



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADOS
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

**“RESISTENCIA A LA INSULINA EVALUADA POR EL ÍNDICE
QUANTOSE-IR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO”**

Que para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

Presenta:

GERARDO DÍAZ MERINO

Directores de Tesis:

DC MARIO GARCÍA CARRASCO

DC CLAUDIA MENDOZA PINTO

MC MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS

Puebla, Pue.

Octubre del 2018

NOMBRE Y FIRMA DE LOS DIRECTORES DE TESIS

DC MARIO GARCÍA CARRASCO

DC CLAUDIA MENDOZA PINTO

MC MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS

SELLO DE LA COORDINACIÓN DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

NOMBRE Y FIRMA DEL COMITÉ TUTORIAL

DC IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ

DC ROBERTO BERRA ROMANI

MA CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS

AGRADECIMIENTOS

A el Instituto Mexicano del Seguro Social por permitir el desarrollo intelectual y profesional del personal que labora en esta noble institución, a través del programa de becas para maestría y doctorado de esta institución.

A todo el cuerpo académico que conforma el profesorado de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por su compromiso en la formación de individuos que cambiaron su presente inspirados en su pasado teniendo la meta de hacer un mejor futuro para nuestra nación.

A mis tutores por su paciencia y dedicación para guiarme durante este tiempo.

A Dios por permitirme llegar a una pequeña meta e iniciar el camino en una aventura por el maravilloso mundo de la investigación.

DEDICATORIAS

A mis Padres por su amor infinito.

A mi esposa Verónica por ser mi complemento perfecto y su apoyo incondicional ante cualquier situación.

A Gerardo y Gustavo que desde que llegaron a mi vida junto con Verónica son mi razón de ser.

Resumen

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida. El síndrome metabólico es un conjunto de varias alteraciones. Diversos estudios indican alta prevalencia de síndrome metabólico (SM) en pacientes con LES. Esto es un factor de riesgo para el desarrollo de prediabetes y diabetes. La prueba estándar de oro para medir RI (CLAMP) es compleja de realizar por lo que necesitamos pruebas sencillas para evaluar RI.

Objetivo: Determinar RI por el índice Quantose-IR en pacientes con LES con y sin SM.

Material y métodos: Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, prolectivo y homodémico. El proyecto se realizó en el IMSS y en los Laboratorios Clínicos de Puebla. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a ACR 1997, mayores de edad, derechohabientes del IMSS, con y sin SM por ATP III a las cuales se les midió RI por medio del índice Quantose-IR. Excluyendo a pacientes con DM e IRC. Se usó muestreo no probabilístico. Muestra calculada de 44 sujetos de estudio por grupo. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Para la comparación de variables se utilizó Xi cuadrada, U de Mann-Whitney o t de Student, para la asociación se realizó regresión logística multivariada.

Resultados: Se incluyó a 85 sujetos, eliminando a 15 por no completar alguna etapa quedando 70 sujetos, con SM 27(38.57%) y sin SM 43(61.43%), la edad promedio 40.07 ± 10.87 vs 38.91 ± 10.63 ($p=0.653$), IMC promedio 28 ± 3.80 vs 25.3 ± 4.54 ($p=0.012$), cifra del índice Quantose-IR promedio 72.04 ± 15.46 vs 62.65 ± 15.74 ($p=0.017$), dosis acumulada de esteroide en los últimos 6 meses OR 1.201 (IC 95% 0.833-1.732).

Conclusiones: En las pacientes lúpicas con síndrome metabólico hay una asociación estadísticamente significativa ($p=0.017$) para la presencia de resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR.

Las pacientes con LES y SM tienen 3.8 veces más riesgo de presentar resistencia a la insulina con IC 95% (1.22-11.97).

En el análisis de regresión multivariado se encontró que el uso de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento condiciona un riesgo de 1.201 veces más de tener síndrome metabólico con un IC 95% 0.833-1.732, sin presencia de asociación estadísticamente significativa.

Palabras clave: *Resistencia a la insulina, índice Quantose-IR, lupus eritematoso sistémico.*

Tabla de contenidos

1.1 CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES	1
Antecedentes generales	1
Antecedentes específicos	20
1.2 CAPÍTULO 2. MARCO METODOLÓGICO	26
Justificación	26
Planteamiento del problema	27
Objetivos	28
-Objetivo general	28
-Objetivos específicos	28
Metodología	29
1.3 CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE DATOS	33
Resultados	33
Discusión	42
Conclusiones	46
Perspectivas	47
Referencias bibliográficas	49
Anexos	60
Anexo 1 Criterios diagnósticos de LES del ACR 1997	60
Anexo 2 Criterios diagnósticos de SM de acuerdo a ATP III	61
Anexo 3 Carta de consentimiento informado	62
Anexo 4 Hoja de recolección de datos	64
Anexo 5 Aspectos éticos	66
Anexo 6 Dictamen de autorización del protocolo de investigación	68
Anexo 7 Constancia de registro del proyecto de investigación	69
Anexo 8 Cuadro de variables de estudio y de ajuste	70

Lista de Cuadros

Cuadro 1	Criterios revisados para la clasificación del lupus eritematoso sistémico del Colegio Americano de Reumatología de 1997.	pág. 4
Cuadro 2.	Criterios diagnósticos de síndrome metabólico de acuerdo a NCEP-ATP III.	pág. 9
Cuadro 3.	Métodos de evaluación de resistencia a la insulina en seres humanos.	pág. 13
Cuadro 4.	Estudios sobre metabolitos asociados a resistencia a la insulina.	pág. 24
Cuadro 5.	Características generales de la población de estudio.	pág. 35
Cuadro 6.	Características clínicas de la población de estudio.	pág. 37
Cuadro 7.	Características clínicas por grupo de estudio.	pág. 39
Cuadro 8.	Resistencia a la insulina determinada por el índice Quantose-IR e IMC en los grupos de estudio.	pág. 40
Cuadro 9	Variables de ajuste y su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR en pacientes con LES.	pág. 41

Lista de figuras

Figura 1	Reclutamiento y selección de sujetos de estudio	pág. 34
Figura 2	Distribución de los grupos de estudio	pág. 38

Cuadro de abreviaturas

ACR	Colegio Americano de Reumatología
AINE'S	Analgésicos anti inflamatorios no esteroideos
APO A1	Apolipoproteínas A1
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BLyS/BAFF	Factor estimulante de células B / factor de activación de células B
Células T H	Células T cooperadoras
Células T NK	Células T asesinas
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
dsDNA	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ENA	Anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles
Estudio RISC	Estudio entre la sensibilidad a la insulina y enfermedades cardiovasculares.
FSIVGTT	Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa en muestras múltiples
HCQ	Hidroxicloroquina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HLA	Antígeno leucocitario humano
HOMA-IR	Modelo homeostático de resistencia a la insulina
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IL-6, IL-12 e IL-18	Interleucina 6, 12 y 18
IMC	Índice de masa corporal
INF-α	Interferón alfa
INF-β	Interferón beta
ISI	Índice de sensibilidad a la insulina
LES	Lupus eritematoso sistémico
L-GPC	Linoleil-glicerofosfolina
LPL	Lipoproteinlipasa
MS	Espectrometría de masas

NCEP-ATP III	Programa nacional sobre educación sobre el colesterol del tercer informe del panel de expertos sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos
OGTT	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
RI	Resistencia a la insulina
RMN	Resonancia magnética nuclear
SLICC	Clínicas colaboradoras internacionales de lupus sistémico
SM	Síndrome metabólico
ssDNA	Anticuerpos anti-DNA de cadena sencilla
Técnica de CLAMP	Técnica de pinzamiento
TGC	Triglicéridos
TRL's	Receptores tipo Toll
UHPLC-MS	Cromatografía líquida de ultra alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas en tandem
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
α-HB	Acido alfa hidroxibutirato

CAPITULO 1 ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

1.- Definición y epidemiología.

El término lupus se deriva del latín "lupus" cuyo significado es lobo, debido a que las lesiones ulcerosas progresivas y destructivas que se presentan en el rostro de las personas afectadas por el lupus recuerdan una lesión por mordedura de lobo. Las primeras descripciones del lupus eritematoso sistémico (LES) se encuentran reportadas desde los siglos XV y XVI, las cuales fueron basadas en las lesiones faciales que presentaban las personas que tuvieron esta enfermedad, las cuales se consideraron los datos iniciales que de la enfermedad, a lo que siguió un arduo estudio por múltiples investigadores y a partir del año 1833, Biett introdujo el término "eritema centrífugo", lo que más tarde se reconocería como lupus discoide; a lo que siguieron infinidad de investigadores que fueron acumulando datos clínicos y de laboratorio hasta la actualidad. (1) El LES se define como una patología crónica, con afección del sistema inmune caracterizada por daño multiorgánico, con una amplia gama de manifestaciones locales y sistémicas, que tienen un amplio perfil serológico de auto-anticuerpos. (1,2) Esta patología afecta predominantemente a mujeres que están en edad reproductiva, que representan del 80-90% de los pacientes con el diagnóstico de LES. (1,2) Tiene una relación Mujer vs Hombre (M:H) que oscila entre 9:1 a 10:1, según los datos de la base de registro de Lupus de Georgia de Estados Unidos de América, la incidencia según esta base de registro es de 5.6 por 100,000 habitantes al año con una prevalencia de 74.4 por 100,000 habitantes al año. (2) El programa de epidemiología y vigilancia del Lupus de Michigan reporta una incidencia de 5.5 por 100,000 habitantes al año y una

prevalencia del 72.8 por 100,000 habitantes al año. Con mayor predisposición de presentación en la razas afro-caribeñas y asiáticas. (1,3)

1.1 Historia natural de la enfermedad en LES.

La historia natural del LES va desde una enfermedad insidiosa y progresiva con exacerbaciones y remisiones que varían de intensidad hasta situaciones clínicas que ponen en riesgo la vida de las pacientes. Habitualmente presentan síntomas como fiebre, fatiga, anorexia, mialgias, pérdida de peso, aunque los datos clínicos varían acorde a los órganos afectados como pueden ser: riñón, sistema nervioso central, sistema hematológico etc. (4,5)

1.2 Etiopatogenia

De forma tradicional la etiopatogenia del LES ha sido atribuida al depósito de complejos inmunes y autoanticuerpos anti DNA de doble cadena (dsDNA), autoanticuerpos de cadena sencilla (ssDNA), anticuerpos anti antígenos nucleares extraíbles (ENA) como (anti Ro/SSA, anti La/SSB y anti Sm). (6)

Al mismo tiempo múltiples polimorfismos relacionados con el antígeno leucocitario humano (HLA I y II) han sido asociados a la susceptibilidad de desarrollar LES así mismo con la presentación clínica de la enfermedad. (7)

La activación aberrante del sistema inmune con la activación de células autorreactivas induce el colapso de la tolerancia inmunitaria, dando como resultado inflamación crónica y destrucción tisular. (8) Existe una hiperrespuesta e hiperactividad por parte de los linfocitos B y T. (9)

Estos mecanismos son los responsables del daño tisular de la enfermedad, las citocinas y quimiocinas son producto de la activación del sistema inmune innato y adaptativo como producto de estímulos detonantes exógenos como infecciones virales o bacterianas (10) y endógenos como consecuencia del mimetismo molecular o reactividad cruzada que es un fenómeno caracterizado por una respuesta inmune contra un epítipo exógeno que imita a una zona antigénica común de una molécula propia, dando evidencia científica de este fenómeno

posterior a la infección del virus de Epstein-Barr, estas moléculas solubles causan hiperfunción, disfunción y alteraciones de diversas vías celulares promoviendo una inflamación crónica. (11)

Las principales citocinas relacionadas con la patogenia del LES son producto del sistema inmune innato como el interferón (IFN) alfa y beta, relacionado con alteraciones en la maduración de la célula dendrítica, por sus acciones pleiotróficas son capaces de amplificar las vías de señalización y generar un circuito de retroalimentación de producción de más interferones y generar una respuesta inmune más rigurosa (12), la interleucina 6 (IL-6) promueve la diferenciación final de la célula B, la IL-12 y IL-18 son responsables de la expansión de células T helper y natural killer, el factor estimulante de células B/ factor de activación de células B (BLyS/BAFF) son citocinas esenciales que promueven la supervivencia de la célula B y su maduración con un rol importante en la maduración a células plasmáticas. (13)

Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa tiene como producto a la IL-2 que interviene en la proliferación de la línea T e induce muerte y apoptosis.; el INF alfa participa como mediador de múltiples alteraciones del sistema inmune como: maduración de la célula dendrítica y favorece la inducción de otras moléculas inmunoreguladoras. (14)

La exposición a auto antígenos altera la apoptosis y la eliminación celular de los restos celulares. (15) Esta biodisponibilidad antagónica juega un papel importante en la inducción de autoanticuerpos contra una gran variedad de epítopes, favoreciendo una presentación aberrante al sistema inmune. (16)

1.3 Diagnóstico de LES.

El diagnóstico de LES se realiza mediante la clasificación revisada de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR 1997), Cuadro 1, la cual se utiliza para determinar si los pacientes presentan 4 o más de los 11

criterios clínicos y de laboratorio, aunque no se presenten de manera simultánea. (65) Los pacientes con LES tienen características clínicas heterogéneas, incluyendo fiebre, malestar general, pérdida de peso, fatiga (la cual se llegan a presentar entre el 50 y 100% de los pacientes o en algún momento del curso de la enfermedad) y fotosensibilidad. La afectación del sistema musculoesquelético se manifiesta con artralgias, artritis, osteonecrosis y miopatías. El examen físico a menudo muestra úlceras orales o nasales, alopecia, lesiones dérmicas incluyendo lesiones discoides o malares, artralgias, sudoración, pleuritis o pericarditis, linfadenopatías, entre otras manifestaciones. Los pacientes con LES también pueden tener anomalías de laboratorio no atribuidas a otras causas como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, creatinina elevada, proteinuria o anticuerpos positivos. (17)

Cuadro 1. Criterios revisados para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología de 1997.

