post carga (75 g) > 200 mg/dl, según los criterios de la ADA 2020
Prediabetes	Glucosa sérica en ayuno de 100 mg/dl a 125 mg/dl, y/o CTOG tras 2 horas post carga (75 g) 144 mg/dl a 199 mg/dl, según los criterios de la ADA 2020.
Diabetes inducida por GCE	Glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl y CTOG tras 2 horas post carga (75 g) > 200 mg/dl, según los criterios de la ADA 2020 en tratamiento con GCEs de recién inicio y sin uso previo ni diagnóstico de DM
Resistencia a la insulina	Índice Quantose-IR mayor al punto de corte (63)
VARIABLES DE AJUSTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Dosis acumulada de esteroide	Dosis de GCEs en gramos, tomada por día multiplicada por 30 días y posteriormente multiplicada por el número de meses.
Fármacos hipoglucemiantes orales	Fármacos indicados como tratamiento de resistencia a la insulina

15.2 Instrumentos

15.2.1 6.1 Criterios de clasificación de LES, ACR 1997

Rash malar	Eritema maculo o papular en alas de mariposa
Rash discoide	Parches eritematosos queratósicas. Cicatrización atrófica
Fotosensibilidad	Rash secundario a exposición solar
Úlceras orales	Generalmente indolora
Artritis	Artritis no erosiva de ≥ 2 articulaciones periféricas
Serositis	A. Pleuritis B. Pericarditis
Renales	Proteinuria persistente > 0.5 g/d o $> 3+$, Cilindros celulares
Neurológicas	Convulsiones, Psicosis
Hematológicas	Anemia hemolítica con reticulocitosis, Leucopenia $< 4000/mm^3$ en 2 o más ocasiones. Linfopenia $< 1500/mm^3$ en 2 o más ocasiones, Trombocitopenia $< 100000/mm^3$
Inmunológicas	Células LE positivas, AntiDNA, AntiSm, Prueba serológica para sífilis falsa positiva
Presencia de $\geq 4/ 11$ criterios, durante cualquier intervalo de observación	
Tomado de: Tan et al, 1982	

15.2.2 Datos demográficos

Edad	Tiempo que ha vivido un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Numérica	Continua
Sexo	Condición de un organismo que distingue masculino y femenino	Femenino/Masculino	Categórica	Dicotómica
Peso corporal	Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo.	Masa corporal en kilogramos en el momento de la entrevista, con la cantidad mínima de ropa.	Numérica	Continua
Talla	Distancia medida de pies a cabeza estando la persona erguida	Talla expresada en centímetros	Numérica	Continua
Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Peso corporal/talla ²	Numérica	Continua
Circunferencia cintura y cadera	Medida antropométrica para medir niveles de grasa abdominal	Perímetro de cintura y cadera	Numérica	Continua
Colesterol (total, de alta y baja densidad)	Lípido esteroide formado por una molécula ciclopentanoperhidrofenantreno	Niveles de colesterol en sangre	Numérica	Discreta
Triglicéridos	Lípidos formados por una molécula de glicerol, con esterificación de grupos hidroxilo	Niveles de triglicéridos en sangre	Numérica	Discreta
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo que tiene la persona con la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento del estudio	Numérica	Continua

15.2.3 Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente: _____ Número de Seguridad Social: _____

Fecha: _____ Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Teléfono: _____ Género: _____

Peso	
Talla	
Índice de masa corporal	
Circunferencia cintura-cadera	
Colesterol	Total: LDL: HDL:
Triglicéridos	
Índice Quantose-IR previo	
Fecha del Quantose-IR	
Fármacos hipoglucemiantes orales y duración del tratamiento	Metformina () _____ Glibenclamida () _____ Pioglitazona () _____ Acarbosa () _____ Otro: _____
Actividad física	Sí _____ (min/semana) No _____
Tabaquismo	Sí _____ n. de cigarrillos/día No _____
Hipertensión Arterial Sistémica	Sí _____ No _____
Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Sí _____ No _____
duración de la enfermedad (en años)	
Manifestaciones clínicas de la enfermedad	
Puntaje MEXSLEDAI	
Puntaje SLICC	
Tratamiento de LES	Antimaláricos () _____ Metotrexato () _____ Azatioprina () _____ Ácido micofenólico () _____ Otros () _____
Dosis actual de GCE	
Dosis acumulada de GCE	
Glucosa en ayuno	

15.2.4 Índice de actividad MEXSLEDAI

Calificación	Descriptor	Definición
Trastorno neurológico: 8 puntos	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis
	Evento vascular cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas
Trastorno renal: 6 puntos	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.	
Vasculitis: 4 puntos	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
Hemólisis, trombocitopenia: 3 puntos	Hb < 12 g/dL y con reticulocitos corregidos > 3%. < 100.000 plaquetas/mL, no debida a drogas u otras causas	
Miositis: 3 puntos	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK	
Artritis: 2 puntos	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular	
Afección cutánea: 2 puntos	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello	
Serositis: 2 puntos	Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales).	
Fiebre, fatiga: 1 punto	Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable	
Leucopenia, linfopenia: 1 punto	Leucocitos < 4 000/mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200/mm ³ no secundario al uso de drogas	
Puntaje total del Índice MEXSLEDAI	LES activo: >9: cuando el médico evalúa al paciente >7: cuando el médico evalúa la historia clínica	
Datos tomados de: (51)		

15.2.5 Índice SLICC-ACR para daño crónico en pacientes con LES

Ítem	Score
Ocular (ambos ojos por evaluación clínica)	
Catarata	1
Cambios en la retina o atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrico	
Afección cognitiva (déficit de memoria, dificultad de cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de la adaptación) o psicosis mayor	1
Convulsiones que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1
Evento vascular cerebral (score 2 si >1)	1
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1
Mielitis transversa	1
Renal	
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1
Proteinuria >3.5gr/24 horas	1
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	1
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1
Pulmón encogido (radiológico)	1
Fibrosis pleural (radiológico)	1
Infarto pulmonar (radiológico)	1
Resección por causa distinta a neoplasia	1
Cardiovascular	
Angina o bypass coronarios	1
Infarto de miocardio	1
	(2)
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
Sistema vascular periférico	
Claudicación durante 6 meses	1
Ulceración con pérdida de partes blandas	1
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo: pérdida de dedos o miembros) Score 2 si es > 1 localización	1
	(2)
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1
Gastrointestinal	
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1
	(2)
Insuficiencia mesentérica	1

Peritonitis crónica	1
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
Musculoesquelético	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1 (2)
Cutáneo	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas	1
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1
Fallo gonadal prematuro	1
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1
Malignidad (excluyendo displasia). Score 2 si >1	1 (2)
Total	

VD: Ventrículo Derecho, P2: Válvula Pulmonar. Tomado de the Development and inicial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/ American College of rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1996. (Gladman et al., 1996)

15.2.5 Técnica de análisis y procesamiento del índice Quantose-IR

Se toman muestras de pacientes en ayuno de 12 horas en tubos al vacío con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), se separa el plasma y se conserva en congelación a -30 °C hasta el momento del análisis. La insulina es medida por el método de quimioluminiscencia en un analizador automatizado Abbott, Architect i2000 (Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A.) en los Laboratorios Clínicos de Puebla – Clínica Ruiz. Para el análisis de metabolitos, se realiza mediante cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC/MS-MS). La extracción de la muestra se hace a través de precipitación directa de proteínas, utilizando plasma con EDTA, una solución de trabajo combinada de estándares internos y una mezcla de metanol y ácido fórmico. La mezcla se centrifuga, y una alícuota del sobrenadante es inyectada en un UPLC Waters Acquity Clase I acoplado a un Espectrómetro de masas Waters Xevo TQ-S (Waters Corporation, Milford, MA). Los metabolitos se resuelven en una columna de fase reversa Waters Acquity BEH C18 de 50 × 2.1 mm y 1.7 µm, con un gradiente de fase móvil de ácido fórmico/ cloruro de amonio/ acetonitrilo/ metanol a una temperatura de columna de 40 °C y un flujo de 0.8 mL /min. La ionización de los metabolitos se alcanza mediante *electrospray* en modo negativo (ESI-). La cuantificación de cada uno se realiza según la respuesta entre el área del metabolito y de su respectivo estándar interno, mediante el método de mínimos cuadrados y regresión lineal. Este se lleva a cabo por personal especializado en los Laboratorios Clínicos de Puebla – Clínica Ruiz.

15.2.6 Técnica de toma de muestra sanguínea

1. La toma de muestra se realizará en un lugar bien iluminado y con el paciente cómodamente sentado, con un ayuno previo mínimo de 8 horas y posterior a 2 horas de carga de glucosa de 75 gramos.
2. Firmar el consentimiento informado de toma de muestra sanguínea
3. Etiquetar los tubos a utilizar para la recolección de la muestra con los datos del paciente
4. Colocar torniquete en un brazo en el que se localice la vena adecuada
5. Retirar el torniquete una vez localizada
6. Realizar asepsia y antisepsia con una torunda con etanol al 70% con movimientos circulares de adentro hacia afuera, sin regresar la torunda al área desinfectada
7. Colocar el torniquete nuevamente y realizar la venopunción con jeringa o un sistema de extracción de sangre intravenosa al vacío. Al empezar a fluir la sangre, retirar el torniquete y una vez que se haya obtenido la cantidad de sangre necesaria, retirar el tubo o bien, retirar jeringa, según sea el caso
8. Colocar la torunda con etanol al 70% en el sitio de la punción
9. Pedir al paciente que ejerza presión sobre el mismo aproximadamente durante 5 minutos

15.3 Registro ante el Comité de Ética

15.3.1 Registrado ante el Comité de Investigación y la Secretaría de Investigación y Estudio de Posgrado de la Facultad de Medicina



Oficio No SIEP / C.I. / 056 / 2020

Asunto: Constancia de Registro

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO.
SANDRA KARINA VÉLEZ PELCASTRE.