CRITERIO	DEFINICIÓN
1. Erupción malar:	Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide:	Erupción eritematosa en parches con queratosis y oclusión folicular.
3. Fotosensibilidad:	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar.
4. Úlceras orales:	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras.
5. Artritis:	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o efusión.
6. Serositis:	a. Pleuritis. b. Pericarditis.
7. Compromiso renal:	a. Proteinuria persistente >0.5 g/día o >3+. b. Cilindros celulares.
8. Compromiso neurológico:	a. Convulsiones. b. Psicosis.
9. Compromiso hematológico:	a. Anemia hemolítica. b. Leucopenia <4000 x mm ³ . c. Linfopenia <1500 x mm ³ . d. Trombocitopenia < 100.000 mm ³ .

10. Alteraciones inmunológicas:	a) Presencia de anticuerpos anti-DNA nativo. b) Presencia de anticuerpo anti-Sm. c) Hallazgo positivo de anticuerpos anti-fosfolípidos basados en anticuerpos antinucleares.
11. Anticuerpos antinucleares.	1) Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM. 2) Test positivo para anticoagulante lúpico 3) Test en suero para sífilis falso positivo por 6 Meses y confirmado por pruebas de inmovilización de treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.

IgG (inmunoglobulina G), IgM (inmunoglobulina M).

Tomado de Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1725.

En el año de 2012 se realizó la última revisión de los criterios para diagnosticar LES por parte de las SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) donde contemplaron 18 criterios diagnósticos de LES y compararon su sensibilidad y especificidad en relación a los criterios diagnósticos del ACR de 1997, teniendo diferencias en estas, la escala del colegio americano de reumatología del año de 1997 reporto una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% en comparación a la escala de SLICC que reporto 97% de sensibilidad pero solo 84% de especificidad sin que se encontrara una diferencia estadísticamente significativa en su desempeño general ($p=0.24$). (18)

Los criterios finales se redujeron a una regla simple: el paciente debe tener al menos 4 criterios, un criterio clínico y un criterio inmunológico o el paciente debe contar con biopsia renal en caso de nefritis lúpica comprobada en presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos anti-dsDNA. El requisito de por lo menos un criterio clínico y un criterio inmunológico refleja la opinión de que el criterio clínico solo o los resultados de las pruebas serológicas positivas por sí solo deben

considerarse como diagnósticos de LES, porque él LES es en última instancia una enfermedad clínica conducida por un autoanticuerpo. (18)

1.4 Actividad del LES.

La actividad de la enfermedad se define como un brote o exacerbación del LES. Un brote son las manifestaciones clínicas o biológicas que indican la afección de un órgano o aparato previamente sano, o bien el empeoramiento de la sintomatología, y puede esta cuantificarse mediante la utilización de índices de actividad que captan los cambios inflamatorios al inicio y durante el desarrollo de alguna nueva característica del LES. (19) La medición de la actividad del LES es un punto central en la evaluación de resultados, diferencias entre los diversos grupos de pacientes con LES, respuestas a nuevas drogas propuestas y también para la evaluación de la enfermedad en ensayos clínicos longitudinales y observacionales. Dos características cardinales del LES han constituido un reto a los investigadores: primero, la naturaleza compleja de esta enfermedad con niveles fluctuantes de actividad de la misma, la cual puede variar entre pacientes y dentro del mismo paciente a través del tiempo; segundo, la ausencia de un estándar de oro para determinar las propiedades psicométricas de cada escala propuesta. (19)

El índice de actividad, que se obtiene mediante un instrumento diseñado para tal fin, se define como el grado de afectación lúpica en el momento, y que puede variar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que ponga en riesgo la vida del paciente. (20)

Existe una gran cantidad de instrumentos para evaluar la actividad de la enfermedad, algunos de estos instrumentos utilizan ítems sofisticados que para países en vías de desarrollo no son viables, mientras que algunos índices no utilizan estos recursos costosos, por lo que, en opinión de otros expertos provenientes de países desarrollados, la evaluación de la actividad sería incompleta. (21)

1.5 Tratamiento de LES.

La terapia para pacientes con LES debe ser individualizada y en base a la actividad de la enfermedad, a su extensión y gravedad del daño orgánico. Los

objetivos del tratamiento son: control de la actividad de la enfermedad, prevenir la afección de órganos blanco, obtener la recuperación funcional del paciente, prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad y de la terapia utilizada. (22)

Todos los pacientes con LES deben usar protección solar (filtros solares que bloqueen rayos ultravioletas A y B). También es importante que los pacientes mantengan una nutrición adecuada, con el objetivo de disminuir la obesidad, la cual constituye un estado proinflamatorio crónico y protrombótico por la producción incrementada de citocinas proinflamatorias. (22) Incluir una suplementación correcta de calcio y vitamina D. Estos son especialmente importantes en los sujetos que reciben terapia de largo plazo con esteroides. (22,23)

Se dispone de múltiples fármacos para el tratamiento de la actividad del LES. Si la inflamación es la característica más destacada, se utilizan los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's). Los fármacos antimaláricos en modelos experimentales presentan una acción anti-apoptogénica en los linfocitos, esto interfiere en el procesamiento antigénico de las células presentadoras de antígenos. De la misma forma son capaces de bloquear la activación de los receptores tipo Toll (TRL's) parte fundamental en la inmunidad innata, además son muy eficaces en el tratamiento de los síntomas articulares y la afectación cutánea. (22)

Los glucocorticoides pueden usarse para una variedad de situaciones clínicas desde artritis, serositis, afectación hematológica, afectación renal, afectación neuropsiquiátrica etc. (23)

El tratamiento con inmunosupresores (metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, belimumab, rituximab, etc.), se reserva para afectación renal, vasculitis, lupus neuropsiquiátrico, citopénias graves, enfermedad intersticial pulmonar, hemorragia alveolar. (23)

1.6 Pronóstico de LES.

El pronóstico de supervivencia de los pacientes con LES se ha incrementado durante los últimos años y pasó de ser de menos de un 50% en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad en 1955 a más del 90% a 10 años en años recientes. La supervivencia a 5, 10 y 15 años según el estimador de Kaplan y Meier es de 96%,

93% y 76% respectivamente. La mortalidad en pacientes con LES se encuentra principalmente asociada a procesos infecciosos, patologías oncológicas y trastornos cardiovasculares agudos como la aterosclerosis (trombosis 26.6%). (26,27)

Los trastornos cardiovasculares son hasta cinco veces más frecuentes en mujeres con LES comparado con mujeres de la población general. Esto debido tanto factores relacionados a la enfermedad como los factores tradicionales para enfermedades cardiovasculares (ECV) como el síndrome metabólico (SM). (28)

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico es la agrupación de una serie de factores de riesgo cuyo origen es metabólico y que se relacionan con la presencia de enfermedades cardiovasculares y el riesgo de desencadenar diabetes mellitus tipo 2. (29) Estos factores incluyen alteraciones de las cifras de glucosa, incremento de la tensión arterial, aumento de triglicéridos, disminución de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y obesidad central (abdominal). (29,30,31) En el año 1988 el Dr. Gerald Reaven describe el síndrome como una serie de anormalidades que incluye hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, denominándolo el "síndrome X", donde la resistencia a insulina constituía el factor o principal mecanismo fisiopatológico. (29,31) La primera definición formalizada del síndrome metabólico fue propuesta en 1998 por un grupo de consulta sobre la definición de diabetes para la Organización Mundial de la Salud (OMS). (29,31) Este grupo recalco que la resistencia a la insulina es el principal factor de riesgo para SM junto con la obesidad abdominal o central. (29,30,31) La fisiopatología de este síndrome se debe a una predisposición genética que alterada por diversos factores ambientales y aunado a diversas patologías desencadenan alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y ácido úrico que llevan a una alteración en la función de la insulina causando inicialmente hiperinsulinemia y posteriormente resistencia a la insulina lo que ocasiona daño endotelial generalizado con daño multiorgánico progresivo estableciendo así un estado inflamatorio crónico. (69)

En Estados Unidos y México, la prevalencia del SM es aproximadamente del 36.8% aunque conforme se incrementa la edad esta puede llegar a ser de hasta el 50% de su población adulta. (29,30,31,32) La edad a la que se diagnostica el SM ha disminuido progresivamente a lo largo de los últimos años. Hace unos 25 años, cuando se empezaba a realizar publicaciones sobre esta patología, la población en riesgo estaba alrededor de la edad de 50 años o más. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un incremento en la prevalencia del SM y se está considerando como grupos de riesgo a personas desde los 30 a 35 años en promedio. (30,31,32)

El diagnóstico de SM según el tercer informe del panel de expertos sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo alto en adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) (32) es en base a los criterios que se enumeran a continuación; El diagnóstico de SM se realiza con la presencia de tres de los cinco criterios a continuación mencionados.

- 1.- Aumento de la circunferencia abdominal: definición específica para la etnia y país.
- 2.- Incremento de triglicéridos.
- 3.- Disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).
- 4.- Aumento de la tensión arterial: presión arterial sistólica (PAS) y/o presión arterial diastólica (PAD).
- 5.- Elevación de la glucosa de ayuno.

El principal objetivo del NCEP-ATPIII (32) fue identificar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los individuos con SM, y sus criterios son aplicables con facilidad en la clínica y están basados en la evidencia. Cuadro 2. (32)

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de SM de acuerdo a NCEP-ATP III.

3 de 5 criterios constituye el diagnóstico de síndrome metabólico	Puntos de corte para cada criterio
--	---

Perímetro de cintura	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Cifra de triglicéridos en suero	≥ 150 mg/dl Estar recibiendo tratamiento farmacológico (hipolipemiente)
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en hombres < 50 mg/dl en mujeres Estar recibiendo tratamiento farmacológico (hipolipemiente)
Presión arterial elevada	≥ 130 mm Hg de presión arterial sistólica ≥ 85 mm Hg de presión arterial diastólica Estar recibiendo tratamiento farmacológico (antihipertensivo) en pacientes con historia de hipertensión arterial sistémica
Glucosa en ayuno elevada	≥ 100 mg/dl Estar recibiendo tratamiento farmacológico hipoglucemiante.

Tomado de K.G.M.M. A y cols. Circulation. 2009; 120: 1640-1645.

El objetivo principal en el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico es evitar la presencia de enfermedad aterosclerótica y por consiguiente la presencia de alteraciones metabólicas. Haciendo énfasis en la disminución de los factores asociados al síndrome como lo son la presencia de obesidad abdominal, sedentarismo y dieta rica en grasas con modificaciones en el estilo de vida que a la larga es el tratamiento más efectivo y económico para tratar esta patología. (29)

El SM está determinado por la interrelación de factores genéticos, ambientales y del sistema nervioso central (disfunción de los centros hipotalámicos de hambre y saciedad) los cuales generan dos alteraciones metabólicas importantes: la resistencia a la acción de la insulina y la obesidad visceral. El órgano que se ve afectado como consecuencia de estas alteraciones y del cual depende el desarrollo posterior del SM es el hígado. (33)

RESISTENCIA A LA INSULINA

El concepto de resistencia a la insulina se introdujo en la escena clínica desde los años 40's por Himsworth y su posible participación en la fisiopatología de enfermedades metabólicas. (30,31,32,33) Se define como una alteración en la acción de la hormona insulina en sus tejidos blanco lo que condiciona como respuesta compensatoria un incremento transitorio de la producción de la misma (hiperinsulinemia) para tratar de compensar la ineficiencia de la misma y con ella poder llevar a cabo sus funciones. Esta condición afecta principalmente el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, las principales afecciones se observan a nivel hepático, musculo y tejido adiposo. (30,31,32,33)

La Resistencia a la Insulina (RI) está relacionada a un estado proinflamatorio crónico. (33) Durante el desarrollo de RI, el evento más importante es la producción de ácidos grasos libres en exceso procedentes sobre todo del tejido adiposo, los cuales inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina, provocan alteraciones en el funcionamiento de los receptores estimulados por insulina y aumentan la cantidad de glucosa, triglicéridos (TGC) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En musculo y el tejido adiposo se producen alteraciones en la fosforilación oxidativa mitocondrial, provocando un descenso de la actividad de la Lipoproteinlipasa (LPL), por lo que no se aclaran los TGC de las VLDL, dando lugar a una acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, como las partículas lipoproteínas de alta densidad (HDL) son de menor tamaño, son aclaradas con mayor facilidad, lo que supone una disminución de HDL y de las apolipoproteínas A1 (APO A1). (34)

Diagnostico de resistencia a la insulina.

Aunque la RI juega un papel central en el desarrollo de varias enfermedades, no es fácilmente detectable utilizando las determinaciones clínicas disponibles para medir las condiciones de los pacientes pre-diabéticos. (32)

La RI se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueve la captación de

glucosa en los tejidos insulino dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa-insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa. (35,36)

El estándar de oro para el diagnóstico de la RI es la prueba de CLAMP (pinzamiento), propuesta por DeFronzo y Cols., en 1979 . Es una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica. Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina como la respuesta de la célula- β a la glucosa, es frecuentemente utilizada en investigación. (37,40)

Esta se realiza en unidades de investigación farmacológica de preferencia debido a su complejidad, inicialmente los sujetos a los que se les va a realizar la prueba deben tener ayuno de 12 horas, se les colocan 2 accesos vasculares para la infusión de glucosa e insulina así como toma de muestras seriadas para la medición de la glucosa e insulina. (37,40)

Se han descrito dos variantes de esta técnica: CLAMP hiperinsulinémico-euglucémico, el cual se basa en el concepto de que bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante; y CLAMP hiperglucémico, que nos permite medir la respuesta del páncreas a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia, en esta técnica, el páncreas es sometido a un reto, lo que permite evaluar la secreción bifásica de la insulina *in vivo*, donde una alteración en la primer fase de la secreción de insulina será un reflejo de una patología de las células- β . (37,38)

Durante la realización de CLAMP es indispensable alcanzar un período de meseta de por lo menos 30 minutos donde la variación entre las cifras de glucosa sea menor al 5%; usualmente esto se logra durante los últimos 30 minutos de CLAMP y este lapso se conoce como "período de estabilidad". Para analizar los resultados de ésta técnica, se usan las mediciones obtenidas durante el "período de estabilidad" para calcular 2 valores: el valor M que es una medida de tolerancia a la glucosa y está dado por la tasa de infusión de glucosa administrada durante este

período (mg/kg•min), y el valor ISI (índice de sensibilidad a la insulina) también llamado relación M/I. este último es un reflejo de la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática (I) y representa un índice de sensibilidad tisular a la insulina (mg/kg•min por μ U/mL). Hasta el momento, no se ha reportado un punto de corte para diagnosticar RI con CLAMP, puesto que se trata de una técnica empleada en la investigación y no en la práctica clínica. De esta manera, para su interpretación se toman los valores de M y de M/I y, a medida que estos sean mayores, mejor será la sensibilidad a la insulina. (37,39,40)

Otro de los métodos utilizados frecuentemente en el ámbito clínico es el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment), propuesto por Mathews y colaboradores en 1985. (40) Este método se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. (40,41)

Resulta interesante destacar que los modelos anteriormente mencionados de índices de sensibilidad a la insulina, no hacen distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica. La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno simplemente reflejan el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula- β y el hígado (42). Cuadro 3. (40,66)

Cuadro 3. Métodos de evaluación de resistencia a la insulina en seres humanos.

Método de medición de RI	Ventajas	Desventajas	Comentario
Insulina plasmática en ayuno.	Sencillo de medir.	Pobre correlación con la prueba de CLAMP.	Variabilidad interindividual.
Pinza de glucosa hiperinsulinémica-euglucémica.	Medición directa de insulina en estado estacionario en el sitio efecto.	Extremadamente complejo de realizar se requieren de instalaciones especiales se deben de colocar 2 accesos vasculares periféricos con infusión continua de glucosa e insulina y tomas sanguíneas múltiples.	Es considerado el método estándar de oro para la evaluación de la resistencia a la insulina pero solo se utiliza con fines de investigación.
Prueba de tolerancia oral a la glucosa.	Se considera complementario con otros métodos de medición de resistencia a la insulina.	Útil para la medición de tolerancia a la glucosa pero no para resistencia a la insulina.	Se utiliza en la clínica para cuantificar la intolerancia a la glucosa.
Insulina en ayuno.	Detecta la presencia de resistencia a la insulina antes de que esta tenga expresión clínica.	La técnica aún no se encuentra estandarizada.	Es un método muy práctico para la medición de resistencia a la insulina.
Proporción glucosa/insulina (G/I).	Alta especificidad y sensibilidad para evaluar sensibilidad a la insulina.	No demuestra adecuadamente la fisiología de la sensibilidad a la insulina.	Comparable a la medición de sensibilidad a la insulina por medio de prueba de tolerancia a la glucosa con muestras múltiples (FSIVGTT).

Índice insulinogénico.	Es un índice que mide la función de las células beta de manera más fisiológica secundaria a la administración de glucosa.	Sin validación hasta la actualidad.	Se usa en estudios epidemiológicos para evaluar de manera indirecta la respuesta de la insulina en una curva de tolerancia oral de glucosa.
Modelo de evaluación de homeostasis (HOMA).	Simple, mínimamente invasivo y predice los niveles de glucosa e insulina en estado estable en ayuno. Se usa en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica.	La sensibilidad a la insulina en pacientes tratados con insulina no está ampliamente validado y se requiere que se adapte el valor para cada población que se esté estudiando.	No se tiene documentado que sea predictivo a largo plazo.
Índice cuantitativo de verificación de sensibilidad a la insulina (QUICK).	Índice consistente y preciso para la evaluación de la sensibilidad a la insulina y es poco invasivo.	Múltiples variaciones en las lecturas ya que cada laboratorio reporta resultados diferentes. No se cuenta con puntos de corte.	No se tiene documentado que sea predictivo a largo plazo.
Modelo mínimo de análisis de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestras múltiples.	El análisis de la prueba se lleva a cabo utilizando el programa computacional MINMOD.	Requiere de múltiples muestras sanguíneas. v	Se requiere de infraestructura importante para el análisis de los datos. Los valores obtenidos reflejan de manera indirecta la sensibilidad y resistencia a la insulina.
Producto de insulina con glucosa.	Se correlaciona con la tasa de eliminación de glucosa mediada por insulina.	El análisis de los datos es muy confuso.	Reporta el índice de sensibilidad a la insulina en toda la economía.

Tomado de Martínez-Basila A y cols. Bol Med Hosp Infantil Mex 2011, 68 (5): 397-404.

Singh B, Saxena A. World J Diabetes 2010; 1(2): 36-47.

Índice Quantose-IR

El índice Quantose-IR es una prueba diagnóstica que mide la resistencia a la insulina basada en un panel de biomarcadores que constan de un ácido orgánico pequeño (α -HB), 2 lípidos (ácido oleico y L-GPC) y la insulina. (59) Esta prueba diagnóstica es producto de los resultados del estudio RISC que es un estudio de cohorte, observacional y prospectivo con pacientes de 13 países europeos, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión. (59)

1.- Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres entre 30 y 60 años de edad (grupos por sexo y grupos de edad de 10 años), clínicamente sanos.

2.- Criterios de exclusión:

Pacientes que recibieran tratamiento para obesidad, hipertensión arterial, dislipidémias, diabetes, embarazo en cualquier etapa, antecedentes de enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica, variación en el peso de 5 kg en el último mes, antecedentes de enfermedad oncológica en los últimos 5 años, insuficiencia renal.

3.- Criterios de eliminación:

Tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg, glucosa plasmática en ayuno ≥ 7.0 mmol/l, glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 11.0 mmol/l, colesterol ≥ 7.8 mmol/l, triglicéridos ≥ 4.6 mmol/l y alteraciones presentes en el EKG. A estos pacientes se les dio un seguimiento por 3 años, de manera inicial se les practico una prueba de tolerancia oral de glucosa (OGTT) y a la semana se les aplico la prueba de CLAMP y se les repitió la OGTT a los 3 años de seguimiento.

El valor del Índice Quantose *RI* está basado en un algoritmo de regresión lineal utilizando medidas cuantitativas (logaritmo natural transformado) de los metabolitos α -HB, ácido oleico, L-GCP e insulina y fue diseñado para estimar el logaritmo natural de M_{wbm} (Tasa de infusión de glucosa inducida por insulina normalizada por la masa de todo el cuerpo) obtenido de la técnica CLAMP hiperinsulinémico-euglucémico. Los niveles de plasma en ayuno de α -HB, LGCP, ácido oleico e insulina particularmente se correlacionan significativamente con M_{wbm} . (55) Dando una correlación de Pearson entre estos valores de 0.615 para el índice de Quantose y de 0.489 para HOMA-IR. (59) Así mismo se obtuvo una AUC para Quantose de 0.697 y para HOMA-IR de 0.648. (59)

En 2015 Cobb y cols., realizaron una nueva evaluación del índice Quantose-IR en dos cohortes (RISC y DMVhi-Dexlife) para ver el grado de intolerancia a la glucosa que es parte del SM y por ende una medida indirecta de resistencia a la insulina. Encontrando una AUC 0.82 y 0.83 respectivamente así mismo se observó que presentaban datos muy similares en sensibilidad (78% vs 59%), especificidad (72% vs 85%), valor predictivo positivo (28% vs 35%) y valor predictivo negativo (96% vs 94%) respectivamente en las 2 cohortes. (78)

La puntuación del algoritmo se convierte entonces en la puntuación del índice Quantose *IR* dentro de un rango de 1-120 por un cálculo aritmético, dónde las puntuaciones más altas indican una mayor resistencia a la insulina. (59)

El valor de corte del índice Quantose IR es de 63, y fue definido por el tercil superior de las puntuaciones del estudio RISC (59). Las concentraciones del panel de biomarcadores se miden por química clínica (insulina) y por la cuantificación basada en espectrometría de masas (UHPLC-MS/MS) para generar la puntuación del índice Quantose IR. (59)

Es una prueba que se realiza en una sola muestra de sangre en ayuno desarrollada y validada dentro de la población del estudio RISC. Dónde se ha demostrado utilidad en la predicción de la progresión de intolerancia a la glucosa (una forma de pre-diabetes) y es superior a otras medidas simples de referencia (Insulina en ayuno, IMC, glucosa en ayuno, HOMA-IR). Es la primera y única prueba

que fue clínicamente desarrollada y validada con la técnica de CLAMP. (58,59) En algunas ocasiones se ha observado alteraciones en la funcionalidad de la insulina (resistencia a la insulina) hasta 13 años antes de presentar sintomatología sugestiva de un cuadro de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, teniendo como promedio 5 años antes del diagnóstico definitivo. (64)

Aplicación de la metabolómica para el diagnóstico de resistencia a la insulina.

La metabolómica se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada para el estudio de moléculas de bajo peso (<1500 Da), se le han dado varias aplicaciones dentro de lo que incluye el estudio de mecanismos moleculares, nutrientes y en enfermedades que afectan al ser humano. Para esto se sirve de diversas técnicas como lo es la espectrometría de masas aplicada a la metabolómica que se puede dividir en dos estrategias de estudio: sin objetivos de estudio metabolómicos y con objetivos metabolómicos específicos, en esta última se buscan moléculas específicas de una condición o reacción molecular que sea única. (43)

Durante la última década, la metabolómica se han convertido en una herramienta importantísima para el descubrimiento de nuevos biomarcadores. Un biomarcador puede ser casi cualquier cosa que distinga a un individuo de otro. Pueden estar basados en una prueba diagnóstica, característica física, genética u otras características distintivas. (44)

Las principales ventajas de la metabolómica son el tamaño del metaboloma en relación con el genoma o el proteoma y el hecho de que proporciona una vista del fenotipo bioquímico existente. (44) Otras de las ventajas de la metabolómica sobre otras tecnologías ómicas incluye su alto nivel de sensibilidad y su capacidad para analizar los relativamente pocos metabolitos en comparación con el número inmanejable de los genes o moléculas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) (45), además de que, a diferencia de la genómica, esta refleja la interacción de los organismos con su medio ambiente, nutrientes, disponibilidad de sustratos, etc. Su

objetivo principal es medir el perfil de los cientos o miles de metabolitos en una muestra. Diversas clases de metabolitos o biomarcadores candidatos han emergido de estudios en la metabolómica con pacientes pre-diabéticos. La metabolómica ahora busca identificar biomarcadores capaces de predecir el deterioro de la tolerancia a la glucosa o la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2, en la actualidad se han identificado en el suero humano más de 4000 metabolitos aproximadamente. (46)

Aunque existen muchos métodos para llevar a cabo la metabolómica, relativamente pocos han llevado al éxito en el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas. (44)

Las dos principales herramientas de la metabolómica de alto rendimiento son: la resonancia magnética nuclear (RMN) con la que se puede identificar moléculas, determinar la estructura de las mismas, así como su participación en procesos dinámicos con pesos alrededor de microgramos, y la espectrometría de masas (MS) la cual permite la separación, identificación y cuantificación de moléculas basada en su relación masa/carga (m/z), dentro de diferentes matrices biológicas, tanto solidas como liquidas después de su ionización con rango de pesos que oscilan en los picogramos. Dentro de la técnica de espectrometría de masas existen variantes dentro de las cuales se encuentra, la espectrometría de masas en tándem en la cual se analiza dos veces el peso molecular de la sustancia analizada haciendo mucho mayor su precisión. (47) Ambos métodos permiten la investigación comprensiva de perfiles metabólicos (48,49) y puede proporcionar un panorama complementario del metaboloma de fluidos corporales tales como plasma, orina o líquido cefalorraquídeo. (45)

Antecedentes específicos

Lupus eritematoso sistémico, síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Existe una serie de artículos en los últimos años publicados referentes al SM y a la RI. En el 2004 se publicaron una serie de trabajos que concluían que en los pacientes lúpicos existe un mayor riesgo de RI y secreción anómala de insulina. (50) Más tarde se describió la prevalencia de SM en los pacientes con LES (entre 18 y 33%), correlacionándose de manera significativa con niveles aumentados de proteína C reactiva, de LDL oxidadas, homocisteína (51) con la edad, nivel educacional y hábito tabáquico. (52)

Un estudio del año 2009 realizado en Argentina por Bellomio V et al investigó la prevalencia del SM en 147 pacientes con LES, así como los factores asociados a éste de acuerdo a los criterios de la American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute, determinando una prevalencia de SM del 28,6% (IC 95%: 21,4 a 36,6) en pacientes con LES y 16% en los controles ($p= 0,0019$). (54) Al comparar los pacientes con lupus y SM ($n = 41$) contra los que no tenían SM ($n = 106$), no se observaron diferencias significativas respecto a la duración de la enfermedad o la dosis de prednisona. Sin embargo, el SM se asoció con daño acumulativo y el uso de hidroxicloroquina mostró un efecto protector contra la presencia de la SM. (53,54)

El punto de partida de la fisiopatogenia del SM es la RI, la cual se define como una menor respuesta de los tejidos a la acción de la insulina. Esto da lugar a una menor captación de glucosa por las células de los tejidos y por tanto a un aumento de la producción de insulina para intentar mantener la glucemia en niveles normales. (54) Se ha observado que la función de las células beta puede disminuirse aproximadamente un 80% en sujetos pre-diabéticos. Como la función de las células beta disminuye, el resultado se observa en niveles de insulina bajos y altos niveles de glucosa en dichos sujetos.

La RI es un rasgo característico que se presenta en el SM, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular (ECV), accidente cerebrovascular y síndrome de ovario poliquístico. (55,56) La RI es evidente cuando la glucosa se incrementa de forma importante en el torrente sanguíneo en lugar de ser absorbida por las células del cuerpo. Esto resulta en una disminución de la función de la hormona en todo el cuerpo. (56)

Un estudio que siguió a 208 individuos sanos, no obesos durante un promedio de 6 años demostró que los pacientes con RI tuvieron un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y cáncer, a diferencia de aquellos pacientes sensibles a la insulina. Además, la RI puede estar presente hasta 13 años previos a los cambios en las medidas de la glucosa o el desarrollo de diabetes. (57,64)

Se realizó un estudio de Relación entre la Sensibilidad a la Insulina y las enfermedades Cardiovasculares (RISC) para la búsqueda de nuevos biomarcadores de sensibilidad a la insulina. Se identificó que una serie de pequeñas moléculas de metabolitos se correlacionaban con el valor M derivado de la técnica CLAMP hiperinsulinémico-euglucémico. Los sujetos del estudio RISC se utilizaron para generar y validar la prueba de diagnóstico. El estudio RISC (n=1277) es un estudio de cohorte observacional y prospectivo en personas clínicamente sanas entre las edades de 30 y 60 años reclutadas de 13 países europeos. A estos pacientes se les realizó la Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (OGTT) como examen inicial seguido de un CLAMP hiperinsulinémico-euglucémico una semana después. Tuvieron un seguimiento de 3 años y se realizó una segunda determinación de OGTT. (58,59) Para la cuantificación absoluta, los metabolitos fueron analizados en un ensayo de cromatografía líquida de ultra alta eficiencia acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) desarrollado y llevado a cabo en un laboratorio acreditado por el Colegio Americano de Patólogos (CAP). (55) Los resultados de este estudio llevaron al desarrollo de diferentes

algoritmos para predecir la RI utilizando al grupo de estudio; se generaron muchos modelos y pasaron a ser validados de manera iterativa, y el número óptimo de variables se determinó en 4. El modelo del logaritmo final fue desarrollado y optimizado usando una selección limitada de 4 variables. Seleccionando estas variables en el siguiente orden: Insulina en ayuno, ácido alfa-Hidroxibutírico (α -HB), Linoleil-glicerofosfolina (L-GPC) y estearato. Más tarde se encontró que el estearato tiene la propiedad analítica indeseable de altos niveles de fondo, y curiosamente, se determinó que el ácido graso oleato era un sustituto adecuado. (59) Es importante destacar que estas asociaciones fueron independientes del sexo, la edad y el índice de masa corporal (IMC). (59)

Biomarcadores de resistencia a la insulina.

Los 3 metabolitos: ácido alfa-hidroxibutírico (α -HB), linoleoilglicerofosfolina (LGPC) y el ácido oleico y la insulina en ayuno seleccionados como biomarcadores de resistencia a la insulina tienen una serie de funciones potenciales en las vías metabólicas relevantes a la acción de la insulina, secreción de la insulina o en la función de la célula- β . (59)

El α -HB es un ácido orgánico derivado del α -cetobutirato (α -KB). El α -KB es producido por el catabolismo de aminoácidos (treonina y metionina) y por el anabolismo del glutatión (vía formación de cisteína) y se metaboliza a propionil-CoA y dióxido de carbono. (60) El α -HB 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 -hidroxibutirato deshidrogenasa (α -HBDH), una isoforma de la LDH presente en el corazón. (61) La acumulación de α -HB se postula que ocurre *in vivo* ya sea con la formación de α -KB excediendo la velocidad de su catabolismo, lo cual conduce a la acumulación del sustrato o esto es producto de la inhibición de la deshidrogenasa que cataliza la conversión de α -KB a propionil-CoA. (62)

El α -KB también se produce como resultado de la conversión de cistationina a cisteína. Bajo condiciones de aumento de estrés oxidativo, un mayor flujo de cisteína dentro de la producción de glutatión, el antioxidante primario en las células,

se produce a partir de un cambio en la producción de homocisteína desde una transmetilación de metionina o una transulfuración de la homocisteína para producir cistationina. En un informe, el α -HB se asoció con un exceso en la demanda del glutatión e interrumpió el metabolismo energético mitocondrial demostrando que se derivan del estrés del glutatión hepático, esto apoyó a la idea de que la elevación del α -HB pueda estar asociada con el aumento del estrés oxidativo en un estado de RI. (62)

El α -HB puede elevarse por al menos dos mecanismos: a) elevación de estrés del glutatión hepático, conduciendo a un aumento en la demanda de la producción de glutatión, y, b) elevación de la proporción NADH/NAD⁺ debido al incremento de la oxidación de lípidos. (62) Ambos mecanismos son consistentes con los disturbios metabólicos que se sabe que conducen a la diabetes.

El biomarcador L-GPC también ha sido identificado como marcador de RI. Diferente a α -HB, el cual se eleva durante la RI, los niveles de L-GPC disminuyen. L-GPC es una lisofosfolina formada por la acción de la fosfolipasa A2 en el hígado y por la lecitín-colesterolaciltransferasa en la circulación. (59) Se ha demostrado que LGPC aumenta la secreción de la insulina dependiente de glucosa en las células- β , un efecto que ha sido vinculado al receptor acoplado a proteína G 119 (GPR119). (63) Por lo tanto, este biomarcador se considera negativamente correlacionado con la RI y tolerancia a la glucosa.

El ácido oleico tiene correlación positiva con un incremento en la lipólisis y la RI. Así como también, el incremento de la insulina es característico de la RI y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DMT2 y ECV. Cuadro 4. (67)

Cuadro 4. Estudios sobre metabolitos asociados a resistencia a la insulina.

Autor	Tipo de estudio	Número de pacientes	Ubicación del estudio	Parámetros medidos	Resultados
Würtz et al 2012 Diabetes Care 35:1749–1756, 2012	Cohorte prospectivo	Cohorte Pieksämäki 864 sujetos (H 379 M 485) y la cohorte Health 1009 (H 412 M 598) sujetos	Finlandia	IMC, TA sistólica, TA diastólica, colesterol, HDL-C, TGC, glucosa en ayuno, glucosa a las 2 horas, insulina ayuno, 6.5 años después glucosa en ayuno y a las 2 horas, metabolitos circulantes.	Asociación con resistencia a la insulina con aminoácidos ramificados, aminoácidos aromáticos, glicoproteína alfa-1. No asociados glicina y ácidos grasos 6.
Cobb et al J Diabetes Sci Technol Vol 7, Issue 1, January 2013	Cohorte, observacional, prospectivo. RISC	1277 sujetos	Europa (13 países)	Edad, historia familiar de DM, glucosa a las 2 horas, glucosa elevada, insulina elevada, ácido alfa hidroxibutírico, L-GPC, ácido oleico, insulina.	Asociación con metabolitos: ácido alfa hidroxibutírico, L-GPC, ácido oleico, e insulina.
Mahendran et al 2013 Diabetes 62:3618–3626, 2013	Cohorte y prospectivo	9398 sujetos	Finlandia	Edad, IMC, tabaquismo, actividad física, glucosa, insulina,	Cuerpos cetónicos se asocian a elevación de glucosa con

				cuerpos cetónicos.	alteración en el metabolismo de la insulina con presencia de b hidroxibutirato y acetoacetato.
Palmer et al 2015 J Clin Endocrinol Metab doi: 10.1210/jc.2014-2357	Cohorte prospectivo	196 SUJETOS	EUA	Edad, sexo IMC, etnia.	Disminución significativa de glicina, con aumento de valina, leucina, fenilalanina, glutamina y glutamato en sujetos con resistencia a la insulina.

Tomado de Guasch-Ferré M y cols. Diabetes Care 2016; 39:833–846 DOI: 10.2337/dc15-2251

CAPITULO 2

MARCO METODOLÓGICO

Justificación

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad del sistema autoinmune de curso crónico, degenerativa con daño a múltiples órganos y sistemas que afecta generalmente a mujeres en etapa reproductiva, con incremento en la morbimortalidad de estas pacientes debido a trastornos cardiovasculares y metabólicos.

Dentro de los trastornos metabólicos que se presentan en esta población de pacientes se encuentra el síndrome metabólico que es un estado clínico con afección importante de varios aparatos y sistemas que es un problema de salud a nivel mundial ya que uno de los datos principales en esta condición es la obesidad y como consecuencia de esta un fenómeno de resistencia a la acción de la insulina, lo que puede condicionar desde elevación leve de la cifra de glucosa a nivel sanguíneo hasta diabetes.

El fenómeno de resistencia a la insulina se puede presentar desde mucho antes de que haya alteración en las cifras de glucosa, es por esta razón que se debe de contar con técnicas de cuantificación de la resistencia a la insulina que sean capaces de detectar estas alteraciones con antelación. En la actualidad se considera que la prueba de referencia para realizar esta medición es la técnica de CLAMP pero muy compleja y requiere una infraestructura especializada para poderla llevar a cabo y hasta el momento solo se utiliza como técnica de investigación, existen algunas otras técnicas para cuantificar la resistencia a la insulina, pero con sensibilidad y especificidad variables y por lo tanto no se pueden utilizar como técnicas de tamizaje para la detección de resistencia a la insulina.

Ante esta necesidad se desarrolló una nueva técnica (Índice Quantose-IR) basada en el estándar de oro (técnica de CLAMP) en población europea empleando biomarcadores específicos del metabolismo de carbohidratos y lípidos analizados

por medio de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem que son específicos y que por medio de un algoritmo matemático reportan el valor de la resistencia a la insulina.

Esta prueba diagnóstica es mucho más sencilla de llevar a cabo ya que solo requiere de una muestra sanguínea en sangre periférica. Para anticipar lo más posible la detección del fenómeno de resistencia a la insulina. Esto garantiza que la aplicación de la prueba sea más factible a la población en riesgo y con ello establecer políticas de salud para la prevención del síndrome metabólico y su estado final ósea la diabetes mellitus tipo 2.

Planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico es una patología autoinmune, crónica caracterizada por generar daño multiorgánico con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Esta enfermedad afecta predominantemente al sexo femenino en un 80 a 90% aproximadamente relación M:H 10:1 con una prevalencia del 74.4 por 100,000 habitantes y una incidencia de 5.6 por 100,000 habitantes según la base de registro de LUPUS de Georgia USA.

La morbi-mortalidad de pacientes con LES se debe generalmente a trastornos cardiovasculares y afecciones metabólicas dentro de las cuales se encuentra el síndrome metabólico y la diabetes.

La prevalencia del síndrome metabólico en la población es muy variable y puede ir desde el 25% hasta el 36.6% y en algunos grupos de edad se puede incrementar hasta el 50%. El síndrome metabólico es una condición clínica que se puede llegar a presentar en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (Bellomio V y cols. con una prevalencia del 28.6%), este síndrome tiene implícito el fenómeno de resistencia a la insulina por ello la importancia de vigilar esta condición para que este grupo de pacientes se puedan encontrar en buenas condiciones y ser funcionales en su entorno.

El método considerado como estándar de oro para la cuantificación de la resistencia a la insulina es la técnica de CLAMP la cual es muy compleja de realizar como método de escrutinio y solo se utiliza con fines de investigación; por lo que surgió la necesidad de desarrollar una prueba diagnóstica igual de efectiva pero más sencilla para su aplicación. Esta prueba fue el resultado del estudio RISC utilizando como marcadores de resistencia a la insulina a 4 metabolitos (ácido α -hidroxibutírico, linoleil-glicerofosocolina, ácido oleico y la insulina) que se encuentran presentes en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Por lo que se establece la siguiente pregunta de investigación.

¿La resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR es diferente en pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico con o sin síndrome metabólico?

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- Comparar la resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin Síndrome Metabólico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con lupus eritematoso sistémico de acuerdo al índice Quantose-IR.

Determinar la relación en pacientes con lupus eritematoso sistémico entre resistencia a la insulina y la presencia o no de síndrome metabólico.

Metodología

Se diseñó un estudio observacional, comparativo, transversal, prolectivo y homodémico. El proyecto fue revisado y autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud del HGR 36 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2017-2106-3, así como por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con número de registro 513, libro 2, hoja 47.

El proyecto se realizó en la unidad de investigación en enfermedades autoinmunes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social de Puebla, Puebla y en los Laboratorios Clínicos de Puebla- Clínica Ruiz de agosto del 2016 a junio del 2018.

Se invitó a participar a las pacientes que llevan su seguimiento de LES en la unidad de investigación en enfermedades autoinmunes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” del IMSS delegación Puebla, a las pacientes que aceptaron de manera voluntaria y que cumplieron con los criterios de selección, se les informó ampliamente sobre el propósito del estudio, de los beneficios que obtendrían y de los posibles riesgos que se podrían presentar, así mismo se les comentó sobre la confidencialidad de los resultados obtenidos y del uso que se haría de los mismos, después de esto se firmó la carta de consentimiento informado por la paciente, el investigador responsable y dos testigos.

Los sujetos que se incluyeron son pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de 1997 del Colegio Americano de Reumatología, que son derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro social y que se lleva su seguimiento en la unidad de investigación en enfermedades autoinmunes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” de la ciudad de Puebla, Pue.

Los sujetos que se incluyeron en el grupo de casos fueron mujeres, mayores de edad, derechohabientes del IMSS que tienen el diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del colegio americano de reumatología de 1997, que aceptaron participar en el estudio de manera voluntaria y que tuvieron el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP III. Se excluyeron de este grupo a pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica terminal, que tuvieran patologías cardiovasculares (infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral) o embarazo en cualquier etapa. Se eliminaron a todas aquellas pacientes que presentaron crisis lúpica que requirió de internamiento hospitalario durante la realización del estudio, así como a todas aquellas pacientes que no concluyeron la totalidad de las fases del estudio.

Los sujetos de estudio que se incluyeron en el grupo control tuvieron que cumplir los parámetros antes mencionados excepto tener el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios ATP III.

El muestreo que se utilizó fue de tipo no probabilístico por casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión para el grupo de casos y controles respectivamente. El cálculo de la muestra se realizó por medio de la fórmula de diferencia de proporciones de la presencia de síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y población general. Dando como resultado un total de 44 sujetos por cada grupo de estudio.

En el estudio se midieron varios tipos de variables (dependiente, independiente y de ajuste), la variable dependiente fue la resistencia a la insulina medida a través del índice Quantose-IR la cual se clasificó como nominal dicotómica con presencia o ausencia de resistencia a la insulina de acuerdo a un punto de corte en 63. La variable independiente fue el síndrome metabólico diagnosticado de acuerdo a los criterios de ATP III que se clasificó como nominal dicotómica con los valores, tiene o no tiene síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP III. Las variables de ajuste fueron: edad en años la cual se clasificó como cuantitativa

discreta, índice de masa corporal que expresa la relación entre el peso y la talla de un individuo y se clasifico como cuantitativa continua, la última variable de ajuste fue la dosis acumulada de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento y se clasifico como cuantitativa continua.

A las pacientes que aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio y ya firmada la carta de consentimiento informado se les cito al día siguiente de la invitación con sus resultados de laboratorio que presentaron en la consulta del día anterior (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, tiempos de coagulación, examen general de orina). También se les dio la indicación de que se presentaran con ayuno total de 8 a 12 horas. En un cubículo perfectamente acondicionado para el proyecto se les realizó una entrevista estructurada, donde se aplicó también 2 instrumentos para evaluar la actividad del LES: SLEDAI-2K para daño agudo y SLICC-ACR para daño crónico, posteriormente se les aplicó la escala de ATP III para determinar si presentaban o no síndrome metabólico. A todas ellas se les cuantifico medidas antropométricas como: peso, talla, circunferencia abdominal, circunferencia de cadera y presión arterial. La talla se midió a través de un estadímetro graduado en centímetros con la participante sin zapatos, el peso se midió con una báscula graduada en gramos y kilogramos previamente calibrada y con ropa ligera, la circunferencia de la cintura y cadera se midió (de acuerdo a los lineamientos de la OMS) con una cinta métrica extensible, graduada en milímetros de 0.5 cm de ancho, a nivel de la cicatriz umbilical y la de la cadera; la presión sanguínea se tomó en ambos brazos con la paciente en reposo, a través de un baumanómetro calibrado con brazalete para adulto (marca Welch Allyn) y con la técnica convencional.

Después se calculó el IMC con el Índice de Quetelec = cociente del peso sobre la talla al cuadrado. Posteriormente se les tomo muestras sanguíneas por medio de técnica convencional de punción de vena periférica en alguno de los miembros torácicos por parte del personal experto de los Laboratorios Clínicos de Puebla-Clinica Ruiz quienes trasladaron las muestras para su almacenaje y

posterior análisis en dicho lugar. La insulina se analizó por medio de la técnica de quimioluminiscencia y los otros metabolitos que integran el índice Quantose-IR se analizaron por medio de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem.

La información obtenida se concentró en una base de datos del programa Excel y se analizó con el software estadístico SPSS (IBM SPSS statistics) versión 20, año 2011, de la International Business Machines Corp. En el análisis se empleó un valor de p significativo ≤ 0.05 . En relación al análisis de datos se efectuó una fase descriptiva empleando frecuencias absolutas y relativas para variables nominales y medidas de tendencia central, media, mediana, así como desviación estándar para variables dimensionales.

Se realizó un análisis exploratorio para ver si las variables centrales tienen distribución normal por medio de contraste de hipótesis (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central de las variables de acuerdo a su distribución, utilizando promedio y desviación estándar para variables con distribución normal y se usó mediana y rango intercuartílico para variables con distribución no normal. Se utilizó estadística no paramétrica con la prueba de χ^2 cuadrada para variables nominales dicotómicas (resistencia a la insulina y síndrome metabólico) y se exploró la asociación de las variables principales por medio la razón de momios (OR), así como para las variables numéricas de ajuste por medio de las pruebas de U de Mann-Whitney o t de Student dependiendo su tipo de distribución.

Las variables de ajuste del estudio y principales del proyecto se analizaron por medio de regresión logística multivariada en la cual se empleó un valor significativo de $p \leq 0.05$ y se obtuvo el OR e intervalos de confianza al 95%.

Los recursos con los cuales se llevó a cabo este estudio fueron proporcionados por la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad

Autónoma de Puebla, el Instituto Mexicano del Seguro Social y los Laboratorios Clínicos de Puebla-Clínica Ruiz.

Capítulo 3

ANALISIS DE DATOS

Resultados

De un total de 394 pacientes con el diagnóstico de LES que conforman la población base de la Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho del IMSS delegación Puebla, se excluyeron a 309 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, las pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron 85, de las cuales se eliminaron a 15 pacientes, tres de ellas por diagnosticarse con diabetes mellitus tipo 2 durante el estudio, y 12 pacientes más por no completar alguna de las etapas del estudio, por lo que un total de 70 pacientes se incluyeron en el estudio. Fig. 1

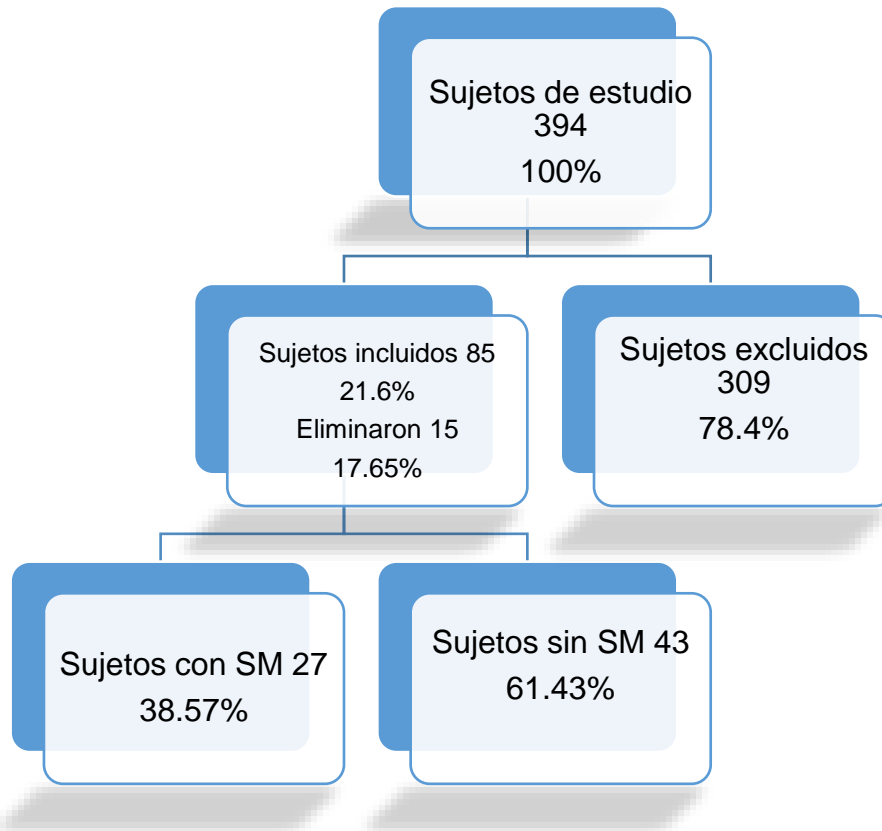


Figura 1. Reclutamiento y selección de sujetos de estudio.

La edad promedio de las pacientes que se incluyeron en el estudio fue de 39.36 años \pm 10.66 años, la mediana del tiempo de evolución del LES en las pacientes estudiadas fue de 11 años con un rango intercuartílico de (8-14). Cuadro 6.

De las pacientes estudiadas 17 (24.3%) tuvieron el diagnóstico de LES e hipertensión arterial, 27 (38.6%) antecedente de enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado, 47 (67.1%) antecedente de DM2 en familiares de primer grado, 27 (38.6%) presentó sobrepeso y 12 (17.1%) obesidad de acuerdo al IMC. Cuadro 5.

El tratamiento que las pacientes tuvieron durante el estudio fue con varios fármacos entre los que se encuentran: antimalárico en 48 pacientes (68.6%), inmunosupresor en 39 de ellas (55.7%), calcitriol en 60 pacientes (85.7%), estatinas solo en 18 pacientes (25.7%) y esteroides en 64 pacientes (91.4%), con una mediana de 7.5mg y un rango intercuartílico de (5-12-5). Cuadro 5 y 6.

La actividad en los últimos 10 días del LES se cuantificó por medio de la escala SLEDAI-2K la cual mostro que 47 pacientes (67.1%) estaban sin actividad ya que su puntaje fue cero y solo 2 pacientes (2.9%) reportaron 5 puntos de actividad. El daño crónico se documentó por medio de la escala SLICC la cual mostro que 53 pacientes (75.7%) no tenían daño crónico ya que su puntaje fue de cero. Cuadro 5.

El síndrome metabólico se presentó en 27 pacientes (38.57%) con LES, así como la resistencia a la insulina de acuerdo a el índice Quantose-IR se presentó en 45 pacientes (64.3%) de la población incluida en el estudio con un puntaje promedio de 66.27 ± 16.19 . Cuadro 5 y 6.

Cuadro 5. Características generales de la población de estudio.

Variable	n=70	
	Frecuencia (f)	Porcentaje (%)
Diagnóstico de LES e HAS	17	24.3
Antecedente de enfermedad cardiovascular	27	38.6
Antecedente de DM2	47	67.1
IMC		
Normal	31	44.3
Sobrepeso	27	38.6
Obesidad	12	17.1
Puntaje de la actividad de LES de acuerdo a la escala SLEDAI-2K		
0	47	67.1
1	6	8.6
2	7	10.0
4	8	11.4
5	2	2.9

Puntaje de daño crónico en pacientes con LES de acuerdo a la escala SLICC

0	53	75.7
1	14	20.0
2	3	4.3
Ingesta de antimalárico	48	68.6
Ingesta de inmunosupresor	39	55.7
Ingesta de calcitriol	60	85.7
Ingesta de estatinas	18	25.7
Ingesta de esteroides	64	91.4
Pacientes con SM	27	38.6
Resistencia a la insulina por el índice Quantose-IR	45	64.3

(f) frecuencia, (%) porcentaje.

La somatometría de las pacientes incluidas en el estudio mostro que el peso promedio de las pacientes fue de 63.17 ± 11.23 kg, la estatura tuvo una mediana de 1.55 m con un rango intercuartílico de (1.52-1.59) y el promedio del IMC fue de 26.34 ± 4.45 . Cuadro 6.

Dentro de los criterios que integran la clasificación de la NCEP-ATP III para diagnosticar síndrome metabólico las pacientes presentaron los siguientes valores: el perímetro de cintura tuvo un promedio de $89.57 \text{ cm} \pm 11.60 \text{ cm}$, la tensión arterial sistólica presento una mediana de 120 mmHg con un rango intercuartílico de (110-125), la tensión arterial diastólica tuvo una mediana de 80 mmHg con un rango intercuartílico de (70-80), la glucosa en ayuno tuvo una mediana de 89 mg con un rango intercuartílico de (79-100), el colesterol de alta densidad presento una mediana de 46.5 mg y un rango intercuartílico de (38.7-55) y por último los triglicéridos tuvieron una mediana de 135 mg con un rango intercuartílico de (95-196). Cuadro 6.

Cuadro 6. Características clínicas de la población de estudio.

Variable	n=70	
Edad (años)	\bar{X} =39.36	DE=10.66
Evolución LES (años)	Me=11.00	RIC(8-14)
Peso (Kg)	\bar{X} =63.17	DE=11.23
Talla (m)	Me=1.55	RIC (1.52-1.59)
IMC	\bar{X} =26.34	DE=4.45
SLEDAI-2K	Me=0	RIC (0-1)
SLICC	Me=0	RIC(0-0)
Perímetro de cintura (cm)	\bar{X} =89.57	DE±11.60
TA sistólica (mmHg)	Me=120	(110-125)
TA diastólica (mmHg)	Me=80	RIC (70-80)
Glucosa (mg)	Me=89	RIC (79-100)
Col HDL (mg)	Me=46.5	RIC (38.7-55)
TGC (mg)	Me=135	RIC (95-196)
HbA1c (%)	Me=5.3	RIC (5-5.8)
Índice Quantose- IR	\bar{X} =66.27	DE=16.19
Esteroides (mg)	Me=7.5	RIC (5-12.5)

\bar{X} =promedio, DE=desviación estándar, Me=mediana, RIC=rango intercuartílico.

Los grupos de estudio se conformaron en base a los criterios de la NCEP-ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico (Anexo 2), el grupo 1 se conformó con pacientes con diagnóstico de LES y con síndrome metabólico con 27

sujetos de estudio (38.57%) y el grupo 2 se conformó con pacientes con diagnóstico de LES y sin síndrome metabólico con 43 sujetos de estudio (61.43%). Figura 2.

Diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes con LES

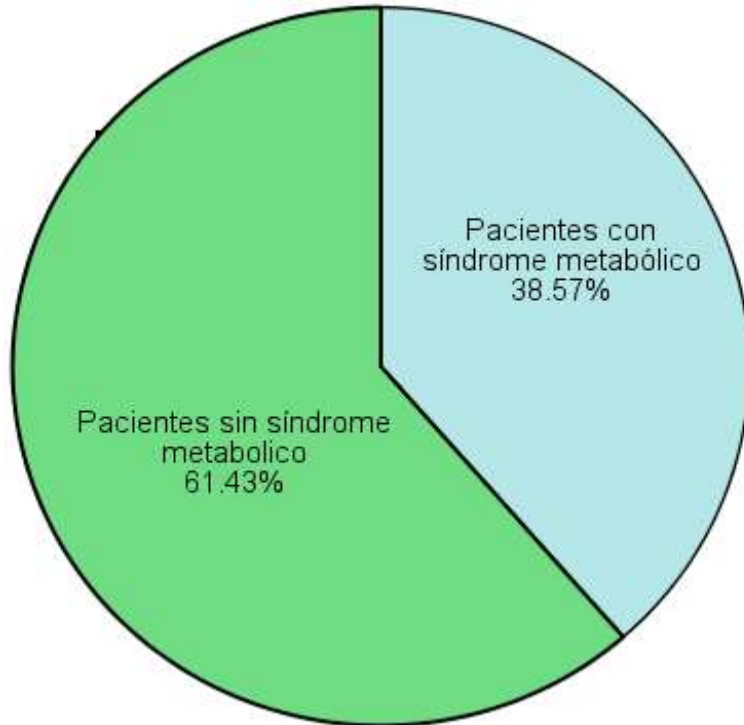


Figura 2. Distribución de los grupos de estudio.

Al realizar la comparación entre los grupos de estudio de las variables analizadas no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables: edad, duración de la enfermedad, perímetro de cintura, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa en ayuno ni el nivel de triglicéridos. Cuadro 7.

La diferencia entre los grupos con significancia estadística se observó en las siguientes variables: índice de masa corporal ($\bar{X}=28\pm3.80$ vs $\bar{X}=25.3\pm4.54$, $p=0.012$), cHDL (Me=38 RIC (34-43.1) vs Me=52RIC (45-62), $p=0.010$) y el puntaje del índice Quantose-IR ($\bar{X}=72.04$ DE=15.46 vs $\bar{X}=62.65$ DE=15.74, $p=0.017$). Cuadro 7.

Cuadro 7. Características clínicas por grupo de estudio.

Variable	Grupo con SM n=27		Grupo sin SM n=43		Valor de p
Edad años	\bar{X} =40.07	DE=10.87	\bar{X} =38.91	DE=10.63	0.659*
Dur. Enf. años	Me=10	RIC=5 (8-13)	Me=12	RIC (8-14)	0.748**
IMC	\bar{X} =28	DE=3.80	\bar{X} =25.3	DE=4.54	0.012*
P cintura cm	\bar{X} =94.41	DE=8.33	\bar{X} =86.53	DE=12.38	0.968*
TA sistólica mmHg	Me=120	RIC (120-130)	Me=116	RIC (110-125)	0.555**
TA diastólica mmHg	Me=80	RIC (72-85)	Me=75	RIC (70-80)	0.693**
Glucosa mg/dl	Me=100	RIC (84-118)	Me=84	RIC (76-93)	0.787**
Col HDL mg/dl	Me=38	RIC (34-43.1)	Me=52	RIC (45-62)	0.010**
TGC mg/dl	Me=180	RIC=138 (149-287)	Me=107	RIC=56 (82-138)	0.581**
Quantose- IR	\bar{X} =72.04	DE=15.46	\bar{X} =62.65	DE=15.74	0.017*

\bar{X} =promedio, DE=desviación estándar, Me=mediana, RIC=rango intercuartílico, cm centímetros, mmHg milímetros de mercurio, mg/dl miligramos sobre decilitro.

* Prueba T de Student, $p \leq 0.05$ ** Prueba U de Mann-Whitney $p \leq 0.05$

La presencia de resistencia a la insulina en los grupos de estudio resulto ser estadísticamente significativa en 22 pacientes (81.5%) vs 23 pacientes (53.5%) de acuerdo a la prueba Chi2. Cuadro 8.

Cuadro 8. Resistencia a la insulina determinada por el índice Quantose-IR e IMC en los grupos de estudio.

Variable	Grupo con SM n=27 % (f)	Grupo sin SM n=43 % (f)	p
Resistencia a la insulina presente	81.5% (22)*	53.5 (23)*	0.017*

*Prueba Chi2 $p \leq 0.05$

Por lo tanto, la resistencia a la insulina determinada por medio del índice Quantose-IR en los grupos de pacientes con y sin síndrome metabólico tuvo una asociación estadísticamente significativa con un valor de Chi2 de 5.661 con un valor de $p=0.017$. Cuadro 8.

Así mismo las pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico tienen un riesgo de presentar resistencia a la insulina de 3.8 veces más que las pacientes con LES sin síndrome metabólico con un IC 95% (1.22-11.97).

Al realizar el análisis de relación entre la presencia o ausencia de síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con las variables de ajuste (edad, índice de masa corporal y la dosis acumulada de esteroide ingerida en los últimos seis meses de tratamiento), por medio de una regresión logística multivariada no se encontró significancia estadística en ninguna de las variables analizadas.

La dosis acumulada de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento reporto un OR 1.201 (IC 95% 0.833-1.732), lo que se traduce en que las pacientes

con lupus eritematoso sistémico tienen 1.2 veces más riesgo de presentar síndrome metabólico cuando consumen esteroides en los últimos 6 meses de tratamiento. Cuadro 9.

Cuadro 9. Variables de ajuste y su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Variables en la ecuación							
Variable	B	E.T.	Chi2 Wald	Valor de <i>p</i>	OR multivariado (Exp B)	IC 95% Exp (B)	
						Valor inferior	Valor superior
Edad	0.003	0.025	0.015	0.904	0.997	0.949	1.048
IMC	-0.107	0.071	2.271	0.899	0.899	0.782	1.033
Dosis acumulada esteroide	0.183	0.187	0.963	0.326	1.201	0.833	1.732
Valor del índice Quantose- IR	-0.026	0.019	1.748	0.186	0.975	0.938	1.012

Regresión logística multivariada, $p \leq 0.05$

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontrados en el presente trabajo se acepta la hipótesis alterna que establece que la resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR es diferente en pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico con o sin síndrome metabólico de acuerdo a la asociación que se observó por medio de la Chi2 con un valor de 5.661 ($p=0.017$).

También se observó que las pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome metabólico tienen OR 3.8 veces más riesgo de presentar resistencia a la insulina que las pacientes lúpicas sin síndrome metabólico con un intervalo de confianza del 95% de (1.22-11.97), cifra que es casi el doble a la reportada por Sun et al de OR=1.88 (IC 95% 1.54-2.30 $p=0.000$) la cual la atribuye a la susceptibilidad genética, estilo de vida para dicha patología que es mayor en africanos (38%), hispanos(25-35%) y asiáticos (26%). (70)

El porcentaje de pacientes lúpicas de nuestro estudio en las que se observó el síndrome metabólico fue del 38.57 %, cifra muy similar a diversos estudios como el de Bellomio et al (54) que reporto una prevalencia de SM en pacientes lúpicas argentinas del 28.6% ($p=0.0019$), Sun reporto una prevalencia de SM del 26% en pacientes con LES (70), Parker et al (71) reporto una prevalencia de SM del 30% en el UK siendo esta mayor en hispanos (31.3%) y coreanos (30%), la prevalencia en México de SM en pacientes lúpicas es muy variable desde un 36% por ATP III según Rojas et al (72); hasta un 43.6% según Fuentes-Hernández et al. (73)

Hallajzadeh et al reporto una prevalencia de SM en pacientes con LES del 26% con un (IC 95% 22-30%) donde también encontró que esta prevalencia va a variar dependiendo de la escala que se utilice para diagnosticar el SM en este caso la escala usada fue ATP III la cual reporto una prevalencia de SM del 24% (IC 95% 20-27%) (76), considerando que la escala ATP-III es la más práctica para la realización de estudios epidemiológicos por sus criterios clínicos y de laboratorio que son sencillos de aplicar y realizar. (32,70)

Existen diversas características que se pueden considerar como factores de riesgo para desarrollar síndrome metabólico tanto en la población general como en pacientes con LES tales como IMC ≥ 27 , elevación de la tensión arterial, obesidad central, dislipidemia etc. (30,54,68,75) En nuestro estudio el IMC tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.012$) entre los grupos de estudio lo que confirma lo reportado en la literatura.

Otro parámetro que se ha asociado a la presencia de SM en pacientes con LES es el perímetro o circunferencia de cintura que en nuestro estudio presento una media de 89.57 ± 11.60 cm sin diferencia estadísticamente significativa por grupo de estudio, Rodríguez-Hernández et al reporto que una circunferencia de cintura con un valor de 88.81 cm que se puede considerar como factor de riesgo para SM (68).

Por su parte Cobb et al reporto que el mejor predictor de resistencia a la insulina es la cuantificación del perímetro de cintura (59), igual que Ferrannini et al también reporto una asociación importante entre el desarrollo de SM, la circunferencia de cintura y resistencia a la insulina (69), Tong et al en su trabajo reporto que el perímetro de cintura a los 10 años de evolución del SM se asocia a este de manera muy importante ($p=0.04$), también reportó el hallazgo de que el perímetro de cintura es un excelente predictor para SM. (74) Esto es debido a la fuerte relación que se observa con la presencia de obesidad central en los pacientes que desarrollan SM y que a la vez es un elemento muy importante para establecer un estado proinflamatorio crónico por las alteraciones en las vías metabólicas de lípidos y carbohidratos que también condicionan alteración en la producción y funcionamiento de la insulina lo que hace que se establezca un fenómeno de resistencia a la insulina. (30)

Igualmente se ha visto que el perímetro de cintura es un parámetro de referencia muy bueno para estimar la grasa corporal en especial la grasa visceral y de hecho se considera un predictor mucho mejor que el IMC de riesgo cardiovascular, diabetes y síndrome metabólico en mujeres mas no en varones. El riesgo se incrementa desde un valor de ≥ 80 cm en mujeres y es extremadamente alto a partir de cifras ≥ 88 cm de perímetro de cintura. (78,79)

Nosotros observamos que la tensión arterial sistólica presento una mediana de 120mmHg con un RIC 15 (110-125) y la tensión arterial diastólica tuvo una mediana de 80mmHg con un RIC 10 (70-80), Bellomio reporto un incremento importante en la tensión arterial de hasta 43% ($p=0.007$) (54), en el meta análisis de Hallajzadeh et al reportaron una asociación importante entre el incremento de la tensión arterial, la cifra de triglicéridos y la presencia de SM concluyendo que por tratarse de factores prevenibles se deben de implementar acciones para corregir dichas condiciones.(76)

La gran mayoría de pacientes lúpicos toman diversos fármacos tanto para el control del LES como de las comorbilidades que pueden llegar a presentar sin que haya encontrado una relación directa con la predisposición para el desarrollo del SM y la RI, esto situación también la observaron Bellomio et al (54), Rodríguez-Hernández et al (68), aunque Fuentes-Hernández et al reporto una asociación con significancia estadística entre SM y uso de esteroide ($p<0.042$). (73)

El IMC tuvo un coeficiente de regresión multivariado de -0.107 y $p=0.899$, la cifra del coeficiente es muy similar a la que reporta Ferrannini et al (69) el cual encontró relación entre el índice de sensibilidad a la insulina y el IMC con coeficientes de regresión multivariada de (-0.29 y -0.19 $p=0.000$) respectivamente y a diferencia con nuestro estudio radica en la significancia estadística.

La dosis de esteroide ingerida en los últimos 6 meses de tratamiento reporto en nuestro modelo un OR 1.201 (IC 95% 0.833-1.732) $p=0.326$, cifra también semejante a la reportada por Bellomio et al (54) de OR 0.92 (IC 95% 0.83-1.01) pero sin significancia estadística $p=0.090$, también Rodríguez-Hernández et al (68) no reporto relación entre la presencia de SM y el consumo de esteroides con una $p=1.000$, al igual que Batún et al (75) no reporto asociación estadísticamente significativa entre dichas variables RR 1.33 (IC 95% 0.34-5.11) $p=0.678$.

Nosotros observamos que la resistencia a la insulina medida a través del índice Quantose-IR estuvo presente en el 81.5% de las pacientes lúpicos con síndrome metabólico y en un 53.5% en las pacientes lúpicos sin síndrome

metabólico que resulto estadísticamente significativo de acuerdo a la prueba de Chi2 con un p valor de 0.017 con un OR de 3.8 IC 95% (1.22-11.97).

La resistencia a la insulina según Tong et al, medida por medio de la cifra de insulina en ayuno y la presencia de grasa intraabdominal son excelentes predictores a largo plazo de SM (74) y de igual modo Hadaeg et al asevera que la insulina en ayuno puede ser un marcador sustituto de resistencia a la insulina. (80)

En el estudio inicial de Cobb et al, (59) donde se desarrolló la prueba del índice de Quantose-IR se pudo predecir hasta con 3 años de anticipación la resistencia a la insulina de acuerdo al área bajo la curva (AUC 0.79 vs AUC 0.70 de HOMA-IR), Observándose que el índice Quantose-IR es una prueba sencilla de llevar a cabo ya que solo se requiere de una muestra sanguínea en ayuno y puede predecir hasta con tres años de anticipación el desarrollo de resistencia a la insulina que te puede condicionar un cuadro de prediabetes y de continuar evolucionando un cuadro de diabetes mellitus tipo 2.(59)

Tobák et al también encontró que se pueden presentar alteraciones en las cifras de glucosa sugestivas de resistencia a la insulina hasta 13 años antes de dar sintomatología y que en promedio esto es evidente hasta cinco años antes del diagnóstico de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. (64)

En 2015 Cobb et al nuevamente analizo dos cohortes de pacientes la del estudio RISC y la del estudio DMVhi-Dexlife por medio del índice Quantose-IR encontrando una intolerancia a la glucosa en ambas cohortes de 11.7% y de 11.8% respectivamente, además que observaron una elevación importante de la glucosa en ayuno, insulina en ayuno, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y triglicéridos con una disminución del HDL-c, estas alteraciones se observaron en pacientes con un edad promedio de 63 años sin diferencias importantes de acuerdo al sexo y ya en este estudio el área bajo la curva reportado en la cohorte RISC para el índice Quantose-IR fue de 0.82 y en la cohorte DMVhi-Dexlife de 0.83. También se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del índice Quantose-IR en ambas cohortes encontrando los valores

siguientes: Cohorte RISC, sensibilidad 59%, especificidad 85%, valor predictivo positivo 35% y valor predictivo negativo de 94%. En la cohorte DMVhi-Dexlife la sensibilidad fue de 78%, especificidad de 72%, valor predictivo positivo de 28% y el valor predictivo negativo del 96%, con una alta incidencia de resistencia a la insulina por lo que es un aprueba adecuada para detectar intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina con una sola muestra sanguínea. (77)

Después de realizar un estudio de regresión logística multivariada entre las variables (síndrome metabólico, resistencia a la insulina, edad, índice de masa corporal y dosis acumulada de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento), los resultados que obtuvimos fueron muy similares a los que reportan otros autores. En el modelo que se desarrolló la edad de las pacientes con LES presento un OR 0.997 (IC 95% 0.949-1.048) $p=0.904$, cifra muy parecida a la reportada por Bellomio et al (54) de OR 1.054 (IC 95% 0.99-1.12) $p=0.072$ la cual no resulto con significancia estadística, igualmente Rodríguez-Hernández et al (68) no encontró relación de SM con la edad de las pacientes con LES $p=0.120$, Parker et al (71) reporto en su estudio después del análisis por medio de regresión logística que la edad de las pacientes con LES y SM tienen un OR 1.04 (IC 95% 1.03-1.06), Tong et al (74) tampoco encontró relación en su estudio entre la presencia de SM y la edad en pacientes lúpicas reportando OR 1.13 (IC 95% 0.82-1.55) $p=0.471$.

Conclusiones

El síndrome metabólico se diagnosticó en 27 pacientes (38.57%) del total de pacientes que se incluyeron en el estudio.

La resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR estuvo presente en 45 pacientes (64.2%) del total de pacientes incluidas en el estudio.

La presencia de un índice de masa corporal con sobrepeso u obesidad predispone a la presencia de resistencia a la insulina.

Las lipoproteínas de alta densidad de colesterol (HDL-c) fue el único criterio de los que integran los criterios ATP-III para el diagnóstico de síndrome metabólico que presento asociación estadísticamente significativa ($p=0.010$) en relación a la presencia de resistencia a la insulina medida por el índice Quantose-IR.

En las pacientes lúpicas con síndrome metabólico hay una asociación estadísticamente significativa ($p=0.017$) para la presencia de resistencia a la insulina medida por medio del índice Quantose-IR.

Las pacientes con LES y SM tienen 3.8 veces más riesgo de presentar resistencia a la insulina con IC 95% (1.22-11.97).

En el análisis de regresión logística multivariada se encontró que el uso de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento condiciona un riesgo de 1.201 veces más de tener síndrome metabólico con un IC 95% 0.833-1.732 pero sin presencia de asociación estadísticamente significativa.

Perspectivas

Dado que el proyecto se encuentra anidado en el proyecto "DETECCION OPORTUNA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EVALUADA POR EL INDICE QUANTOSE-IR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO" el presente trabajo propone las siguientes expectativas:

Fortalezas

El índice Quantose-IR está basado en el análisis cuantitativo de 4 metabolitos, específicos para el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos los cuales tienen relación directa con resistencia a la insulina todos

ellos analizados por medio de espectrofotometría de masas acopladas en tándem, que es una técnica de análisis ultrasensible ya que detecta pesos moleculares en el rango de los picogramos.

El diagnóstico de síndrome metabólico realizado por medio de la escala ATP-III es la más adecuada para la realización de estudios epidemiológicos por medio de criterios clínicos y exámenes de laboratorio de bajo costo.

Debilidades

El no haber alcanzado el tamaño de muestra calculado puede ser un sesgo para los resultados del estudio.

Limitaciones

El costo de la prueba en México hace que solo se pueda utilizar como un recurso diagnóstico en población muy específica y que pueda solventar el costo de la misma.

La falta de validación del índice Quantose-IR en población mexicana y con lupus eritematoso sistémico.

Oportunidades

La oportunidad de iniciar un estudio longitudinal para el seguimiento de las pacientes con LES, SM y RI y con ello ver con qué tiempo de antelación la prueba pudo detectar la aparición de estados prediabetogénicos o diabetes mellitus tipo 2.

Poder canalizar a las pacientes con otras especialidades médicas para el control y seguimiento del SM y la RI así tratar de disminuir la morbimortalidad de las pacientes con LES que tengan estas otras dos condiciones.

Referencias bibliográficas

- 1.- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 211-223.
2. Lim S, Bayakly R, Helmick C, Gordon C, Easley K, Drenkard C. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):357–68
3. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Arthritis Rheum.* 2014;66(2):369–78.
4. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24:841-855
5. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(3):412-415
6. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22):2110-2221
- 7.- Ghodke-Puranik Y, Niewold TB: Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64:125-136
8. McGonagle, D. McDermott, M. F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 3, e297 (2006).
9. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol.* 2001; 1 147-153

10. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005; 38:473-485
11. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein–Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2006; 39:63–70
12. Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(1):40-49
13. Morais SA, Vilas-Boas A, Isenberg DA. B-cell survival factors in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015; 7(4):122-151
14. Hagberg N , Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus – A disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol*. 2015; 82(3):199-207
15. Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:2809
16. García CM, Mendoza PC, Solís PJC, Etchegaray MI, Cervera R, Anaya JM. Systemic lupus erythematosus. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas VA, Levy RA, Cervera R. editors. *Autoimmunity From Bench to Bedside*. Bogota: El Rosario University Press; 2013. p. 427-441
17. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:10-13
18. Petri M, Orbai AM, Alarcon SG, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 8(64):2677–2686

19. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus diseases activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 685-708

20. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R. et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2011; 10(7):383-388

21. Mendoza Pinto C, García Carrasco M, Etchegaray Morales I, Jiménez Hernández M, Méndez Martínez S, Jiménez Hernández C et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus*. 2013; 22(11):1128-1134

22. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. 2014; 43(6 Pt 2):167-80

23. Lutalo PM, Jordan N, D'Cruz DP. Which dose of steroids and which cytotoxics for severe lupus? *Presse Med*. 2014; 43(6 Pt 2):157-65

24. Ramsey-Goldman R, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus measures. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 49:15, 225-233.

25. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992; 19(10):1551-1558.

26. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* 2006;119(8):700–6.
- 27.- Cervera R, Khamashta M.A, Font J, Sebastiani G.D, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 2003; 82: 299–308
- 28.- Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae SC, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1530–1536
- 29.- Grundy S.M, Cleeman J.I, Daniels S.R, Donato K.A, Eckel R.H, Franklin B.A, Gordon D.J, Krauss R.M, Savage P.J, Smith S.C, Spertus J.A, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752
- 30.- Alexánderson-Rosas E.G, Alvarado-Ruiz R, Ayub-Ayala M, Camacho-Aguilera J, Cardona-Muñoz G.E, Cobo-Abreu C, Fabián-Castro G, Frati-Munari A, García-Alcalá H, González-Bárcena D, González-González J.G, Hernández y Hernández H, Herrera-Cornejo M.A, Lavalle-González F.J, Lifshitz A, Quibrera-Infante R, Ríos-González J, Romero-Romero E, Verdejo-Paris J. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev. Mex. Cardiol.*1999; 10 (1): 3-19
31. Lizarzaburu JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med.* 2013;74(4):315-20
32. K.G.M.M. A, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, Philip TW, James, Loria CM, Sidney C. Smith, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International

Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.

33. Parker B, Bruce IN. SLE and metabolic syndrome. *Lupus* (2013) 22, 1259–1266

34. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the proinflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1419-1422.

35. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(9):981-1000

36. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20:79-86

37. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237:214-223

38. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462-1470

39. Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287:371-385

40. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en población pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011; 68(5):397-404
41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetología. 1985; 28: (7) 412-419
42. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron A, Follmann D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2402-2410.
- 43.- Zhang X, Quinn K, Cruickshank-Quinn C, Reisdorph R, Reisdorph N. The application of ion mobility mass spectrometry to metabolomics. Curr Opin Chem Biol, 2018, 42:60-66)
44. Boyko EJ, Jensen CC. Do we know what homeostasis model assessment measures? If not, does it matter? Diabetes Care. 2007; 30:2725-2728.
45. Michael V. Milburn, Kay A. Lawton. Application of Metabolomics to Diagnosis of Insulin Resistance Annual Review of Medicine. 2013; (64): 291-305
46. Nele Friedrich, Metabolomics in diabetes research Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, D-17475 Greifswald, Germany.
- 47.- Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Ibarra-González, I. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. Acta Pediatr Mex 2009;30(5):258-63

48. Psychogios N, Hau DD, Peng J, et al. The human serum metabolome. PLoS ONE 2011; (6):16957
49. Hollywood K, Brison DR & Goodacre R. Metabolomics: current technologies and future trends. Proteomics. 2006; (6)4716–4723
50. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. Arthritis Res Ther. 2008; 10:207
51. Tso TK, Huang HY, Chang CK, Liao YJ, Huang WN. Clinical evaluation of insulin resistance and beta-cell function by the homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2004; 23:416-420.
52. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM et al. Hiperinsulinemia, Insulin resistance and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2006; 33:50-56
53. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2008; 14:74-77.
54. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009; 18:1019-1025
55. Levobitz HE. Insulin-resistance: definition and consequences. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001; 109 (Suppl 2):135-148

56. DeFronzo R, Ferrannini E, Insulin Resistance Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991; 14(3):173-194

57. Radar, D, Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *American Journal of Medicine*. 2007; 120:12-18

58. Lenz EM & Wilson ID 2007 Analytical strategies in metabolomics. *Journal of Proteome Research*. (6)443–458

59. Cobb J., Gall W., Adam K.P., Nakhle P., Button E., Hathorn J., Lawton K., Milburn M., Perichon R., Mitchell M., Natali A., Ferrannini E. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(1):100-110

60. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Andrea Mari, Klaus-Peter A, et al. Early Metabolic Markers of the Development of Dysglycemia and Type 2 Diabetes and Their Physiological Significance. *Diabetes*. 2013; (62):1730-1737

61. Landaas S. The formation of 2-hydroxybutyric acid in experimental animals. *Clin Chim Acta*. 1975; (58):23–32

62. Rosalki SB, Wilkinson JH. Reduction of alpha-ketobutyrate by human serum. *Nature*. 1960; (188):1110–1111

63. Gall WE, Beebe K, Lawton KA, Adam KP, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al. RISC Study Group. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One*. 2010; 5(5):10883

64.- Tabák A.G, Herder C, Rathmann W, Brunner E.J, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90 DOI:10.1016/S01406736(12)60283-9

65.- Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1725.

66.- Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010; 1(2): 36-47

67.- Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish C.B, Martínez-González M.A, Salas-Salvadó J, Hu F.B. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39:833–846 DOI: 10.2337/dc15-2251

68.- Rodríguez-Hernández R, Diéguez-Martínez M, López-Báster J, Alberteris-Rodríguez A, De Valle-Fernández I.B, Miguel-Soca P.E. Characterization clinical epidemiological of metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients. *Rev. Cubana de Reumatología*. Volumen 18, Número 3; Sep-Dic: 2016: 246-261

69.- Ferrannini E, Balkau B, Coppock SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, Walker M, Natali A, Beck-Nielsen H; RISC Investigators. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2885–92.

70.- Sun C, Qin W, Zhang Y.H, Wu Y, Li Q, Liu M and He C.D. Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 20: 917–928

71.- Parker B, Urowitz M.B, Gladman D.D, Lunt M, Bae S.C, Sánchez-Guerrero J et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1308–1314

72.- Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex* 2010;52(Suppl. 1): S11–18

73.- Fuentes-Hernández M, Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F. Síndrome metabólico en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *An Med (Mex)* 2016; 61 (3): 166-172

74.- Tong J, Boyko E.J, Utzschneider K.M, McNeely M.J, Hayashi T, Carr D.B, Wallace T.M, Zraika S, Gerchman F, Leonetti D. L, Fujimoto W.Y, Kahn S.E. Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetologia* (2007) 50:1156–1160

75.- Batún-Garrido J.A.J, García-Padrón O.A, Hernández-Núñez E, Olán F, Salas-Magaña M. Metabolic syndrome and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Int Méx.* 2017 July;33(4):443-451

76.- Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, Qorbani M, Pakzad R, Sullman M.J.M, Safiri S. The association between metabolic syndrome and its components with systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus* (2018) 0, 1–14

77.- Cobb J, Eckhart A, Perichon R, Wulff J, Mitchell M, Adam K.P, Wolfert R, et al. A Novel Test for IGT Utilizing Metabolite Markers of Glucose Tolerance. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2015, Vol. 9(1) 69 –76

78.- National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. 2013.

79.- Consejo de Salubridad General. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. México. 2012.

80.- Hadaegh F, Hasheminia M, Lotfaliany M, Mohebi R, Azizi F, Tohidi M. Incidence of Metabolic Syndrome over 9 Years Follow-Up; the Importance of Sex Differences in the Role of Insulin Resistance and Other Risk Factors. PLoS ONE 8(9): e76304. doi: 10.1371/journal.pone.0076304

ANEXOS

Anexo 1. Criterios revisados para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología de 1997.

CRITERIO	DEFINICIÓN
1. Erupción malar:	Eritema fijo sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide:	Erupción eritematosa en parches con queratosis y oclusión folicular.
3. Fotosensibilidad:	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz solar.
4. Úlceras orales:	Ulceraciones orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras.
5. Artritis:	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad a la palpación, edema o efusión.
6. Serositis:	a. Pleuritis. b. Pericarditis.
7. Compromiso renal:	a. Proteinuria persistente >0.5 g/día o >3+. b. Cilindros celulares.
8. Compromiso neurológico:	a. Convulsiones. b. Psicosis.
9. Compromiso hematológico:	a. Anemia hemolítica. b. Leucopenia <4000 x mm ³ . c. Linfopenia <1500 x mm ³ . d. Trombocitopenia < 100.000 mm ³ .
10. Alteraciones inmunológicas:	a) Presencia de anticuerpos anti-DNA nativo. b) Presencia de anticuerpo anti-Sm. c) Hallazgo positivo de anticuerpos anti-fosfolípidos basados en anticuerpos antinucleares.
11. Anticuerpos antinucleares.	1) Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM. 2) Test positivo para anticoagulante lúpico 3) Test en suero para sífilis falso positivo por 6 Meses y confirmado por pruebas de inmovilización de treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.

IgG (inmunoglobulina G), IgM (inmunoglobulina M).

Criterios corregidos para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología (1997). Tomado de: Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. Hochberg MC. Arthritis Rheum, 1997;40:1725.

Anexo 2. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico de acuerdo NCEP-ATP III.

3 de 5 criterios constituye el diagnóstico de síndrome metabólico	Puntos de corte para cada criterio
Perímetro de cintura	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Cifra de triglicéridos en suero	≥ 150 mg/dl Estar recibiendo tratamiento farmacológico
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en hombres < 50 mg/dl en mujeres Estar recibiendo tratamiento farmacológico
Presión arterial elevada	≥ 130 mm Hg de presión arterial sistólica ≥ 85 mm Hg de presión arterial diastólica Estar recibiendo tratamiento farmacológico en pacientes con historia de hipertensión arterial sistémica
Glucosa en ayuno elevada	≥ 100 mg/dl Estar recibiendo tratamiento farmacológico para manejo de hiperglucemia.

K.G.M.M. A, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, Philip TW, James, Loria CM, Sidney C. Smith, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.



ANEXO 3. Carta de Consentimiento Informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
 COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio:	“Detección oportuna de resistencia a la insulina evaluado por el índice de QUANTOSE-IR en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin síndrome metabólico”
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a ____ de ____ del 20 ____.
Número de registro	R-2014-2102-65
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Las nuevas tecnologías ómicas, permiten hoy en día el descubrimiento de biomarcadores predictores de una gran cantidad de patologías de naturaleza conocida. Específicamente la metabolómica nos permite identificar productos intermedios o finales derivados de la interacción entre los genes e influencias como los factores ambientales, comportamientos de salud o intervenciones farmacéuticas reflejando así la actividad de las vías metabólicas.</p> <p>El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de múltiples autoanticuerpos y un amplio espectro de manifestaciones clínicas en distintos órganos y sistemas. El objetivo principal en el tratamiento del LES lo constituye el control de la enfermedad; los glucocorticoides, antipalúdicos e inmunosupresores contribuyen a mejorar su pronóstico. Sin embargo, algunos tienen efectos secundarios en el caso de los glucocorticoides pueden favorecer el desarrollo de RI, dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, aumento de peso, entre otros. Se han realizado una gran diversidad de estudios enfocados a la relación existente entre el uso de las dosis de glucocorticoides y el consecuente desarrollo de la resistencia a la insulina, componente del síndrome metabólico en pacientes con LES. Sin embargo, no hay evidencia clara con los métodos utilizados frecuentemente en la práctica clínica de la verdadera relación entre la resistencia a la insulina y la dosis de glucocorticoides recibida en pacientes con LES. Por lo que sería importante investigar mediante un método validado analítica y clínicamente la sensibilidad a la insulina, hepática o periférica en pacientes diagnosticados con LES que reciben tratamiento con glucocorticoides y a su vez correlacionarlo con el método del índice QUANTOSE-IR.</p> <p>Objetivo: Determinar el grado de resistencia a la insulina de pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin síndrome metabólico.</p> <p>Se trata de un estudio académico.</p>
Procedimiento	Se revisaran datos de expedientes clínicos y por lo tanto el paciente no corre ningún riesgo.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los expedientes que cuenten con datos de patología y que requiera atención y manejo por otro especialista se localizará y derivará con el mismo para tratamiento específico.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento.	Se le informará del resultado del estudio al paciente y en caso de requerir alguna valoración por otro especialista se le derivará de inmediato.
Participación o retiro:	Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo retirarme del mismo cuando Yo quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos de pacientes según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como lo dispuesto en la última revisión de la declaración de Helsinki.
En caso de colección de material biológico:	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Beneficios al termino del estudio.	Con base en los resultados podrán proponerse programas de prevención y modificaciones al manejo de la enfermedad.

En caso de dudas o aclaraciones con este estudio podrán dirigirse a:	Dr. Mario García Carrasco.	
Colaboradores:	Dr. Marco Antonio Escamilla Márquez. Dra. Claudia Mendoza Pinto. Dra. Socorro Méndez Martínez. Dr. Gerardo Díaz Merino.	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de ética de investigación de la CNIC del IMSS: Av. Cuauhtémoc 330 4º piso bloque “B” de la unidad de congresos, Colonia Doctores, México D.F. CP 06720 Teléfono: 01-55-5556276900 Ext: 21230 correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx		
	<u>Nombre y firma del sujeto</u>	<u>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</u>
	Testigo 1	Testigo 2
	<u>Nombre, dirección, relación y firma</u>	<u>Nombre, dirección, relación y firma</u>

Anexo 4. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS LES

Datos de identificación

Nombre		Teléfono		
Afiliación		Fecha de nacimiento		
Edad diagnóstica		Género	Fem.	Masc.

Antropométricos y química sanguínea

Peso		IMC	
Talla		Circunferencia abdominal	
TA sistólica		TA diastólica	
Glucosa en ayunas		Colesterol total	
Colesterol HDL		Colesterol LDL	
HbA1C		Triglicéridos	
PCR alta sensibilidad		QUANTOSE-IR	
Depuración de creatinina de orina de 24 horas		Glucosa en ayunas	
Insulina		HOMA	

Antecedentes personales

DM	Si		No		HAS	Si		No	
Tabaquismo	Nunca	Previo	Actual		Alcoholismo	Nunca	Previo	Actual	
Número de cigarrillos al día					Actividad física, horas semanas				
Antecedente familiar enfermedad CV					Antecedente familiar de DM	Si		No	
Enfermedad renal crónica	Si		No		Tratamiento diálisis	Si		No	

Variables relacionadas a LES

Duración de la Enfermedad (años)		Actividad de la enfermedad (SLEDAI 2K)	
Puntaje SLICC			
Anti-DNA		C3	
C4			
Dosis actual de CTS mg/día		Dosis acumulada en últimos 6 meses	
Uso de antimalárico	Si	No	Uso inmunosupresor
Calcitriol	Si	No	Estatinas
Dosis estatinas			

ADHERENCIA A TRATAMIENTO HTA HERMES

1. PUEDE DECIRME EL NOMBRE DEL MEDICAMENTO QUE TOMA PARA LA HTA	SI	NO
2. CUANTAS TABLETAS DEBE TOMAR AL DIA/TOMA AL DIA	SABE	NO SABE
3. SE LE HA OLVIDADO TOMAR LOS MEDICAMENTOS	NUNCA/A VECES	MUCHAS VECES SIEMPRE
4. EN LAS ULTIMAS 4 SEMANAS ¿Cuántas PASTILLAS NO SE TOMO?	0-1	>2
5. TOMA EL MEDICAMENTO A LA HORA INDICADA	SI	NO
6. ¿HA DEJADO EN ALGUNA OCASIÓN DE TOMAR EL MEDICAMENTO PORQUE SE SINTIERA PEOR?	SI	NO
7. CUANDO SE ENCUENTRA BIEN, ¿SE LE OLVIDA TOMAR SU MEDICAMENTO?	SI	NO
8. CUANDO SE SIENTE MAL ¿SE LE OLVIDA TOMAR SU MEDICAMENTO?	SI	NO

Anexo 5

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo bajo la supervisión y dirección de investigadores expertos, adscritos al HGR 36 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. Además, se ajusta a los principios científicos y éticos del IMSS, fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del HGR No.36, IMSS Puebla, se desarrolló en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho en colaboración con los Laboratorios Clínicos de Puebla-Clinica Ruiz, con folio de registro R-2017-2106-3 ante el IMSS. También cuenta con la aprobación del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP, con número de registro 513, libro 2, hoja 47.

El proyecto de investigación fue diseñado de acuerdo a las disposiciones correspondientes a la normatividad en materia de investigación establecida en los siguientes códigos:

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 o protocolos con fines de investigación, para el empleo de medicamentos o materiales en seres humanos, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitación. De esta norma se consideran los artículos 5.5, 5.6, 5.8 al 5.12, 6, 6.1, 6.2, 7, 7.1, 7.3, 10, 11 y 12.

Norma Oficial Mexicana **NOM-004-SSA3-2012**, Del 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 siguientes 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.

De acuerdo al **Reglamento de la Ley General en Salud** en materia de investigación, que establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la 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. De acuerdo al artículo 17, fracción II, esta investigación se considera como con **riesgo mínimo**. El sujeto de investigación tendrá derecho de suspender su participación si así lo

desea de acuerdo al artículo 18. Finalmente también estará apegado a los artículos del 20 al 21 los cuales establecen que el sujeto de investigación autorizará en la investigación su participación, con pleno conocimiento de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, sin coacción alguna y con la capacidad de libre elección; tendrá la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, así mismo, tendrá la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

El 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.

Anexo 6. Dictamen de autorización del protocolo de investigación.

2017-8-6

Carta Dictamen

MÉXICO
GOBIERNO FEDERAL



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2106** con número de registro **16 CI 21 114 025** ante COFEPRIS

H GRAL ZONA NUM 5, PUEBLA

FECHA **06/06/2017**

DR. MARIO GARCÍA CARRASCO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RESISTENCIA A LA INSULINA EVALUADA POR EL ÍNDICE QUANTOSE-IR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN SINDROME METABOLICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-2106-3

ATENTAMENTE

DR.(A). JULIO ROBERTO REYES LEYVA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2106

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Anexo 7.- Constancia de registro del Proyecto de investigación.



BUAP

Oficio No SIEP / C.I. / 057/2017
Asunto: Constancia de Registro

D. C. MARIO GARCÍA CARRASCO
M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
M.C. MARCO ANTONIO ESCAMILLA MÁRQUEZ
GERARDO DÍAZ MERINO

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:

- GERARDO DÍAZ MERINO
- D. C. MARIO GARCÍA CARRASCO
- M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS
- D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
- M.C. MARCO ANTONIO ESCAMILLA MÁRQUEZ

Titulado:

"DETECCION OPORTUNA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EVALUADA POR EL ÍNDICE QUANTOSE-IR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 02 de agosto de 2017.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 47

Número de Registro: 513

Vigencia: Inicio 03 de julio 2017

Termino 31 de julio de 2018

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. PUEBLA DE Z., 02 DE AGOSTO DE 2017.

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

D.C. JORGE ALFONSO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

C.C.P. 81010
C.C.P. 81010
DC: CECR*seef



80 AÑOS
DE UNIVERSIDAD

Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 228 55 00
Ext. 6047 y 6048

Anexo 8. Cuadro de variables de estudio y de ajuste.

Variables de estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Escalas de medición	Unidades de escala
Resistencia a la insulina	Es una alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina.	Medición de la resistencia a la insulina por medio del índice Quantose-IR.	Cualitativa dicotómica.	Tiene o no tiene resistencia a la insulina con un punto de corte en el valor de 63.
Síndrome metabólico	Conjunto de alteraciones metabólicas y clínicas.	Criterios ATP III 3 de 5 criterios: *Perímetro de cintura >102cm en hombres y >88cm en mujeres. *TGC > 150mg/dl *cHDL <40mg/dl H, <50mg/dl M *TA ≥ 130/85mmHg *Glucosa en ayuno ≥100mg/dl	Cualitativa dicotómica.	Tiene o no tiene síndrome metabólico.
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad de un ser vivo.	Años cumplidos.	Cuantitativa discreta.	Años.
IMC	Índice que estima el peso ideal en función de la relación entre	Relación entre peso (kg) dividido por la talla (m) elevada al cuadrado.	Cuantitativa continua.	kg/m

	la estatura (m) y el peso (kg).			
Dosis acumulada de esteroide en los últimos 6 meses de tratamiento	Cantidad de esteroide en gramos consumida en los últimos 6 meses.	Cantidad de esteroide tomada por día multiplicada por 30 días y posteriormente multiplicada por el número de meses.	Cuantitativa continua.	Gramos.