PRESENTES:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- SANDRA KARINA VÉLEZ PELCASTRE.
- D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO.
- D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO.

Titolado:

"INCIDENCIA A TRES AÑOS DE DIABETES MELLITUS Y SU RELACIÓN CON EL ÍNDICE QUANTOSE-IR PARA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 06 de marzo de 2020.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 131

Número de Registro: 807

Vigencia: Inicio 06 de marzo Termino 17 de diciembre de 2021.

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. PUEBLA DE Z., A 05 DE MARZO DE 2020.

M.C. JOSE LUIS GANDARA RAMIREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
c.c.p. archivo
c.c.p. minutarío
DC "ETR"etr



Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6048

15.3.2 Registro ante el Comité de Investigación del IMSS

28/2/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2106.
H GRAL ZONA NUM 5

Registro COFEPRIS 19 CI 21 019 030
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 003 2017082

FECHA Viernes, 28 de febrero de 2020

Dr. Mario García Carrasco

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia a tres años de diabetes Mellitus y su relación con el índice Quantose- IR para resistencia a la insulina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-2106-006

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Julio Roberto Reyes Leyva
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2106

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

15.4 Aspectos bioéticos

El presente estudio se está llevando a cabo bajo la supervisión y dirección de investigadores expertos, adscritos al Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS Puebla, Pue. según lo dispuesto en la declaración de Helsinki, artículo 12, y en el apartado 10 de la Norma Oficial Mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Se ajusta a los principios científicos y éticos del IMSS, sujeto a la aprobación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del IMSS delegación Puebla y del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP. Será desarrollado en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.

El estudio de investigación ha sido diseñado de acuerdo con las disposiciones correspondientes a la normatividad en materia de investigación establecida en la Norma Oficial Mexicana **NOM-012-SSA3-2012**, que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que son obligatorios para la autorización de proyectos con fines de investigación, a la Norma Oficial Mexicana **NOM-004-SSA3-2012** para el Expediente Clínico, que establece los criterios administrativos, tecnológicos, científicos y éticos obligatorios en la integración, elaboración, manejo, uso, conservación, archivo, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico, considerando los artículos 5.1 al 5.6 relativos a la integración, conservación, contenido, propiedad, discreción, confidencialidad y ética del expediente clínico, así como los puntos 10.1 relativo a las cartas de consentimiento informado; y de acuerdo con la **Ley General en Salud en materia de investigación** que establece los lineamientos y principios a los cuales se debe someter toda investigación científica y tecnológica destinada a la salud, de la cual se consideran los artículos 13, en la que deberán prevalecer el criterio del respeto a la dignidad y la protección de derechos y bienestar del sujeto de estudio. Con respecto al artículo 14, el estudio se apegará a las fracciones I, IV, V, VI, VII y VIII. En cuanto al artículo 16, se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, así como la confidencialidad de los datos proporcionados;

según este reglamento en el capítulo I, artículo 17, fracción II, esta investigación se considera como con **riesgo mínimo**. Además, el sujeto de investigación tendrá derecho de suspender su participación si así lo deseara de acuerdo con el artículo 18 sin que por ello se creen prejuicios para continuar con el tratamiento de su enfermedad. Finalmente, también se apegará a los artículos 20 y 21, que establecen que el sujeto de investigación autorizará su participación en dicha investigación con pleno conocimiento de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, sin coacción alguna y con la capacidad de libre elección, además de recibir cualquier aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios.

Este protocolo de investigación también fue redactado conforme a los principios de la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial que contiene recomendaciones que sirven de guía para realizar investigaciones biomédicas en personas, considerando sus principios básicos, así como los relativos a la investigación médica combinada con asistencia profesional.

15.5 Logística

Recursos humanos

Investigador responsable

D. C. Mario García Carrasco

Investigadores asociados

D. C. Claudia Mendoza Pinto

M. C. Ivet Etchegaray Morales

Dra. Pamela Munguía Realpozo

Personal de laboratorio

Alumno de maestría

Sandra Karina Vélez Pelcastre

Recursos materiales y financieros

Los propios de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla.