



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

Título:

“Determinación de resistencia a insulina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo”

Para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS E INVESTIGACION

Presenta:

Liliana Pérez Aquino

Directores de Tesis:

D.C. Roberto Berra Romani

D.C. Mario García Carrasco

D.C. Claudia Mendoza Pinto

Noviembre, 2019.

Puebla, Pue.

Directores de Tesis:

D.C. Roberto Berra Romani

---

D.C. Mario García Carrasco

---

D.C. Claudia Mendoza Pinto

---

Coordinación Maestría en Ciencias Médicas e Investigación

---

Comite tutorial

---

D.C. Blanca Guadalupe Báez Duarte

---

M.C. Teresita Romero Ogawa

---

M.C. Beatriz Tlatelpa Romero

## AGRADECIMIENTOS

Por el apoyo otorgado durante estos dos años al PNPC de Conacyt el cual fue indispensable para desarrollar esta tesis y que fue designado con el número de beca: 627044

Agradezco a mis directores de tesis que me apoyaron para realizar mi trabajo de tesis, a obtener a los pacientes y recolectar los datos. Por su paciencia y su dedicación que mostraron en el transcurso de estos dos años.

Sin duda debo agradecer al cardiólogo Dr. Adalberto Ramírez Hernández quien me enseñó las bases de la técnica para realizar el ecocardiograma, por su buen humor y calidez que permitió realizar los estudios y además que los pacientes nos brindaran su confianza.

A todos los compañeros que siempre me brindaron apoyo reuniendo, corroborando y capturando datos para tener la base de datos completa en especial a Nayeli Coyotl que además de su valiosa aportación, siempre tuvo actitud positiva y divertida para animar a las personas a su alrededor con el fin de motivarlas a trabajar.

A todos mis profesores, los pilares de nuestro conocimiento, espero corresponder sus enseñanzas con mi trabajo y ojalá algún día sientan orgullo al observar su valiosa aportación a nuestra formación.

## Dedicatoria

A mi familia quien siempre supo darme ánimos con palabras de aliento convirtiéndose en mi motor para hacer un trabajo de calidad, sin importar el cansancio. Aunque siempre se quejaron por el tiempo invertido a la Maestría jamás perdieron la paciencia y la fe en que podría lograr mi meta.

A mi hermoso hijo Mario por todas las horas que no pudimos compartir, sin duda sufrimos juntos, ojalá me recuerde como una madre dedicada demostrándole siempre mi amor, porque no importa el tiempo sino la calidad.

# ÍNDICE

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.....	11
ANTECEDENTES GENERALES.....	11
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	11
INSUFICIENCIA CARDIACA.....	17
RESISTENCIA A INSULINA.....	22
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	27
DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y RESISTENCIA A INSULINA.....	27
DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO, RESISTENCIA A INSULINA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	28
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	29
JUSTIFICACIÓN.....	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
HIPÓTESIS.....	31
OBJETIVO GENERAL.....	31
METODOLOGÍA.....	31
CAPITULO 3. RESULTADOS.....	36
DISCUSION.....	43
CONCLUSIONES.....	45
PERSPECTIVAS.....	45
FORTALEZAS.....	45
LIMITACIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXOS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## Lista de figuras y cuadros

- Cuadro 1. Criterios clasificatorios para el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología (1997)
- Cuadro 2. Comparación de la resonancia magnética nuclear y la ecocardiografía Strain
- Figura 1. Mecanismo de secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas
- Cuadro 3. Estudio RISC para el desarrollo y validación del índice QUANTOSE-IR
- Cuadro 4. Comparativo de las técnicas de diagnóstico de resistencia a insulina
- Figura 2 Criterios de selección en la población de estudio
- Cuadro 5. Características clínicas de la población de estudio
- Cuadro 6. Características clínicas lupus eritematoso sistémico
- Cuadro 7. Caracterización clínica por grupos de estudio
- Cuadro 8. Caracterización del lupus eritematoso sistémico por grupos
- Cuadro 9. Variables de ecocardiograma por grupos de estudio
- Cuadro 10. Índice QUANTOSE-IR en los grupos de estudio
- Cuadro 11. RI por el índice de Quantose-IR en los grupos de estudio
- Figura 3. Lesiones valvulares en pacientes con LES diagnosticadas por ecocardiograma

## Lista de abreviaturas

ACA	Arteriopatía coronaria aterosclerótica
DCVI	Disfunción contráctil del ventrículo izquierdo
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EULAR	European League Against Rheumatism
EV	Enfermedad valvular
EVC	Enfermedad vascular cerebral
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IAM	Infarto agudo al miocardio
IL	Interleucina
IC	Insuficiencia cardiaca
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto mexicano del seguro social
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MEX-SLEDAI	Índice de actividad de la enfermedad en Lupus sistémico en mexicanos
Mwbm	Tasa de infusión de glucosa inducida por insulina normalizada por la masa corporal
PAI-1	Plaminogeno-1
RI	Resistencia a insulina
SLCCI	Índice de daño en Lupus sistémico
SX	Síndrome
USG	Ultrasonografía
VI	Ventrículo izquierdo
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

## Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y multiorgánica. El curso de la enfermedad inflamatoria tiene periodos agudos de actividad de lupus importantes se caracteriza por daño a varios sistemas en algunos casos irreversibles. El tratamiento a base de corticoesteroides representa un riesgo para los pacientes con LES. Una de las complicaciones es el uso de prednisona que ocasiona resistencia a la insulina (RI) y desarrollo de diabetes mellitus. La disfunción contráctil del ventrículo izquierdo (DCVI) se ha estudiado en pacientes con LES observando una prevalencia elevada. Es importante utilizar los conocimientos establecidos para determinar si la RI podría ser un factor que influyera en la afectación de forma temprana y directa al tejido cardiaco, con la intención de fortalecer el diagnóstico de complicaciones asociadas a LES, para ofrecer un tratamiento oportuno para estas complicaciones e incrementar la sobrevivencia de los pacientes.

**Objetivos:** Determinar la resistencia a la insulina en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio comparativo observacional, transversal donde se estudiaron a 70 pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo con la Asociación Americana de Reumatología (ACR) de 1997 entre 18 y 55 años, se excluyeron sujetos con más de 18 años de evolución del LES, diagnóstico de diabetes mellitus, y diagnóstico de enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión pulmonar y/o sistémica. Se realizaron 2 grupos de estudio para poder definir la presencia o ausencia de la disfunción sistólica definiendo el punto de corte en  $\leq -18\%$ . En análisis estadístico consistió en la prueba U de Mann Whitney para muestras independientes para comprobar la diferencia de RI entre los grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 70 sujetos con promedio de edad para los grupos con DCVI (n=11) y sin DCVI (n=59) fue de  $39 \pm 9$  y  $40 \pm 10$  años, respectivamente. El índice de masa corporal (IMC) en las pacientes con DCVI fue de  $26 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup> en contraste de las pacientes sin DCVI  $29 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.269$ . La tensión arterial sistólica y diastólica para los pacientes sin DCVI fue de  $109.6 \pm 11.3$  y  $67.4 \pm 8.2$  mm Hg respectivamente y para el grupo con DCVI fue de  $110.9 \pm 9.8$  y  $66.5 \pm 6.4$  mm Hg, sin diferencias estadísticas significativas ( $p > 0.05$ ). La evolución de la enfermedad fue de  $10.2 \pm 4.9$  años para el grupo sin DCVI y de  $14.5 \pm 3.6$  años para el grupo con DCVI,  $p=0.066$ . El tratamiento con prednisona fue de  $8.1 \pm 4.8$  mg para el grupo sin DCVI y para el grupo con DCVI fue de  $7.1 \pm 5$  mg en ambos grupos ( $p=0.681$ ). El grupo sin DCVI

obtuvo un promedio de Strain de  $-21.45 \pm 2.35$  % y el grupo con DCVI fue de  $-16.82 \pm 0.96$ % con un nivel de significancia de  $p=0.0001$ . El índice de QUANTOSE- IR en pacientes con DCVI fue de  $72 \pm 14$  y sin DCVI  $67 \pm 14$  puntos con nivel de significancia estadística de  $p=0.383$ .

**Conclusión:** La disfunción del ventrículo izquierdo no se relaciona con RI medida por índice de QUANTOSE IR. La FEVI subestima la presencia de disfunción ventricular sistólica.

# CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.

## ANTECEDENTES GENERALES.

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

#### Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune, que puede afectar varios órganos, con una amplia lista de diferentes anormalidades clínicas e inmunológicas, caracterizadas por una patogenia compleja, recurrente y fluctuante (1). La historia del lupus se remonta al menos al siglo XIII, cuando el médico Rogerius describió por primera vez lesiones faciales erosivas, imitando la mordida de un lobo (la palabra "lupus" en latín antiguo significa lobo) (2).

#### Datos epidemiológicos

Según los datos de la base de registro de LES de Georgia de Estados Unidos de América, la incidencia de LES es de 5.6 por 100,000 habitantes/año y la prevalencia de 74.4 por 100,000 habitantes/año. Un estudio en México llevado a cabo por Alarcón y Cols., en 2013 (3), reporta una prevalencia de 0.06%. La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes/año. Tiene una relación 9:1 mujer: hombre respectivamente, esta relación es menos marcada cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años. Más de la mitad de los enfermos desarrollan daño permanente en diferentes órganos y sistemas (4).

#### Factores de riesgo

La etiología de LES es desconocida, sin embargo, se han descrito diferentes factores que incrementan el riesgo de desarrollar LES, entre los más importantes se encuentran los siguientes:

**Género.** El LES afecta predominantemente a las mujeres en edad reproductiva, que representan el 80-90% de los pacientes con el diagnóstico de esta enfermedad. Algunas condiciones como menstruación, embarazo, posparto o el uso de anticonceptivos orales a base de estrógenos sintéticos son importantes para la reactivación de la enfermedad (5).

**Genético.** La susceptibilidad para LES está determinada por factores genéticos, más del 8% de las mujeres con LES tienen un familiar de primer o segundo grado con la enfermedad. Se han descrito más de 100 *loci* asociados a LES. Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II son glicoproteínas unidas a la membrana, con dominios externos, compuestas por segmentos transmembrana y un segmento de anclaje citoplasmático, el HLA DRB1, B8 y DR3 se asocian a susceptibilidad. El factor regulador de interferón 5 y 7 se ha asociado a vías de señalización por receptores tipo Toll y sus mutaciones se asocian también a susceptibilidad. Recientemente se han descrito polimorfismos de mono-nucleótidos en la población mexicana asociados a LES como son BANK1, ITGAM (6).

**Raza.** Se ha reportado una mayor prevalencia y morbilidad por LES en afroamericanos asiáticos e hispanos, en comparación con los caucásicos (7).

**Alteraciones inmunológicas.** La patogénesis de lupus se puede dividir en 2 etapas: la primera, pérdida de tolerancia a autoantígenos y generación de autoanticuerpos y la segunda, formación de complejos inmunes que causan inflamación, esto involucra a todos los componentes del sistema inmune (innato y adaptativo). Las infecciones virales son un detonante de enfermedad por activación aberrante del sistema inmune, principalmente a virus de Epstein Barr, lo que provoca hiperreactividad de células B, con producción de inmunoglobulinas y disminución de los linfocitos T supresores (8).

**Factores ambientales.** La exposición a luz ultravioleta (UV) B, induce apoptosis de queratinocitos en la dermis causando la liberación de células presentadoras de antígeno y generación de factores pro inflamatorios (9).

**Fármacos.** La utilización de fármacos como la hidralazina, procainamida, clorpromacina, beta-bloqueadores se ha relacionado con la aparición de LES (10).

### **Fisiopatología**

En LES ocurre una activación inmune anormal, atribuida a alteraciones en la vía de señalización a nivel de membrana de las células T y B. Las modificaciones genéticas o epigenéticas alteran los puntos de control de la inmunidad temprana y tardía contribuyendo a la ruptura de la tolerancia y favoreciendo la expansión de clones celulares autorreactivos (11). Los factores antes mencionados en conjunto conducen a hiperactividad intrínseca y de linfocitos T y B. También se describe la desregulación de la apoptosis y eliminación defectuosa de los desechos celulares. Tal disponibilidad de antígenos anormal juega un papel importante en la producción de autoanticuerpos con formación de inmunocomplejos y liberación de citocinas proinflamatorias que perpetúan la inflamación y en consecuencia daño orgánico (4). Los órganos afectados pueden ser riñones, pulmones, corazón, entre otros (6).

### **Manifestaciones Clínicas**

En una cohorte de 1,000 pacientes con LES reportaron que las manifestaciones clínicas más comunes fueron: artritis, erupción malar, fotosensibilidad, nefropatía, serositis, afectación neurológica y trombocitopenia, aunque se han reportado otras como: fiebre, fenómeno Raynaud, síndrome sicca, livedo reticularis, trombosis y linfadenopatía (12)

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de LES requiere de la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio de rutina, incluyendo recuento sanguíneo completo, perfil bioquímico y análisis de orina. El diagnóstico inmunológico se realiza con la determinación de anticuerpos antinucleares conocidos como anti-Ro y anti-La (Ro y La son los nombres de glucoproteínas del ARN), ante la sospecha de LES también se pueden solicitar los anticuerpos específicos anti-sm, y anti-ADNdc ambos útiles para el diagnóstico confirmatorio. También resultan útiles para el diagnóstico los anticuerpos antifosfolípidos conocidos como anticardiolipinas (aCL), estos anticuerpos están presentes en 40% de los pacientes con LES sin presencia del síndrome antifosfolípidos (13).

En el cuadro 1 se muestran los criterios clasificatorios para el diagnóstico del LES sugeridos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1997 y vigentes a la fecha. El paciente debe cumplir con 4 o más criterios para ser diagnosticado con esta enfermedad (14). En 2012 Petri y cols. (15), propusieron añadir como un criterio clasificatorio a la alopecia no cicatricial. En este año se publican los nuevos criterios clasificatorios de la European League Against Rheumatism (EULAR) y por el ACR, diferenciándose con los previos, en que se requiere la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta como criterio de entrada, los criterios son ponderados y se dividen en 7 subgrupos clínicos (manifestaciones constitucionales, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutáneas, serosas, musculoesqueléticas y renales, así como inmunológicas), se requiere un puntaje > 10 puntos para clasificarse como LES. Teniendo una sensibilidad de 96.1% y especificidad de 93.4%, comparados con los del ACR 1997 con 82.8% y 93.4% y de 96.7% y 83.7% de sensibilidad y especificidad respectivamente. Aunque permanecen vigentes los criterios clasificatorios de 1997 dado que aún falta validarse en otros grupos.

Cuadro.1 Criterios clasificatorios para el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología (1997).

<b>Criterios</b>	<b>Definición</b>
1.- Eritema malar	Erupción cutánea sobre la región malar, que tiende a respetar los pliegues naso labiales
2.-Exantema discoide	Erupción eritematosa en parches con queratosis y oclusión folicular. Pueden ocurrir cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3.- Fotosensibilidad	Erupción de la piel como resultado de la reacción inusual a la luz del sol, por el historial del paciente o la observación del médico
4.-Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente sin dolor, que duran desde unos pocos días hasta a más de un mes.
5.-Artritis	La artritis no erosiva que implica dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por dolor, hinchazón o derrame
6.-Serositis	a) Pleuritis b) Pericarditis
7.-Trastorno renal	a) Proteinuria persistente >0.5 g/día o > +++ b) Cilindros celulares
8.-Desorden neurológico	a) Convulsiones: en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas conocidas b) Psicosis en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas conocidas
9.-Trastorno hematológico	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis b) Leucopenia <4000 x mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones c) Linfopenia <1500 x mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia < 100.000 mm <sup>3</sup> en ausencia de efecto por fármacos
10.-Enfermedad inmunológica	a) Anticuerpos Anti-ADN nativo b) Anticuerpos anti-Sm c) Anticuerpos anti-fosfolípidos demostrados por presencia de: 1.-Anticuerpos anti-cardiolipina de los isotipos IgG o IgM 2.- Anticoagulante lúpico positivo 3- Serología luética falsamente positiva (VDRL)
11.-Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier punto en el tiempo y en ausencia de fármacos que se sabe están asociados con el síndrome de "lupus inducido por fármacos"

Tomado de Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum [Internet]. 1997 Sep;40(9):1725–1725.

## **Tratamiento**

El tratamiento para el LES depende del tipo de las manifestaciones clínicas y la gravedad de estas. En 2019 EULAR propone guías de tratamiento en las que se incluyen antipalúdicos, corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos. Además de otras terapias de apoyo como vitamina D y suplementos de calcio, antihipertensivos y estatinas en caso de requerirse (16).

## **Pronóstico**

Existen varios factores que podrían haber contribuido al aumento de la tasa de supervivencia en pacientes con LES, incluyendo el diagnóstico oportuno, la aplicación de esquemas intensivos para casos agudos como el uso de agentes citotóxicos/inmunosupresores, pulsos de dosis altas de prednisona, la utilización de nuevas terapias biológicas, y el mejor tratamiento de comorbilidades. Existen programas enfocados a la prevención de enfermedades cardiovasculares, infecciones y el diagnóstico de la insuficiencia renal; incluyendo el tratamiento mediante la diálisis renal y trasplante, mejorando esta supervivencia en pacientes con LES (17).

## **Manifestaciones cardiovasculares en LES**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos. Un estudio demostró que las pacientes con lupus presentan un riesgo de enfermedad coronaria 52 veces superior a la población general, lo que sugiere un establecimiento más temprano de la ECV. Entre las ECV asociadas al LES se encuentran: arteriopatía coronaria aterosclerótica (ACA), infarto agudo al miocardio (IAM), miocarditis, pericarditis, disautonomias, enfermedad valvular (EV) e insuficiencia cardíaca (IC) (18,19).

Las comorbilidades más importantes de LES es la aterosclerosis acelerada, así como los eventos cardiovasculares, las cuales son consideradas como las principales causas de muerte en pacientes con LES en edades tempranas. El diagnóstico y tratamiento oportuno de las comorbilidades cardiovasculares antes mencionadas, mejoran significativamente el pronóstico para los pacientes con LES (20,21).

## INSUFICIENCIA CARDIACA

### Definición

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico complejo, de naturaleza crónica y progresiva, caracterizado por una variedad de signos y síntomas típicos de causalidad múltiple, como resultado de alteraciones estructurales y funcionales de la función sistólica y/o diastólica del corazón que conlleva a una reducción del gasto cardíaco y/o elevación de la presión de llenado (22).

### Fisiopatología

La IC puede ser debida a alteraciones en el pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas, grandes vasos sanguíneos o ciertas anomalías metabólicas, sin embargo, muchos pacientes con IC tienen síntomas debidos a alteraciones miocárdicas del ventrículo izquierdo (23). Una disminución en la contractilidad del miocardio ventricular provoca una disfunción ventricular. Las causas más comunes que conllevan a la disfunción ventricular son: un flujo sanguíneo coronario deficiente como en el caso de la aterosclerosis o la aparición de placas ateromatosas, daño en las válvulas cardíacas, un aumento en la presión de llenado de las cámaras o cualquier alteración que convierta al corazón en una bomba poco eficaz (24).

### Epidemiología

La IC es un importante problema de salud pública mundial. La guía de manejo de insuficiencia cardiaca de la asociación americana del corazón reporta una prevalencia de disfunción sistólica o diastólica asintomática que oscila entre el 6% y el 21% cuantificada en el ventrículo izquierdo en población general. En un estudio de prevención de disfunción ventricular izquierda, los participantes con disfunción ventricular izquierda asintomática no tratada tenían un riesgo del 10% de desarrollar síntomas de insuficiencia cardíaca y un riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca del 8% anualmente (25).

No existen datos sobre la prevalencia de IC en México. Sin embargo, considerando que los hombres y mujeres hipertensos tienen un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar IC que los hombres y mujeres normotensos, la epidemiología de la hipertensión arterial sistémica podría aportar información sobre la epidemiología de la IC (25). Según reporta la Encuesta Nacional de Salud del año 2012 realizada en México, la prevalencia de

hipertensión arterial sistémica en mujeres es de 30.8% en los grupos de 20-49 años considerado un diagnóstico de hallazgo por ser una población joven (26).

### **Factores de riesgo**

La obesidad y la resistencia a la insulina (RI) son factores de riesgo importantes para el desarrollo de la IC. El número de pacientes con estas patologías sigue aumentando, la alimentación rica en ácidos grasos y carbohidrato, el tabaquismo y los estilos de vida sedentarios se ven reflejados en el aumento de las enfermedades crónicas cardiovasculares y metabólicas (23). La presencia de diabetes mellitus (DM) clínica aumenta notablemente la probabilidad de desarrollar IC en pacientes sin cardiopatía estructural previa y afecta negativamente a los resultados de pacientes con IC establecida esta entidad se conoce como miocardiopatía diabética (25).

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas más comunes de IC son disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, letargo, disminución de la tolerancia al ejercicio, tos nocturna, somnolencia, anorexia, y los signos más comunes son caquexia, taquicardia, pulso alternante, aumento de la presión de la vena yugular, desplazamiento del choque de la punta, tercer ruido, edema, hepatomegalia, ascitis (27,28). La disfunción ventricular en la mayoría de los casos tiene una naturaleza asintomática, cuando es sintomático cursa con disnea u ortopnea (22).

## Métodos diagnósticos de la función cardiaca

El estándar de oro para el diagnóstico de IC es la resonancia magnética nuclear, aunque debido a su alto costo y poca disponibilidad del equipo se han utilizado otras técnicas alternativas. En los últimos años, los parámetros Doppler tisular, Strain (o deformación de la fibra cardiaca en porcentaje) y Strain rate (o velocidad de deformación del miocardio en cm/s) han demostrado ser reproducibles y factibles para uso clínico, especialmente en la detección de sutiles anomalías en la función sistólica en la etapa preclínicas siendo una recomendación Clase IIA, con un nivel C de evidencia realizar estos métodos de imagen de bajo costo y gran valor diagnostico (29).

La técnica de Strain mide la fuerza de contractilidad representada con la velocidad de acortamiento de las fibras del miocardio, esto es posible al cuantificar en porcentaje la deformidad cardiaca en sístole y diástole. Las fibras del miocardio se dividen en 3 tipos: longitudinales, circulares y radiales, que permiten el movimiento longitudinal de rotación y de torsión al corazón. El método Strain es capaz de diferenciar entre el movimiento activo, cuando las fibras se contraen, y pasivo, cuando se mueven por la inercia del movimiento fibras contiguas de los segmentos miocárdicos. También por medio de la cuantificación de estas fibras musculares se puede determinar la falta de sincronía ventricular de la base y el ápex, entre el estímulo y la contracción cardiaca (30). El acortamiento de las fibras es reportado por segmentos mediante un porcentaje global, el cual es la suma de los promedios de los segmentos de todas las vistas de las cámaras cardiacas, el porcentaje global de las fibras longitudinales determina si la función del ventrículo es normal o si existe disfunción, antes de desarrollar esta tecnología en la evaluación del miocardio se basaba en el intervalo normal de Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI) para saber si exista disfunción (31).

Las imágenes de Strain y Strain rate por ecocardiografía son una herramienta promisoría para la evaluación de la función miocárdica. La función sistólica se refiere a la capacidad de contracción del miocardio y la función diastólica se refiere a la capacidad de relajarse del miocardio después de la contracción. Existen varios estudios donde sostienen que la resonancia magnética nuclear y la ecocardiografía Strain obtienen resultados similares, se mencionan que tanto el seguimiento de los segmentos miocárdicos en sujetos normales

como anormales en pacientes con cardiopatías muestran una buena relación para realizar el diagnóstico de alteraciones cardiacas (32). En el cuadro 2 se muestran estudios que comparan la resonancia magnética con el Strain por ecocardiografía. La alta sensibilidad de Strain y Strain rate para la detección temprana de la disfunción miocárdica, ofrece un panorama positivo para que en un futuro cercano este nuevo método diagnóstico no invasivo pueda ser usado de manera rutinaria y de seguimiento para los pacientes (33).

Cuadro 2. Comparación de la resonancia magnética nuclear y la ecocardiografía Strain

Autor / Fecha	Índice de correlación fibras Longitudinales	Índice de correlación fibras circunferenciales	Variabilidad intra observador
Olaya y cols. 2011	r=0.87		
Satriano y cols. 2017	r=0.84	r=0.76	K=0.89
Lilli y cols. 2017	r=0.70		
Thorstensen y cols. 2013	r=0.69		

En la IC diastólica se observa disminución del Strain longitudinal global, con variaciones en el Strain radial y circunferencial, y posteriormente la progresión a disfunción sistólica se refleja en una reducción de la torsión máxima de ventrículo izquierdo relacionada grado de disfunción ventricular sistólica y diastólica (34). Esto apoya la hipótesis que señala que la IC es un mismo proceso que se desarrolla en el tiempo. Por ello un Strain longitudinal global disminuido en pacientes con disfunción ventricular izquierda permite una mejor estratificación de riesgo mejor que la fracción de eyección (35).

El ventrículo izquierdo se divide en segmentos y a cada uno de éstos son analizados en las enfermedades miocárdicas segmentarias, como en el caso de las hipocinesias (la enfermedad coronaria aguda, infarto al miocardio (34). En condiciones normales el valor de Strain longitudinal global cuantifica un promedio de 18 segmentos vistos desde proyecciones apicales descritas en el Anexo A, el resultado debe ser negativo, esto nos indica la presencia de acortamiento de las fibras (contracción miocárdica); el punto de corte unificado en las guías americanas y europeas en población adulta reporta un intervalo de -18% a -35.3% para

la base y el segmento medio (músculos papilares) -18.8 a 45.3%, mientras que para el ápice reporta de -18% a -29.4% (29,30). En un estudio realizado por Dalen y cols. (36) donde se incluyeron 1266 sujetos sanos europeos donde se estableció un punto de corte global de Strain longitudinal mínimo de -18.4% y menor una adecuada función contráctil en las fibras longitudinales, este valor es el mismo que se utiliza en las guías de cardiología más recientes para el diagnóstico de la disfunción sistólica del ventrículo

### **Tratamiento y prevención**

La disfunción contráctil es reversible si se diagnostica al inicio de la enfermedad cardíaca, las guías de manejo de la insuficiencia cardíaca mencionan a los diuréticos, la oxigenoterapia y vasodilatadores se utilizan ampliamente, los inotrópicos también son usados con frecuencia y en algunos casos incluso los beta-bloqueadores también se utilizan para regular la frecuencia cardíaca, pero todas estas medidas no se han demostrado que reduzcan la mortalidad (37).

La prevención de disfunción cardíaca radica evitar el sedentarismo realizando ejercicio controlado, caminar 30 minutos, de 2 a 3 veces por semana, suspender tabaquismo, evitar bebidas alcohólicas; evitar sobrepeso y obesidad, y mantener cifras de colesterol y triglicéridos en límites normales (38). **El tratamiento farmacológico a largo plazo de la hipertensión sistólica y diastólica reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca en aproximadamente un 50%**, mantener al paciente según la clasificación de sociedad americana de cardiología para IC en Etapa A, donde no existe sintomatología aunque existan anomalías estructurales. Los cambios en el estilo de vida pueden disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares como la IC, y mejorar así a largo plazo su calidad de vida (25,29).

### **Insuficiencia cardíaca y Resistencia a Insulina**

En el contexto de la IC, la presencia de comorbilidades significativamente influencia la morbilidad a largo plazo y la mortalidad de pacientes sintomáticos y no sintomáticos. En particular, las anomalías en el metabolismo de la glucosa y el síndrome metabólico tienen una estricta relación bidireccional con la IC, influenciando el tratamiento de la enfermedad y el manejo de los pacientes. El síndrome metabólico, es una condición que va en incremento constante, con una prevalencia del 34 % en la población general. El síndrome

metabólico represente un grupo de factores de riesgo, incluyendo anomalías en la presión sanguínea, anomalías en los lípidos, obesidad y resistencia a la insulina (RI), los cuales incrementan el riesgo de padecer IC (39).

## RESISTENCIA A INSULINA

### Definición

La RI es definida como una alteración metabólica de causa genética y ambiental, ocasionada por respuesta anormal de los tejidos periféricos a la acción de la insulina circulante, llevando a alteraciones metabólicas y hemodinámicas (40).

### Metabolismo de la glucosa y secreción de insulina

Las células  $\beta$  pancreáticas internalizan y metabolizan glucosa, galactosa y manosa, todas las cuales pueden inducir la secreción de insulina por el islote. Como se muestra en la figura 1, la glucosa entra a la célula gracias al transportador GLUT-2, que hace de mediador de la glucosa en la difusión facilitada al interior de la célula. La mayor entrada de glucosa estimula su metabolismo, dando lugar a un aumento de ATP intracelular. El ATP intracelular inhibe el canal de  $K_{ATP}$ , el cierre de este canal hace que el potencial de membrana de esta célula se haga más positivo (despolarización). La despolarización activa un canal de  $Ca^{+2}$  voltaje dependiente presente en la membrana plasmática, favoreciendo la entrada de  $Ca^{+2}$  del medio extracelular, aumentando  $Ca^{+2}$  intracelular, lo que también provoca la liberación de  $Ca^{+2}$  inducido por  $Ca^{+2}$  del retículo endoplásmico. El aumento  $Ca^{+2}$  conduce a la exocitosis y liberación a la sangre de insulina contenida en los gránulos secretorios (41,42).

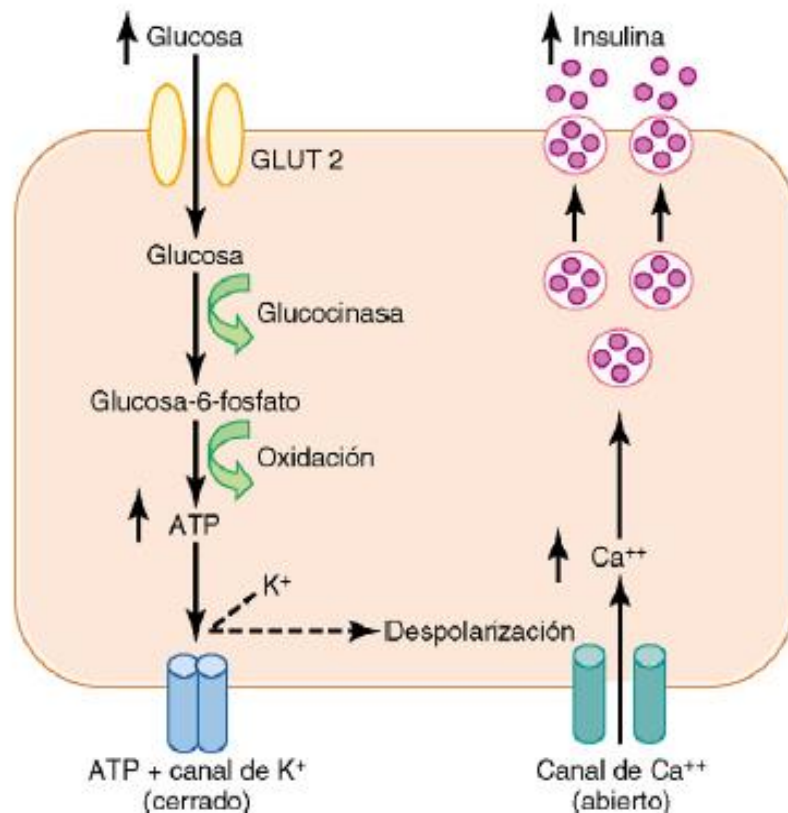


Figura 1. Mecanismo de secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas. Aumento de los niveles extracelulares la glucosa activa la célula  $\beta$  para secretar insulina. Azúcares metabolizables (por ejemplo, galactosa y manosa) y ciertos aminoácidos (por ejemplo, arginina y leucina) también pueden estimular la fusión de vesículas que contienen insulina previamente sintetizada. Además de estas fuentes de combustible, ciertas las hormonas (por ejemplo, glucagón, somatostatina, colecistoquinina [CCK]) también pueden modular la secreción de insulina. ER, retículo endoplásmico; IP<sub>3</sub>, inositol 1,4,5-trisfosfato; PLC, fosfolipasa C. Figura tomada (41)

### Fisiopatología

En condiciones fisiológicas la glucosa se almacena principalmente, en hígado y musculo esquelético, en forma de glucógeno; sin embargo, cuando se presenta una alteración metabólica como la RI, causa deterioro en la captación de glucosa, dando como resultado hiperglucemia postprandial y aumento compensatorio de los niveles de insulina, de hecho, un hallazgo característico en RI es la hiperinsulinemia en el estado postprandial (43). El exceso de ácidos grasos hacia el hígado se incrementa, generando una deficiencia en el catabolismo, que ocasiona un déficit en el efecto de lipólisis de la insulina en las células

adiposas, que contribuye a la dislipidemia y obesidad. Además, la insulina tiene importantes funciones fisiológicas en corazón y vasos sanguíneos, interviene en la regulación de la liberación de sustancias vasodilatadoras, tales como el óxido nítrico y prostaglandinas en el endotelio vascular (44).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones que se asocian a RI son variadas y de localizaciones muy diferentes. Se ha asociado, a nivel dermatológico, por ejemplo, a acantosis nigricans, verrugas y alopecia. En mujeres se presenta con alteraciones a nivel reproductivo como amenorrea, hirsutismo, virilización, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico. Alteraciones en el sistema musculo-esquelético calambres, pseudo-acromegalia e hipertrofia muscular, obesidad, lipodistrofias totales o parciales (45). En los niños pueden presentarse alteraciones en el crecimiento, así los pacientes pueden presentar talla baja (relacionado a síndrome B), o talla alta en los pacientes con pseudo-acromegalia (46–48).

### **Diagnostico**

Existen varios métodos de diagnóstico para RI, el CLAMP hiperinsulinemico-euglucemico es el estándar de oro, este método cuantifica la sensibilidad a la acción de la insulina, como describió por primera vez De-Fronzo y cols., en 1979, la prueba consiste en realizar una infusión de glucosa y tomar muestras sanguíneas en intervalos de 5 minutos cuantificando la insulina. Debido a la dificultad al realizar este método se han desarrollado varias alternativas mediante algoritmos de regresión lineal, para determinar si existe sensibilidad a insulina en el páncreas y diagnosticar la RI (49).

### **Diagnóstico metabólico. Índice QUANTOSE IR**

El índice QUANTOSE-RI es la prueba que mide la RI basada en un panel de biomarcadores que constan de un ácido orgánico pequeño, el alfa-Hidroxibutirato ( $\alpha$ -HB); 2 lípidos, ácido oleico y linoleil-glicerofosfocolina (L-GPC); y la insulina). Los 3 metabolitos no glucémicos y la insulina, seleccionados como biomarcadores de RI, 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- $\beta$  pancreáticas, catabolismo de lípidos y carbohidratos, también se relaciona con aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL)(50). El valor del Índice QUANTOSE-RI está basado en un algoritmo de regresión lineal

utilizando medidas cuantitativas (logaritmo natural transformado) de los metabolitos  $\alpha$ -HB, ácido oleico, L-GCP e insulina y fue diseñado para estimar la RI por medio del logaritmo natural cuantificado por la tasa de infusión de glucosa inducida por insulina normalizada por la masa corporal (Mw<sub>bm</sub>) con la técnica CLAMP hiperinsulinémico-euglucémico (51). La técnica utilizada para el análisis de los metabolitos es la espectrofotometría de masas, las moléculas de interés son ionizadas y el espectrómetro crea un campo eléctrico para dispersar las moléculas ionizadas según su masa molecular, permitiendo la cuantificación de una molécula en particular, esto nos brinda una determinación más precisa debido a que detecta moléculas pequeñas (52).

El índice QUANTOSE-IR es una prueba que consiste en la toma de una sola muestra de sangre en ayuno. Desarrollada y validada dentro de la población del estudio RISC que incluyó a 1277 sujetos, se convocaron personas clínicamente sanas, de 30 a 60 años de edad reclutadas en 13 países europeos (raza caucásica). Este estudio sirvió para comprobar que los metabolitos analizados daban el diagnóstico sensible de RI, donde se ha demostrado utilidad para la predicción en la progresión de intolerancia a la glucosa (una forma de pre-diabetes) y donde demuestra ser superior a otras medidas simples de referencia (Insulina en ayuno, IMC, glucosa en ayuno, HOMA-IR). Mediante una curva ROC se compararon los métodos de detección de insulina con el estándar de oro se encontraron diferencias significativas en las áreas debajo de la curva, como se muestra en el cuadro 3, donde el QUANTOSE-IR se mostró superior a HOMA-IR y la glucosa en ayuno (50).

Cuadro 3 Validación del índice QUANTOSE-IR comparado con CLAMP euglucémico

Área bajo la curva	Capacidad de detectar RI	Capacidad de Predecir RI (medido a 3 años)
QUANTOSE-IR	0.794	0.690
HOMA IR	0.725	0.648
Glucosa en ayuno	0.736	0.640

Cuadro tomado del artículo de Cobb y cols. 2013.

Los niveles de plasma en ayuno de  $\alpha$ -HB, L-GCP, ácido oleico e insulina particularmente se correlacionan significativamente con la puntuación del algoritmo, se convierte entonces en la puntuación del índice QUANTOSE RI dentro de un rango de 1-120 por un cálculo aritmético, donde las puntuaciones se dividen 2: sin RI  $\leq 63$  y en otro grupo con RI que se define  $\geq 64$ , la validación de este punto de corte se desarrolló en población caucásica (53).

Es por ello que elegimos el índice QUANTOSE-IR para determinar el nivel de RI en los pacientes con LES, el cuadro 4 muestra características de las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de RI.

Cuadro 4. Comparativo de las técnicas de diagnóstico de resistencia a la insulina

	Invasivo	Análisis	Técnica	Riesgo
CLAMP euglucémico	SI	Intravenosa/ Cuantificación	Bomba de infusión Radioinmunoensayo	Alto
QUANTOSE-IR	NO	Metabolitos e insulina	Espectrofotometría de masas	Bajo
Homa IR	NO	Índice Glucosa e Insulina en sangre	Radio inmunoensayo	Bajo
Tolerancia a glucosa	NO	Toma de glucosa en intervalos de tiempo	Radio inmunoensayo	Bajo

Esta nueva técnica QUANTOSE-IR aporta un diagnóstico preciso y temprano de la pérdida de sensibilización a insulina que nos conduce a la RI (54).

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

### DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y RESISTENCIA A INSULINA

Se ha relacionado la presencia de síndrome metabólico con la aparición de la disfunción contráctil. Moraef y cols (55) realizaron un estudio de sujetos sanos y pacientes con síndrome metabólico, se utilizó la técnica de Strain speckle track donde los resultados de SGL fueron de  $-18.41 \pm 2.20\%$  para los pacientes sanos vs  $-21.2 \pm 2.1\%$  en pacientes con SM,  $p < 0.001$ ), demostrando una mayor incidencia de disfunción ventricular en pacientes que padecían síndrome metabólico. El factor asociado presente en los pacientes con disfunción y con síndrome metabólico fue la hipertensión y el IMC.

La diabetes se ha convertido en un potente factor relacionado con disfunción del ventrículo izquierdo y la aparición de la miocardiopatía diabética. Dinh y cols., en el año 2010 (56) realizaron un estudio donde convocaron pacientes con DM2, posterior se dividieron los pacientes con y sin disfunción observando el comportamiento de la RI cuantificada mediante el índice HOMA-IR. Los pacientes con DCVI presentaron un HOMA-IR de 1.71% [1.04-3.88] vs. 1.09% [0.43-2.2],  $p = 0.003$ ). Esto afirma que la RI debe ser considerada un predictor de la disfunción contráctil independiente de la DM2, sosteniendo que el control metabólico y la vigilancia de RI en pacientes con DM2 es primordial para evitar esta alteración en el miocardio.

Se realizó un estudio longitudinal en sujetos sanos donde analizaron diversas variables clínicas a través del tiempo, se tomaron 2 medidas al inicio y transcurridos 4.7 años. Los pacientes presentaron cifras de insulina y HOMA-IR fuera de los rangos normales presentaron un aumento significativo de dichos valores en la segunda medición con un valor de  $p=0.001$ . Los pacientes con hiperinsulinemia presentaban hipertrofia ventricular, deterioro de la función sistólica y diastólica del VI. Los hallazgos subrayan la importancia del manejo de la RI en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular con el fin de evitar la IC (57).

## DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO, RESISTENCIA A INSULINA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Se ha observado que los pacientes con LES tienen mayor RI comparados con población general y se ha relacionado con el uso de prednisona, en particular a dosis altas (>10mg/día), lo cual causa aumento de la adiposidad visceral, producen insensibilidad a insulina en los adipocitos, estos efectos farmacológicos propios del uso crónica, asociado con factores genéticos o ambientales, permiten la acumulación de tejido adiposo visceral, que podría afectar el metabolismo de lípidos y la sensibilidad a insulina (63,64)

Las pruebas utilizadas para el diagnóstico de RI en pacientes con LES, no son suficientemente sensibles para detectar a los pacientes en riesgo, se descubrió una anomalía metabólica bi-hormonal caracterizada por un aumento de RI e hiper glucagonemia a pesar de presentar tolerancia normal a la glucosa y la función conservada de las células beta. Esto se podría considerar un riesgo mayor en el desarrollo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares en pacientes con LES (65).

El proceso inflamatorio crónico ocurrido en el LES, favorece anormalidades en el metabolismo, propiciando comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y recientemente la aparición del síndrome metabólico (58).

La función del miocardio en pacientes con LES puede ser subestimada y contribuir de manera importante a la morbilidad y mortalidad cardiovascular (59). En 1962, Kong y cols. (60) describieron lesiones cardiovasculares en necropsias de pacientes con LES, reportando la presencia de miocarditis, pericarditis y/o verrugas endocárdicas (endocarditis Libman-Sacks) en más de 30 pacientes; posterior a este trabajo, el estudio del corazón en pacientes con LES cobró relevancia, siendo los estudios no invasivos los más adecuados para un diagnóstico y seguimiento.

La prevalencia de los ECV en LES también muestra variaciones étnicas y raciales. Específicamente, el riesgo de infarto de miocardio se informó que fue 3 veces mayor entre los hispanos y 4 veces asiáticos en comparación con la raza blanca. Los factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales predominan en pacientes con LES, especialmente en países desarrollados, la inflamación crónica en las enfermedades autoinmunes ha demostrado ser

factor de riesgo para ECV y para disfunción ventricular. La afectación miocárdica ocurre en 8% -14% de pacientes, y todas las estructuras cardíacas pueden estar involucradas (61). Se han realizado estudios como el de Buss y cols., (62) utilizando Strain y Strain rate donde se observó que los pacientes con LES tenían mayor riesgo de disfunción ventricular y eran en su mayoría asintomáticos comparados con controles sanos. Sin embargo, la detección de la participación del miocardio en pacientes con LES es difícil ya que los signos y síntomas clínicos son inespecíficos y la afectación del miocardio puede ser subclínica.

No existen estudios realizados en pacientes con LES donde se relacione la presencia de disfunción sistólica y RI, varios estudios en sujetos sanos han presentado una correlación positiva entre estas dos variables.

## **CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.**

### **JUSTIFICACIÓN**

En México, la incidencia de LES es de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes. La RI ha sido detectada en más de 6 millones de personas. El LES y la RI son condiciones patológicas que son desencadenadas por alteraciones inmunológicas, generando una respuesta inflamatoria crónica, misma que mantiene un círculo patológico de estimulación e inhibición de procesos que facilitan el daño a diversos órganos. Ambas enfermedades se ven envueltas en un ambiente descontrolado a nivel inmunológico, inflamatorio y hormonal, mismo que será la base de posteriores alteraciones a nivel cardiaco y vascular. Se ha establecido que un descontrol metabólico puede ocasionar alteraciones a nivel cardiaco, puede desencadenar el desarrollo de disfunción ventricular e incluso evolucionar hasta la insuficiencia cardiaca.

Existe 52 veces mayor probabilidad de padecer enfermedades cardíacas en LES que la población en general. Los factores de riesgo tradicionales para ECV son evaluados constantemente en los pacientes con LES, estudios en pacientes con LES asintomáticos han revelado que una detección temprana del deterioro de la función cardiaca podría servir para establecer el tratamiento más adecuado e identificar alteraciones en el miocardio antes de que exista remodelación, con el fin de identificar enfermedades cardíacas de manera

subclínica y reducir la progresión de varias condiciones patológicas como la insuficiencia cardíaca IC.

Los métodos utilizados para evaluar la función cardíaca en la práctica clínica a menudo carecen de la sensibilidad para detectar anomalías del miocardio en LES, además que no son estudios de gabinete exclusivos del servicio de cardiología. Es necesario utilizar métodos más sensibles para la detección de RI, los métodos metabólicos están innovando al predecir la aparición de RI en comparación a los actualmente utilizados que solo realizan diagnóstico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune y multiorgánica que puede presentar complicaciones multisistémicas, mientras que la RI es una alteración que se traduce en una disminución de la eficiencia de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco. Ambas condiciones presentan una elevada prevalencia en el mundo, con más de 5 millones de pacientes con LES, y más de 300 millones de personas con RI.

La mayoría de los estudios que involucran LES y RI, relacionan las complicaciones observadas y riesgos con los mecanismos de daño endotelial y aterosclerosis. Sin embargo, dado que las descripciones y trabajos en donde se relacione LES y/o la RI con daños directos en la estructura y fisiología del corazón (daño pericárdico, miocárdico, valvular, del sistema de conducción y en los vasos coronarios) no han sido abordados ni descritos extensamente, nuestro grupo de investigación propone el siguiente trabajo a fin de avanzar en el conocimiento de estas dos enfermedades, y su relación con las complicaciones directas en el corazón.

El daño a nivel cardiovascular se da por distintos mecanismos: estimulación de factores proinflamatorios, apoptosis, bloqueo del receptor de insulina, disminución en la captación de glucosa, disfunción en el metabolismo de ácidos grasos, formación de placas ateroscleróticas, entre otros. Estos mecanismos, han sido relacionados principalmente con daño endotelial y formación de aterosclerosis, valorando como principales complicaciones la hipertensión arterial, dislipidemia e infartos por trombos.

Por lo anterior, es importante utilizar los conocimientos establecidos para buscar otras complicaciones que afecten de forma temprana y directa al tejido cardiaco, con la intención de fortalecer el diagnóstico de complicaciones asociadas a LES y RI, ofrecer un tratamiento oportuno para estas complicaciones e incrementar la sobrevivencia de los pacientes.

### **Pregunta de investigación**

¿La RI será diferente en los pacientes que padecen LES con y sin disfunción del ventrículo izquierdo?

## **HIPÓTESIS**

La resistencia a la insulina es diferente en pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la resistencia a la insulina en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo

### **Objetivos específicos**

- Evaluar la función contráctil a través de la velocidad de acortamiento (Strain) de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo en pacientes con LES.
- Determinar RI en pacientes con LES.

## **METODOLOGÍA**

Se diseñó un estudio comparativo observacional, transversal, prolectivo y homodémico. El proyecto fue revisado y autorizado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla con el número de registro 694 libro 2, hoja 92 y el comité local de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla con número de registro R-2019-2106-007. Se muestran los documentos oficiales en Anexo 6 y 7.

El proyecto se realizó en la unidad de investigación en enfermedades autoinmunes, en la unidad médica de alta especialidad Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla, en el servicio de gabinete de cardiología de la misma

UMAE y en los laboratorios clínicos de Puebla Clínica Ruiz en el periodo comprendido de agosto de 2017 a junio de 2019

Se invitó a participar a todos los pacientes que pertenecían a la cohorte de LES subsecuentes de la consulta externa de Reumatología de la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas en la UMAE Manuel Ávila Camacho del IMSS delegación Puebla, donde los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, aceptaron voluntariamente participar así también fueron informados sobre los beneficios que obtendrían al conocer los posibles riesgos que pueden presentar, se les informó que los datos producto de esta investigación serían bajo confidencialidad, aunque estos datos puedan utilizarse en investigaciones futuras los datos personales quedan a resguardo del personal de esta unidad de enfermedades autoinmunes y su uso es exclusivo con motivos de investigación, la carta de consentimiento informado se muestra en el anexo A.1. Se les informó a los pacientes en caso de presentar alguna alteración serían enviados a la especialidad correspondiente para su valoración.

Los sujetos de estudio ingresados a este trabajo de investigación fueron mujeres con el diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicados 1997, derechohabientes IMSS que acuden a la consulta subsecuente de la cohorte de la unidad de investigación de enfermedades autoinmunes de la UMAE Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla

Los criterios de selección para incluir a los sujetos fueron mujeres en un rango de edad de 18 a 55 años de edad, que aceptaron participar en el estudio de manera voluntaria. Se excluyeron a las pacientes que tenían más de 18 años de evolución de LES, que tuvieran el diagnóstico de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica en tratamiento de sustitución e hipertensión arterial pulmonar y/o sistémica; con antecedente o diagnóstico de patologías cardiovasculares como evento cardiovascular tipo IAM (infarto agudo al miocardio), EVC (enfermedad vascular cerebral), trombosis reciente (6 meses), miocardiopatía dilatada, valvulopatías o insuficiencia cardíaca. Las pacientes con el diagnóstico en cualquier etapa de embarazo también fueron excluidas por las condiciones fisiológicas que podrían presentar a nivel cardíaco. Se eliminaron a las pacientes que presentaran internamiento hospitalario durante alguna de las fases del estudio, así como las pacientes que por otras causas no

podieron concluir algún procedimiento del proyecto. Las mujeres con el diagnóstico de alguna valvulopatía severa que pudiera condicionar el deterioro de la función cardiaca debido a la evolución de la patología.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de estudio: pacientes que no presentaron disfunción contráctil del ventrículo izquierdo y las que si presentaron la disfunción. El punto de corte utilizado para definir disfunción ventricular fue  $\leq -18\%$ .

El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión para el grupo de casos y controles. El cálculo del tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula de diferencia de proporciones en la presencia de disfunción contráctil en pacientes con LES (63) dando como resultado 38 sujetos por grupo. Dado a que no se pudo completar el grupo con disfunción, el tamaño de la muestra fue a conveniencia.

En el presente estudio se midieron distintos tipos de variables (dependientes, independientes y clínicas). La variable dependiente fue la función contráctil del ventrículo izquierdo, nuestro objetivo fue cuantificar la capacidad de contracción del miocardio, determinada a través del ecocardiograma con el uso del software de imagen de velocidad de vectores para realizar la técnica de Strain utilizada para medir la velocidad de acortamiento de las fibras longitudinales durante la sístole en el ventrículo izquierdo, esta variable nos ayudó a clasificar de manera dicotómica a los pacientes en grupos de casos (disfunción contráctil del ventrículo izquierdo) y controles.

La variable independiente fue la RI la cual fue medida con el índice QUANTOSE-IR reportado en puntaje (variable discreta), a mayores puntajes, mayor riesgo de padecer RI, a menor puntaje se reduce el riesgo de padecer RI. Anexo A.8.

Las variables clínicas en la población fueron: edad del paciente al momento en que ingresó al estudio de investigación, (variable numérica continua). Las medidas antropométricas utilizadas en este estudio fueron el peso, talla, IMC, cintura, cadera y tensión arterial (TA). Se tomaron en cuenta resultados de laboratorio glucosa, colesterol para describir a nuestra población y a los grupos de estudio. Se interrogaron variables específicas de pacientes con LES como el consumo de fármacos incluyendo corticoesteroide (variable numérica continua) para evaluar el riesgo dependiente de la dosis; uso de antipalúdicos o inmunosupresores para observar si el consumo de estos provocaba un riesgo o beneficio, se utilizó la dosis al momento de la recolección de datos (variable numérica). Se evaluó actividad

mediante MEX-SLEDAI (variable cuantitativa discreta) y el daño se midió a través de SLICC DI (variable numérica discreta) entre mayor sea el puntaje mayor será el daño orgánico.

A las pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado se les cito según el espacio en la agenda de gabinete de cardiología, el día que tendrían que presentarse al estudio de imagen de ecocardiograma, el cual no requería ninguna indicación adicional, los datos fueron almacenados en discos para poder realizar los reportes de ecocardiograma como se muestra en el anexo A.4. También se les entrego una orden de laboratorio para realizar la prueba de QUANTOSE-IR con la que tendrían que presentarse en Laboratorios Clínicos Ruiz en ayuno de 8-10hrs. Mediante la técnica convencional, se extrajo la muestra sanguínea y se colocó en tubos con EDTA, se centrifugaron y almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  para su análisis de cromatografía líquida de alta resolución y espectrofotometría de masas, explicada en el anexo de técnicas y procedimientos A.9.

Se aplicó una hoja de datos personales donde se incluyeron medidas antropométricas (peso, talla, IMC, TA), información sobre la presentación de la enfermedad, medicamentos actuales con dosis, laboratorios clínicos y se les realizaba el índice de actividad con el instrumento MEX-SLEDAI para daño agudo, que se muestra en el anexo A.2 y A.3. La presión sanguínea se tomó en ambos brazos con la paciente en reposo a través de un baumanómetro con brazalete para adulto con la técnica convencional, en ocasiones se tomó al terminar la consulta ya que si la paciente presentaba 2 tomas con presión arterial elevada no podía ser incluida al estudio.

Se recabaron los resultados del estudio de imagen y de la prueba sanguínea para concentrar la información en la base de datos en el programa de Excel para después realizar el análisis mediante el software de SPSS (IBM SPSS estadísticas) versión 20 año 2011. El análisis se realizó a través de una tabla de frecuencias para los resultados de QUANTOSE en cada grupo, se aplicaron medidas de tendencia central, media y desviación estándar para las variables dimensionales. Se utilizó Chi cuadrada para la comparación de variables nominales y U de Mann Whitney para variables numéricas de distribución no normal.

Los recursos obtenidos para esta investigación fueron otorgados por la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, el Instituto Mexicano del Seguro Social y Laboratorios Clínicos Ruiz.

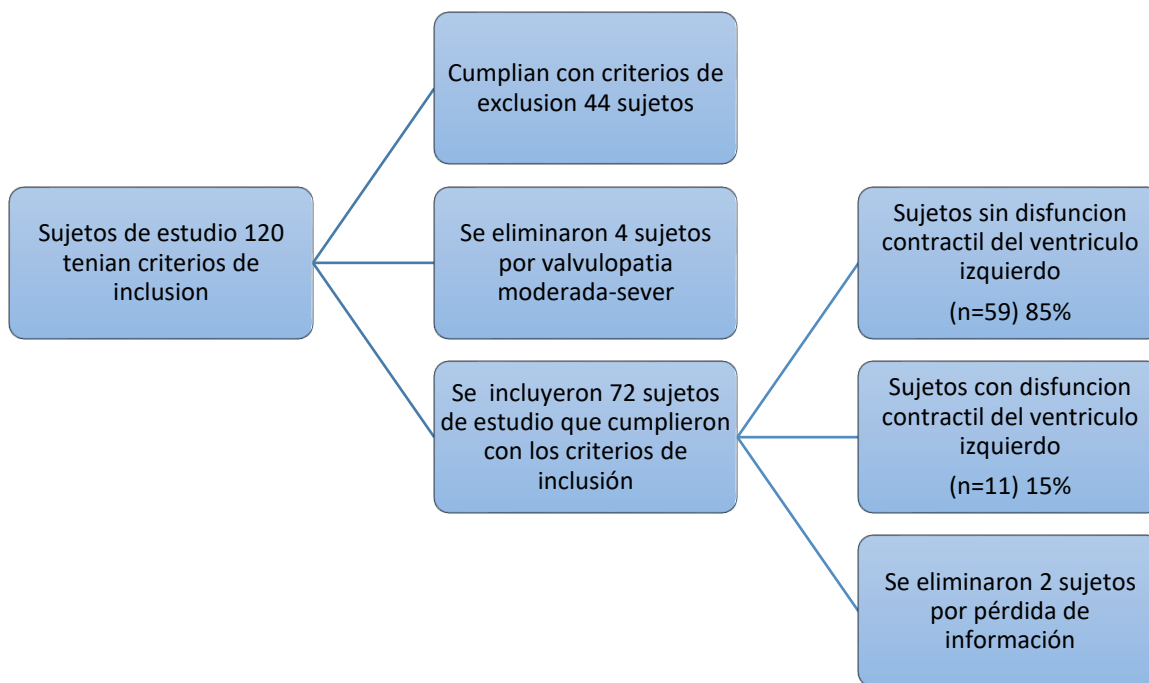
Se cumplió con el cronograma de actividades tanto en etapas de la investigación como en los meses en que se realizó. Se consideró una investigación de riesgo mínimo debido a que los estudios realizados no comprometen la vida del paciente al ser no invasivos, además en todo momento se respetó el código de Núremberg y la participación fue consciente e informada, comprobable con la firma de la carta de consentimiento informado del IMSS. La identidad de los pacientes no fue revelada en ninguna de las etapas de la investigación, los datos individuales fueron para el reconocimiento de cada paciente, y contaron con la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, si así lo deseaban, como se expresa en el anexo A.5.

## CAPITULO 3. RESULTADOS

Se realizó la invitación a los pacientes de la consulta de la cohorte de LES, aceptando 120 sujetos. Durante el interrogatorio se descartaron 44 pacientes por tener algún criterio de exclusión

A los pacientes incluidos se les realizó ecocardiograma, fueron diagnosticados 4 pacientes con alteraciones estructurales en válvulas, por lo que fueron excluidos del estudio y 2 pacientes se eliminaron por pérdida de información, quedando conformada la población de estudio por 70 sujetos como se muestra en la figura 2.

*Figura 2 Número de pacientes incluidos y excluidos del estudio.*



Los grupos de estudio se conformaron gracias a la técnica de Strain global longitudinal a través del ecocardiograma, utilizando un punto de corte de <-18% que representa el acortamiento del miocardio durante la contracción para hacer el diagnóstico de disfunción contráctil, esta prueba se realiza en el ventrículo izquierdo.

### Características demográficas y clínicas de la población de estudio

En el cuadro 5 se muestran las variables clínicas de la población de estudio donde observamos que la edad media es de 39, la mayor parte de los pacientes no se encontraban en peso normal solo el 38% de los pacientes tuvo un IMC normal, el 43% tuvo sobrepeso y la obesidad solo representó un 19%.

*Cuadro 5. Características clínicas de la población de estudio.*

	Media ± DE	Min-Max
Edad (años)	39 ± 9.9	20-54
Peso (kg)	65 ± 11.3	45-117
Talla (m)	1.5 ± 0.05	1.43-1.72
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5	18-48
Cintura (cm)	91 ± 10.6	68-132
Cadera (cm)	99 ± 9.8	77-138
TA sistólica (mmHg)	109 ± 11.2	90-130
Ta diastólica (mmHg)	68 ± 7.71	60-80
Colesterol (mg/dl)	183 ± 38.6	107-280
Índice QUANTOSE-RI	68 ± 14.1	28-90

\* IMC= índice de masa corporal, RI =resistencia a insulina, DE= desviación estándar, kg: kilogramos, m= metros, IMC: Índice de masa corporal, TA= tensión arterial, (mmhg) milímetros de mercurio, (mg/dl) miligramos/ decilitro.

La tensión arterial en nuestra población total se comportó de manera homogénea tanto en TA sistólica como en diastólica, debido a los criterios de exclusión. En la comparación de nuestras variables antropométricas fue un grupo homogéneo solo en el 27% de nuestra población se encontró colesterol fuera de rangos normales (>200 mg/dl). El

60% de nuestra población presentó RI, con un índice QUANTOSE-IR  $\geq 63$  puntos, mientras que el 40% con un índice QUANTOSE-IR  $< 63$  puntos.

### Datos clínicos de lupus eritematoso en la población de estudio

El tiempo de evolución de la enfermedad en nuestra población fue de 12 años, la actividad se midió por MEX-SLEDAI, encontrándose el 22% con actividad (puntaje  $> 2$ ). Las manifestaciones de actividad de la enfermedad más comunes fueron alopecia y úlceras orales. El daño orgánico evaluado por SLICC DI, fue de 21%, la afección renal fue la más frecuente. El 100% de los pacientes se encontraban en tratamiento, solo 2 pacientes no tomaban esteroides, el resto tomaba prednisona con 8 mg al día promedio, el 42% de los pacientes se encontraba al menos con un inmunosupresor y el 51% de los pacientes tomaba antimaláricos.

*Cuadro 6. Características clínicas de nuestra población de pacientes con LES*

Variables de LES (n=70)	Media $\pm$ DE
Tiempo de evolución (años)	12 $\pm$ 4.94
Dosis de prednisona (mg/día)	8 $\pm$ 4.9
	<b>Frecuencia (%)</b>
Tabaquismo	4.2
Uso de inmunosupresor	42.8
Actividad MEX SLEDAI	22.8
Daño por SLICC DI	21.4

*\*DE= desviación estándar, \* porcentaje (%), mg= miligramos, \*MEX-SLEDAI=índice de actividad en mexicanos con LES \*SLICC DI=índice de daño crónico en LES*

### Características de la población por grupos de estudio

Los grupos de estudio se conformaron por Strain global longitudinal (disfunción ventricular sistólica) a través del ecocardiograma, el 15% presenta disfunción sistólica. Las características clínicas de los pacientes agrupados por la presencia disfunción ventricular sistólica se observan en el cuadro 3. No encontramos diferencias significativas entre pacientes en ningunas de las variables clínicas.

Cuadro 7. Caracterización clínica por grupos de estudio.

	Pacientes sin disfunción contráctil (n=59)	Pacientes con disfunción contráctil (n=11)	Valor de p
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	38.9 ± 9.9*	39.9± 10*	0.809
Peso (kg)	64.6±8.9	69.7±19.9	0.171
Talla (m)	1.56±0.05	1.54±0.03	0.167
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.2±3.4	29±5.2	0.269
Cintura (cm)	90.2±9.7	94±10.4	0.226
Cadera (cm)	98.4±9.7	104±11	0.210
TA sistólica (mmHg)	109.6±11.3	110.9±9.8	0.936
TA diastólica (mmHg)	67.4±8.2	66.5±6.4	0.610
Colesterol (mg/dl)	182±37.3	202.9±32.7	0.910

\* U de Mann Whitney nivel de significancia  $p=0.05$  DE= Desviación estándar, (cm) centímetros, (kg) kilogramos, (m<sup>2</sup>) metros cuadrados, (mmHg) milímetros de mercurio, (mg/dl) miligramos/decilitro, IMC= índice de masa corporal, TA= tensión arterial, RI=Resistencia a insulina.

El cuadro 8 se muestran las características del LES en los grupos el tiempo de evolución de la enfermedad fue mayor en los pacientes con disfunción contráctil, se realizó el análisis estadístico obtuvimos un p no significativa ( $p=0.066$ ). El consumo de cloroquina fue más frecuente en las pacientes sin disfunción que en las con disfunción pero no demostró relevancia estadística ( $p=0.276$ ). El porcentaje de pacientes con actividad (MEX SLEDAI) y daño crónico (SLICC) fueron similares en ambos grupos con una  $p=0.688$  y  $0.607$  respectivamente.

Cuadro 8. Características del lupus eritematosos sistémico por grupos.

	Pacientes sin disfunción contráctil (n=59)	Pacientes con disfunción contráctil (n=11)	Valor de P
	Media ± DE	Media ± DE	
Tiempo de evolución de LES (años)	10.2±4.9	14.5±3.6	0.066
Prednisona dosis diaria (mg)	8.1±4.8	7.1±5	0.681
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Uso de Cloroquina	51	30	0.276
Uso inmunosupresor	56	55	0.932
Actividad por MEX- SLEDAI	22	18	0.688
SLICC	25	27	0.607

\*U de Mann Whitney nivel de significancia  $p=0.05$  DE\*(mg) miligramos nivel de significancia  $p=0.05$ , (%) porcentaje, DE= desviación estándar \*mg=miligramos \*MEX-SLEDAI=índice de actividad en mexicanos con LES \*SLICC=índice de daño crónico en LES

Cuadro 9 Variables de ecocardiograma por grupos de estudio.

	Pacientes sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo (n=59)	Pacientes con disfunción contráctil del ventrículo izquierdo (n=11)	Valor de P
SGL (%)	-2±2.35	-16.9±0.96	0.0001
SGC (%)	-27.60±4.58	-21.5±4.13	0.633
Diámetro VI diástole (mm)	4.55±0.76	4.77±0.56	0.672
Diámetro VI sístole (mm)	2.8±0.5	2.85±0.4	0.788
FEVI (%)	65.3±4.5	63.8±4.6	0.257

\*U de Mann Whitney nivel de significancia  $p=0.05$  \*DE= desviación estándar, SGL =Strain global longitudinal, SGC= Strain global circunferencial, VI=ventrículo izquierdo, FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En el cuadro 9 se muestran los promedios del Strain longitudinal global y circunferencial, ya que el Strain longitudinal fue lo que permitió la creación de grupos con y sin disfunción ventricular, fue la única variable estadísticamente significativa  $p=0.0001$ . En el cuadro 10 se muestra la media  $\pm$  DE los valores del índice QUANTOSE-IR de acuerdo a los grupos con y sin disfunción ventricular. Aunque el índice QUANTOSE-IR tuvo tendencia a un aumento en el grupo con disfunción ventricular en comparación con el obtenido del grupo sin disfunción ventricular, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

*Cuadro 10 Índice QUANTOSE-IR en los grupos de estudio.*

	Sin disfunción contráctil Media $\pm$ DE	Con disfunción contráctil Media $\pm$ DE	Valor de P
Índice QUANTOSE-IR (puntos)	67 $\pm$ 14	72 $\pm$ 14	0.238

*\*U de Mann Whitney nivel de significancia  $p=0.05$  \*DE= desviación estándar,*

El índice de Quantose-IR tiene un punto de corte establecido en una población europea de  $>63$  puntos que realiza el diagnóstico de RI, se realizó el análisis estadístico con spss para ver si se obtendría significancia estadística al cambiar la variable a categórica y el valor de p fue de  $p=0.278$  como se muestra en el cuadro 12 si hubo mayor número de pacientes con RI y disfunción ventricular pero no logro ser significativo.

Cuadro 11 RI por el índice de Quantose-IR en los grupos de estudio

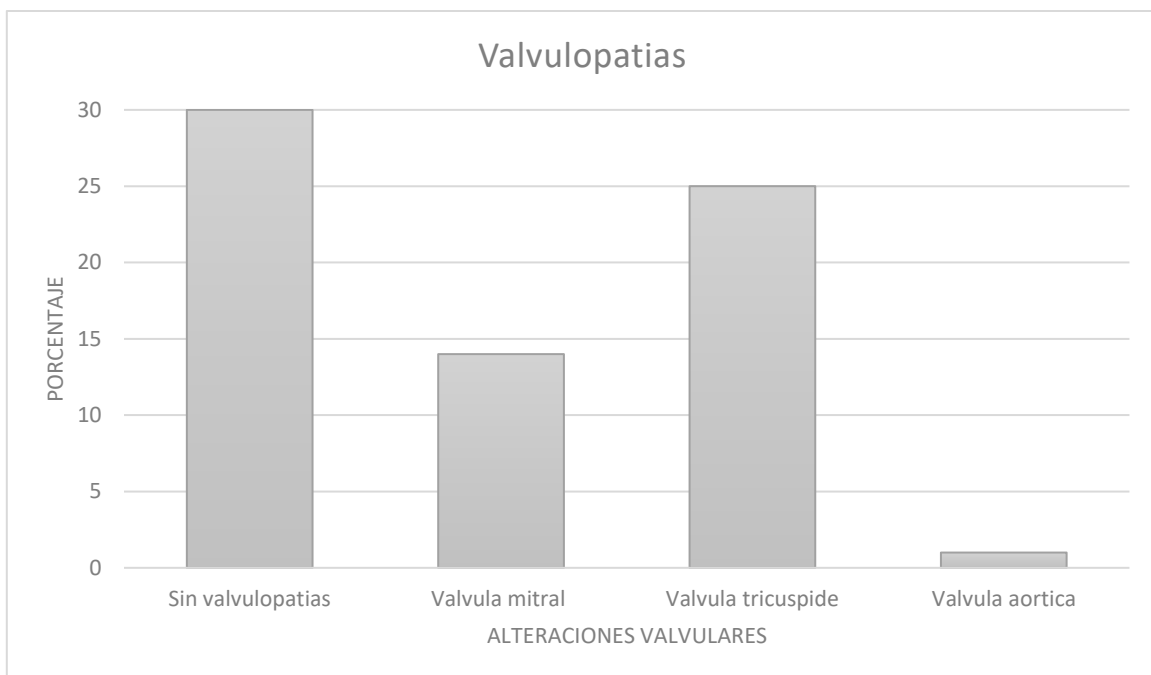
	DISFUNCION VENTRICULAR			VALOR DE CHI2
	CON	SIN	TOTAL	
Resistencia a insulina	36	8	44	0.278

*\*Chi cuadrada nivel de significancia  $p=0.05$*

Durante el ecocardiograma se evaluó la morfología y funcionalidad de las válvulas aortica, tricúspide y mitral. En el presente estudio encontramos que el 57% de nuestra

población de estudio (LES) presentó alteraciones en la en las válvulas cardiacas. En la figura 3 se observan las valvulopatías frecuentes encontradas en nuestra población. La válvula mitral fue la más afectada en la valva septal, con una lesión mixomatosa que ocasionaba una insuficiencia leve. La válvula tricúspide presento insuficiencia leve funcional. Todas las valvulopatías fueron leves en su mayoría funcionales las cuales pueden ser debidas a causas externas al corazón.

Figura 3 Lesiones valvulares en pacientes con LES diagnosticadas por ecocardiograma



## DISCUSION

Las manifestaciones cardiacas en pacientes con LES son múltiples e influyen en el pronóstico de la enfermedad, se sabe que la función miocárdica en estos pacientes es subestimada, y por técnicas nuevas más sensibles como la medición del Strain, muestran mayores alteraciones, incluso podría deberse a la propia enfermedad y su relación con la inflamación crónica. Nuestro estudio evaluó si existe un comportamiento diferente del puntaje de QUANTOSE IR en los grupos con y sin disfunción ventricular para identificar si influye en esta alteración metabólico al desarrollo de patologías cardiacas en LES, no se encontró diferencia estadística entre los grupos. ( $p=0.238$ ) utilizando una prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Huang y cols., (64) reportaron que el Strain global longitudinal es independiente de las alteraciones en la presión sistólica y se relacionaban con actividad, en nuestro estudio no se evaluó el riesgo entre dichas variables, dado a que el comportamiento de la presión sistólica fue similar en ambos grupos. Las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron homogéneas tanto las demográficas como las de actividad de la enfermedad, esto puede deberse a que la población elegida es una cohorte cautiva con un adecuado control de la enfermedad y los pacientes incluidos no contaban con comorbilidades como DM2 o HAS. Las características de nuestra población son muy similares a lo reportado por estudios que evalúan la función ventricular, dado que la hipertensión sistólica o diastólica elevada modifica la contractilidad miocárdica.

Dhakal y cols., (18) mencionan que la edad es un factor que influye al aumentar el riesgo de disfunción contráctil y por ende de insuficiencia cardiaca, en nuestro estudio no se incluyeron pacientes mayores de 55 años, lo cual disminuyó la posibilidad de encontrar disfunción por esta razón; no encontramos diferencia en la edad de los pacientes ni el tiempo de evolución de la enfermedad. Esta selección de pacientes nos permite observar mejor el comportamiento de las variables principales. También se encontró que los índices de actividad y daño se comportaron de manera homogénea en ambos grupos, lo cual se pudo ver reflejado en los medicamentos usados como los esteroides; Prasad y cols., (65) comentan que dosis de prednisona menores 7.5mg son recomendables para evitar el aumento de riesgo cardiovascular, aunque es el tratamiento más frecuentemente utilizado en nuestra

población solo dos pacientes no tomaban esteroides, los cuales no presentaron disfunción el resto consumía un promedio de 8 mg al día de prednisona.

Existen estudios recientes que mencionan el efecto cardioprotectores de los antimaláricos, en nuestro estudio se encontró que el 51% de la población total consumía cloroquina y el 34% de los pacientes sin disfunción contráctil la consumen, pero no se encontró diferencia entre grupos( $p=0.276$ ) (66).

Ninguno de los pacientes incluidos tenía IC evaluada por FEVI, como mencionan Bamaiyi y cols., (67) existe un subdiagnóstico de la disfunción sistólica, con este parámetro, el 15% de nuestra población presentó disfunción sistólica medida por Strain, con un GSL promedio de -16.9%, similar al reportado en otros estudios como el de Nikdoust (63) donde evaluó a sujetos con LES y controles sanos, concluyendo que el Strain es una técnica no invasiva que tiene mayor sensibilidad que la FEVI.

El 22% de nuestros pacientes presentaba actividad de LES, pero solo el 10% de estos pacientes padecían disfunción ventricular, no se encontró diferencia significativa en los grupos. Huang y cols.,(64) reportaron que la actividad de la enfermedad tiene un impacto en la disfunción ventricular. Por lo cual nosotros mediante lo observado no concordamos que la actividad influya en los pacientes con disfunción contráctil como lo reportaron, esto podría deberse a que el porcentaje de pacientes con actividad era bajo en ambos grupos y aquellos que tenían actividad eran con manifestaciones no graves como alopecia y úlceras orales.

Se han reportado diferentes valvulopatías subclínicas en pacientes con LES, Cohen y cols., (68) reportan que la alteración más frecuente es de tipo fibrosis llamada válvula mixomatosa, la valva más afectada es la septal de la válvula mitral, esto impide el cierre hermético durante la diástole del ciclo cardiaco, ocasionando una insuficiencia mitral leve. El 57% del total de nuestra población presentó anormalidades valvulares, la válvula más afectada con un 34% fue la válvula tricúspide, lo cual no concuerda con lo antes reportado; a pesar de esta diferencia anatómica en las pacientes con LES no se vio afectada la función ventricular izquierda, por ello en nuestros grupos no se observó que este hallazgo pudiera ocasionar la disfunción ventricular, a pesar de ser subclínica y por recomendación de

cardiología se decidió iniciar Ácido Acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes con válvula mixomatosa y seguimiento por la consulta externa.

## CONCLUSIONES

La disfunción del ventrículo izquierdo no se relaciona a RI medida por índice de QUANTOSE IR.

La FEVI subestima la presencia de disfunción ventricular sistólica.

## PERSPECTIVAS

Sugerir la realización del ecocardiograma con Strain a los pacientes con LES, ya que en este trabajo demostramos que se pueden detectar anomalías en la función ventricular incluso en ausencia de alteraciones de la FEVI. Además el ecocardiograma sería de utilidad para el diagnóstico de valvulopatías que en los pacientes con LES según nuestros resultados se encuentran presentes en el 57% de estos, lo que daría pauta a un tratamiento oportuno de las patologías cardiovasculares que no serían detectables por medio de otros estudios en estos pacientes.

## FORTALEZAS

Se incluyeron pacientes con muy pocos factores cardiovasculares, lo que evita confusión en resultados. Se utilizaron técnicas de diagnóstico recientes sensibles y específicas para detectar alteraciones en la RI se corrieron los datos en laboratorios especializados; el ecocardiograma Strain para determinar la función del ventrículo izquierdo del miocardio, fue realizado por el experto en el hospital de especialidades con un ecocardiograma de última generación.

## LIMITACIONES

El número de sujetos incluidos en el estudio es una de las principales limitaciones, ya que es una enfermedad con una prevalencia baja.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fortuna G, Brennan MT, Rcsedb FDS. Systemic Lupus Erythematosus and Management. 2013;57:631–55.
2. Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med.* 2017;281(1):52–64.
3. Alarcón D. Lupus Eritematoso Sistémico. *Bol Epidemiol Sist Nac Vigil Epidemiol.* 2013;30:5–25.
4. Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev [Internet].* 2013;12(4):523–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003>
5. Pamuk ON, Akbay FG, Dönmez S, Yilmaz N, Calayir GB, Yavuz S. The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: Report from two centers. *Lupus.* 2013;22(13):1416–24.
6. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An Update on Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. 2014;171–84.
7. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus : an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;1–8.
8. Piroozmand A, Kashani HH, Zamani B. Correlation between Epstein-Barr Virus Infection and Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus : a Cross-Sectional Study. 2017;18:523–7.
9. Barbhaiya M. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. 2014;
10. Pretel M, Espa LMA. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas dermosifiliográficas [Internet].* 2012;(0001):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.007>
11. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):817–28.

12. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):183. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/183>
13. Hagberg N, Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus - A Disease with A Dysregulated Type I Interferon System. *Scand J Immunol*. 2015;82(3):199–207.
14. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725–1725.
15. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
16. Fivush R. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;25(4):368–79.
17. Ginzler E, Tayar J. Lupus eritematoso sistémico ( lupus ). *Col Estadunidense Reumatol*. 2013;14:1–7.
18. Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2018;28(3):187–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.08.015>
19. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Raya Álvarez E. Riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico: factores implicados y métodos para su valoración. *Semin la Fund Española Reumatol* [Internet]. 2012;13(3):95–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2012.06.004>
20. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chile*. 2016;144:232–40.
21. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2017;13(3):206–18. Available from: <http://www.eurekaselect.com/153693/article>

22. Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart Failure: Optimizing Recognition and Management in Outpatient Settings. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2018;45(1):63–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.11.004>
23. Blair JE, Huffman M, Shah SJ. Heart failure in North America. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2013;9(2):128–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3682397&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Gökdeniz T, Erkol A, Kalaycıoğlu E, Çağrı Aykan A, Gül İ, Boyacı F, et al. Relation of Epicardial Fat Thickness to Subclinical Right Ventricular Dysfunction Assessed by Strain and Strain Rate Imaging in Subjects with Metabolic Syndrome: A Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography* [Internet]. 2015;32(2):248–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/echo.12635>
25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147–239. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713021141>
26. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M H-ÁM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012. p. 200. Available from: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
27. Alcaraz A, Matta G, Chaparro M, Soto N. America Latina : Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en America sistematica y metanalisis revisión. 2016;69(x):1051–60.
28. Satriano A, Heydari B, Narous M, Exner D V., Mikami Y, Attwood MM, et al. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1979–92.
29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 252–289 p.

30. Mor-avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Sengupta PP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/ EAE consensus statement on methodology and indications. *Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277–313.
31. Pinto M. Strain: Una ventana a la mecánica ventricular. *Rev Chil Cardiol*. 2011;30(2):155–9.
32. Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. Comparison of Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance, and Computed Tomographic Imaging for the Evaluation of Left Ventricular Myocardial Function: Part 1 (Global Assessment). *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(1).
33. Özcan ANŞ, Aslan AN, Ünal Ö, Ercan K, Küçükşahin O. A novel ultrasound-based technique to establish a correlation between disease activity and local carotid stiffness parameters in rheumatoid arthritis. *Med Ultrason*. 2017;19(3):288–94.
34. Olaya P, Sánchez J, Osio LF. Strain y strain rate para dummies. *Rev Colomb Cardiol*. 2011;18(6):340–4.
35. Lilli A, Tessa C, Diciotti S, Croisille P, Clarysse P, Del Meglio J, et al. Simultaneous strain-volume analysis by three-dimensional echocardiography: Validation in normal subjects with tagging cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Med*. 2017;18(4):223–9.
36. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2010 Mar;11(2):176–83.
37. Bello V Di, Talini E, Dell’Omo G, Giannini C, Delle Donne MG, Canale ML, et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: A two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):405–12.
38. Yoshikawa H, Ehrhart EJ, Charles JB, Custis JT, Larue SM, Sciences RH. HHS Public Access. 2016;14(October 2012):39–57.

39. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, Dell'Aversana S, Esposito I, Marciano C, et al. The metabolic syndrome in heart failure: insights to specific mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2019 Aug;
40. Leonardo V, Felicia M, Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, Zito A, et al. Insulin resistance and endothelial function in children and adolescents. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;174(2):343–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.115>
41. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología de Guyton*. Doceava. Guyton AC, Hall JE, editors. Igarss 2014. Barcelona, España: ELSEVIER; 2011. 939–950 p.
42. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. third edit. Boron WF, Boulpaep EL, editors. Philadelphia,PA USA: ELSEVIER; 2017. 1035–1053 p.
43. El Magadmi M1, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, Durrington PN, Laing I Bl. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):50-6.
44. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):105.
45. Hasani-Ranjbar S, Shirzad N, Bakhshi FM. 3-Year-Old Boy with Severe Obesity and Pseudoacromegaly; Short course treatment with Orlistat™. *Iran J Diabetes Lipid Disord*. 2010;9(21):1–5.
46. Dédjan a. H, Chadli A, El Aziz S, Farouqi A. Hyperandrogenism-Insulin Resistance-Acanthosis Nigricans Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015(Figure 2):1–4.
47. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):37–51.
48. Li R, Yu G, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross- sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:76.
49. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M, et al. Closely

Mirrors the Glucose Clamp. 2000;23(1):57–63.

50. Cobb J, Gall W, Adam K-P, Nakhle P, Button E, Hathorn J, et al. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Jan;7(1):100–10.
51. Cobb J, Eckhart A, Perichon R, Wulff J, Mitchell M, Adam K-P, et al. A Novel Test for IGT Utilizing Metabolite Markers of Glucose Tolerance. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(1):69–76.
52. Hollywood K, Brison DR, Goodacre R. Metabolomics: Current technologies and future trends. *Proteomics*. 2006;6(17):4716–23.
53. Park S, Sadanala KC, Kim E-K. A Metabolomic Approach to Understanding the Metabolic Link between Obesity and Diabetes. *Mol Cells*. 2015;38(7):587–96.
54. Venkatesan P, Tiwari A, Dasgupta R, Carey M, Kehlenbrink S, Wickramanayake A, et al. Journal of Diabetes and Its Complications Surrogate measures of insulin sensitivity when compared to euglycemic hyperinsulinemic clamp studies in Asian Indian men without diabetes. 2015;
55. Moaref A, Faraji M, Tahamtan M. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with metabolic syndrome: A case–control study using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(6):254–8.
56. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Scheyer D, Scheffold T, Kramer F, et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2010;9(Lvdd):1–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51117908%5Cnhttp://www.cardiab.com/content/9/1/63%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-63%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14752840&id=doi:10.1186%2F1475-2840>
57. Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Haddad F, Vanassche T, Yang W, et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left.
58. Almeida ALC de, Teixeira-Tura G, Choi E-Y, Opdahl A, Fernandes VRS, Wu CO, et al. Metabolic Syndrome, Strain, and Reduced Myocardial Function: Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;327–35. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140040>

59. Upadhyay RK. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *J Lipids*. 2015;2015:1–50.
60. Tanwani J, Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Lupus myocarditis: a single center experience and a comparative analysis of observational cohort studies. *Lupus*. 2018;27(8):1296–302.
61. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus : an update. 2018;
62. Buss SJ, Wolf D, Korosoglou G, Max R, Weiss CS, Fischer C, et al. Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : New Insights from Tissue Doppler and Strain Imaging Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : New Insights from Tissue Do. 2010;37(1).
63. Nikdoust F, Bolouri E, Tabatabaei SA, Goudarzvand M, Tahereh S. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus via global longitudinal strain ( GLS ) by speckle tracking echocardiography. *Tabriz Univ Med Sci* [Internet]. 2018;10(4):231–5. Available from: <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.40>
64. Huang BT, Yao HM, Huang H. Left ventricular remodeling and dysfunction in systemic lupus erythematosus: A three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography*. 2014;31(9):1085–94.
65. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. disease. 2016;12(3):168–76.
66. Mohamed AAA, Hammam N, El Zohri MH, Gheita TA. Cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus: Clinical correlates of subclinical echocardiographic features. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
67. Bamaiyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):305–11.
68. Cohen AD, Shoenfeld Y. The association between SLE and valvular heart disease : An

extensive data. 2017;0-2.



Nombre del estudio	<b>“Determinación de resistencia a insulina en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo”</b>
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a ___ de ___ del 20__.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad del sistema inmune, este es el encargado de la defensa natural que posee nuestro organismo, para protegernos de diferentes agentes agresores como virus, bacterias, hongos etc. Por lo tanto nos protege de infecciones y enfermedades. Las pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico (LES) tienen mayor riesgo hasta 52 veces más de padecer alguna enfermedad relacionada con el corazón, las células inflamatorias son transportadas a través de los vasos sanguíneos a la circulación de la sangre a todo el cuerpo, por ello puede afectar varios órganos sobre todo en los periodos llamados de actividad. El ecocardiograma es un estudio de ultrasonido que a través de ondas reporta imágenes de nuestro corazón de manera superficial, no daña la piel, ni produce dolor además que no requiere ningún tipo de medicamento para su realización. Por otro lado la resistencia a insulina es una condición que presenta una deficiencia en el proceso de absorción y transformación de la glucosa (azúcares) en energía dentro de nuestras células, provocando que la insulina permita que la glucosa siga circulando en la sangre, que en resultados de laboratorio posterior elevando los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). La finalidad de realizar estos estudios diagnósticos es ver cómo funcionan las fibras musculares del corazón e identificar si existe un riesgo metabólico que pudiera afectar las estructuras o el flujo de sangre a nuestros órganos provocando un daño, dado que en ocasiones no presenta síntomas visibles, estas pruebas se realizan con la finalidad de prevenir enfermedades graves.</p> <p><b>Objetivo:</b> Comparar si la resistencia a insulina es diferente en pacientes con LES con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo.</p>
Procedimientos:	Se realizará una revisión del expediente clínico e identificación de pacientes los cuales cumplan con los criterios de inclusión. Posterior se aplicará un cuestionario y se les dará cita para la toma de muestra sanguínea, así como se agendará la cita con el cardiólogo para que realice el estudio de imagen (ecocardiograma) y teniendo los dos valores se analicen los resultados.
Posibles riesgos y molestias:	Riesgo mínimo. Posterior al ecocardiograma método de imagen no invasivo sin riesgo se tomará la muestra sanguínea, puede referir dolor, edema, rubor o equimosis.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Las pacientes que se determine alguna alteración cardiaca se enviarán para realizar una valoración de cardiología, se realizará la detección de colesterol y triglicéridos para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y se les orientará sobre hábitos higiénico dietéticos para evitar el progreso, así como se les ofrecerá orientación sobre

	nutrición y en caso de padecer resistencia insulina se realizará el envío a medicina interna para ofrecer el tratamiento para la resistencia a insulina con el fin de evitar el desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, también se les explicarán los factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	De manera inmediata y oportuna se le informará el resultado, por escrito y con imágenes en disco del ecocardiograma para que pueda valorarse la interconsulta a cardiología para su tratamiento.
Participación o retiro:	Entiendo que mi participación en este protocolo de investigación, la cual es de manera voluntaria y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin dar explicaciones y sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Durante el estudio y posterior a él se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos 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:	Se tomará una muestra de sangre, en una sola ocasión que será procesada sin costo alguno por su realización y se realizará el estudio de ecocardiograma también sin costo alguno. <input type="checkbox"/> No autorizo participar en el estudio de investigación <input type="checkbox"/> Si autorizo participar en el estudio de investigación <input type="checkbox"/> Si autorizo participar en el estudio de investigación y además la información obtenida se utilice para estudios futuros.
Beneficios al término del estudio:	Obtenidos los resultados se podrán poner en marcha programas de prevención de enfermedades cardíacas, los cuales tendrán un alto impacto en la calidad de vida en mujeres con lupus eritematoso sistémico.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Responsable del proyecto de investigación DC. Mario García Carrasco médico adscrito IMSS DC. Claudia Mendoza Pinto médico adscrita IMSS
Colaboradores:	Dr. José Adalberto Ramírez Hernández adscrito IMSS Dra. Lilibiana Pérez Aquino



9.- Frecuencia con la que le realizan estudios de gabinete

2 meses    B) 6 meses    C) anual

10.- Dosis actual de Prednisona \_\_\_\_\_ cada \_\_\_\_\_

11.- Dosis acumulada de esteroides \_\_\_\_\_

12.- SCORES DE LES

MEX SLEDAI \_\_\_\_\_

SLICC \_\_\_\_\_

Fecha de los últimos laboratorios

\_\_\_\_\_

11.- Pruebas de función hepática

ALT \_\_\_\_\_            AST \_\_\_\_\_            BILIRRUBINA DIRECTA \_\_\_\_\_

FA \_\_\_\_\_            TGG \_\_\_\_\_            BILIRRUBINA TOTAL \_\_\_\_\_

12.- Perfil de lípidos

Colesterol \_\_\_\_\_ Trigliceridos \_\_\_\_\_ RC \_\_\_\_\_

HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ VLDL \_\_\_\_\_

13.- BH completa

Hb \_\_\_\_\_ Fórmula blanca \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_ o

14.- Química sanguínea

Glucosa \_\_\_\_\_ Urea \_\_\_\_\_ Ácido úrico \_\_\_\_\_ Creatinina

15.- insulina \_\_\_\_\_ índice HOMA-IR \_\_\_\_\_

16.- QUANTOSE- IR \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Día / mes / año

Resistencia a insulina \_\_\_\_\_ SI            NO

17.- Cita para ecocardiograma \_\_\_\_\_

Día / mes / año

### A.3. Índice de actividad MEX-SLEDAI.

PESO	VARIABLE	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	Psicosis	Psicosis Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas debido a disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria y otra función intelectual de inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración e percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	Trastorno visual	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas.
8	Trastorno de nervios craneanos	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneanos. Incluye vértigo debido a Lupus
8	Cefalea lúpica	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.

4	Artritis	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevado cambios de EMG o biopsia que indican Miositis
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares O eritrocíticos.
4	Hematuria	Más de 5 gr por campo. Excluir cálculos u otros.
	Proteinuria	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/24 hrs
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	Rash	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio
2	Alopecia	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal parche o difuso.
2	Úlceras mucosas	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma
2	Hipocomplementemia	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal de laboratorio
2	Actividad del ADN	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio
1	Fiebre	> 38° C Excluir causa infecciosa
1	Trombocitopenia	< 100,000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas
1	Leucopenia	< 3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a droga

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; 19:1551-8

#### A.4. Reporte de ecocardiograma doppler color, strain

HOSPITAL DE ESPECIALDADES UMAE IMSS PUEBLA DD DE MM DE AAAA

PACIENTE: \_\_\_\_\_

AFILIACION: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_

SEXO \_\_\_ PESO: \_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_ mts SC \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_

VENTRICULO IZQUIERDO:

DIAMETRO TELEDIASTOLICO: \_\_ MM

DIAMTERO TELESISTOLICO: \_\_MM

FRACCION DE EYECCION |: \_\_\_\_% PORT STRAIN

GROSOR SEPTAL: \_\_MM PARED POSTERIOR: \_\_MM

MOVILIDAD SEGMNETRIA: \_\_\_\_\_

VOUMEN DIASTOLICO: \_\_ML VOLUMEN SISTOOICO \_\_ML

FUNCION DIASTOLICA: NORMAL

VALVULA MITRAL. Valvas dentro de la normalidad, distancia e-septum de \_\_mm pendiente EF de \_\_mm/seg velocidad de la onda E de \_\_cm/seg velocidad de la onda A de \_\_cm/seg relación E/A \_\_\_\_ Tvi \_\_cm, anillo mide \_\_cm<sup>2</sup>, AREA VALVULAR DE \_\_cm<sup>2</sup>; **SIN/CON INSUFICIENCIA**

VALVULA AORTICA: Es trivalva, con tracto de salida mide \_\_mm raíz de \_\_mm aorta ascendente mide \_\_mm unión sinutubular de \_\_mm anillo \_\_mm, velocidad máxima de \_\_m/seg gradiente máximo de \_\_ mmhg tvi \_\_cm, **SIN/CON INSUFICIENCIA**

VALVULA TRICUSPIDEA. Con valvas con valvas dentro de la normalidad con velocidad de la onda e de \_\_cm/seg onda a de \_\_ cm/seg tvi \_\_cm, anillo mide \_\_ cm, **SIN/CON INSUFICIENCIA**

Ventrículo derecho:

Diámetro \_\_mm Área fracción \_\_% Área diastólica \_\_cm<sup>2</sup> área sistólica \_\_ml

Movilidad segmentaria \_\_\_\_\_ Función diastólica: \_\_\_\_\_

REPORTE DE ECOCARDIOGRAMA DOPPLER COLOR, STRAIN

DD DE MM DE AAAA HOSPITAL DE ESPECIALDADES UMAE IMSS PUEBLA

PACIENTE: \_\_\_\_\_

AFILIACION: \_\_\_\_\_

Aurícula derecha. Normal mide \_\_\_mm

Área izquierda normal mide \_\_\_mm X \_\_\_mm sin trombos

Septum interatrial normal

Septum interventricular normal pericardio normal

Strain longitudinal ventrículo izquierdo

4 cámaras	- %
2 cámaras	- %
3 cámaras	- %
GLOBAL	- %

Strain circunferencial ventrículo izquierdo

Eje corto base	- %
Eje corto Medio	- %
Eje corto apical	- %
Global	- %

	Rotación
Eje corto base	Sentido_____
Eje corto ápex	Sentido _____

ID. Estudio dentro de parámetros normales

DR JOSE ADALBERTO RAMIREZ HDEZ

CARDIOLOGO

8911487

## A.5. Consideraciones éticas


Esta investigación se considera: Riesgo mínimo

Las personas que colaboran en la investigación, según el código de Núremberg tendrán garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia, ya que se solicitó personalmente la participación consiente e informada de los derechohabientes invitados, formalizando la inclusión de estos últimos en el estudio, firmando la carta de consentimiento informado (Anexo 16.2) correspondiente, en el entendido de que podrán retirarse del estudio si sus intereses así lo convienen.

Además de mantener con los participantes un clima de respeto y cordialidad durante el desarrollo del estudio, se mantendrán en el anonimato la identidad de dichos participantes y se pondrán a la disposición de estos últimos los datos obtenidos.

El estudio cumple con las pautas de la declaración de Helsinki, además del Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités locales de Investigación de la BUAP e IMSS, los participantes que han aceptado firmar el consentimiento se les ha brindado la información acerca de los alcances del estudio y se ha explicado sobre la autorización para usar los datos obtenidos de la investigación podrán ser usados en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

A.6. Constancia de registro ante el comité de etica

  
**BUAP**

Oficio No SIEP / C.I. / 078/2019

Asunto: Constancia de Registro

D.C. ROBERTO BERRA ROMANI  
D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO  
D.C. CLAUDIA MENDÓZA PINTO  
LILIANA PÉREZ AQUINO

**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 **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

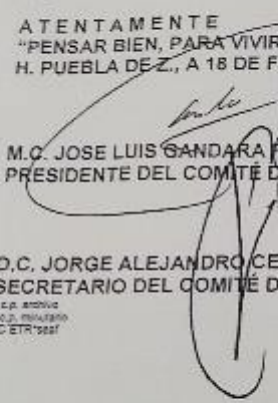
- > LILIANA PÉREZ AQUINO
- > D.C. ROBERTO BERRA ROMANI
- > D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO
- > D.C. CLAUDIA MENDÓZA PINTO


Titulado:  
**"DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON Y SIN DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO"**


Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 18 de febrero de 2019.  
Número de Libro: 2  
Número de Hoja: 92  
Número de Registro: 694  
Vigencia: Inicio 03 de diciembre de 2018 Termina 04 de diciembre de 2020

**ATENTAMENTE**  
**"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"**  
H. PUEBLA DE Z., A 18 DE FEBRERO DE 2019

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

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



c.p. archivo  
c.p. mauglio  
DC ETR/2019

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

## A.7. Dictamen de autorización del protocolo

21/2/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **2106** con número de registro **16 CI 21 114 025** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 003 2017082**.  
H GRAL ZONA NUM 5

FECHA **Jueves, 21 de febrero de 2019.**

**DR. MARIO GARCÍA CARRASCO**  
**PRESENTE**

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

**"Determinación de resistencia a insulina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con y sin disfunción contráctil del ventrículo izquierdo"**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro  
R-2019-2106-007

ATENTAMENTE

**DR. JULIO ROBERTO REYES LEYVA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2106

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## A.8 Definiciones operacionales y conceptuales

Variables del estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de escala
-----------------------	-----------------------	------------------------	--------------------	--------------------

Función contráctil	Se denomina a la fuerza de contractilidad descrita como la velocidad de acortamiento en las fibras musculares longitudinales, circulares y radiales del endocardio que puede condicionar en una disfunción complicándose con una insuficiencia cardiaca.	Se realizan curvas de velocidad de acortamiento en función del tiempo, que representa porcentajes segmentarios que dan como resultado un puntaje global para valorar la función contráctil.	Dicotómica	Función contráctil  Función contráctil normal longitudinal  Disfunción contráctil < -18%
--------------------	--	---	------------	--

Índice QUANTOSE IR	Índice que determina mediante un puntaje mayor resistencia a insulina y a puntajes menores sensibilidad a insulina	Diagnóstico a través de 3 metabolitos e insulina mediante una regresión lineal arroja el resultado en puntos	Cuantitativa discreta	Resistencia a insulina  1-120 puntos
--------------------	--	--	-----------------------	--

Variables clínicas de la población	Definición conceptual	Definición operacional	Escalas de medición	Unidades de escala
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Años cumplidos Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Cuantitativa discreta	Años
Dosis de tratamiento corticoesteroide	Dosis indicada al momento de la consulta	Dosis en miligramos actual que consume el paciente	Cuantitativa continua	Miligramos
Talla	Se define como la altura del individuo a lo largo de su vida	Estatura del individuo al momento de ser captado en la consulta	Cuantitativa continua	Metros
Peso	Se define como el peso del individuo a lo largo de su vida	Peso del individuo al momento de ser captado en la consulta	Cuantitativa continua	Centímetros
IMC	Índice que determina mediante la talla y el peso de un individuo un puntaje que determina el estado nutricional del paciente. Se calcula con la formula $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$	Puntaje del individuo al momento de ser captado en la consulta	Cuantitativa discreta	Puntos

Tensión arterial	Es la medición de la presión arterial en el brazo en cada latido del individuo tiene valores normales estandarizados	Presión arterial medida al momento de ser captado en la consulta	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio
Colesterol			Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
Tiempo de evolución de LES	El tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico comienzo del tratamiento específico para la enfermedad	Año en que se realizó el diagnóstico y comenzó el tratamiento de LES	Cuantitativa discreta	Años
Cloroquina	Dosis indicada al momento de la consulta	Si el paciente consume o no actualmente el fármaco	Dicotómica	Si No
Inmunosupresores	Dosis indicada al momento de la consulta	Si el paciente consume o no actualmente el fármaco	Dicotómica	Si No
MEX-SLEDAI	Índice que determina la presencia de signos o síntomas que orientan el estado de actividad en LES en población de Mexicana.	Indica si el paciente ha cursado con síntomas o signos de actividad de LES	Cuantitativa discreta	Puntaje >3 actividad de la enfermedad

SLICC	Índice que indica el daño a órganos debido a la enfermedad de LES	Indica si el paciente presenta una afectación permanente que compromete el desarrollo del complicaciones en LES	Cuantitativa discreta	Puntaje 0 a 18 puntos
-------	---	---	-----------------------	-----------------------

## A.9 Técnicas de laboratorio e imagen

### A. Ecocardiograma Strain 2D

Técnica tomada del consenso de cardiología de la sociedad japonesa de ecocardiografía  
(30)

Por ecocardiografía se tienen dos técnicas independientes que pueden usarse para medir:

- 1.- Rastreo bidimensional de VVI por segmentos para medir strain (velocidad de la deformación del miocardio)
- 2.- Doppler tisular para medir strain rate (deformación del miocardio)

La técnica de Strain describe la deformación del miocardio, es decir, la fracción cambio en la longitud de un segmento de miocardio. Strain no tiene unidad y generalmente se expresa como un porcentaje. La tensión (strain) pueden ser valores positivos o negativos, que reflejan alargamiento o acortamiento, respectivamente. En su manifestación unidimensional más simple, una cuerda de 10 cm estirada a 12 cm tendría un 20% de tensión positiva. La técnica de Strain debe estudiarse en el eje corto (apical, medio y basal) en ventrículo izquierdo, así como en un eje apical (2,3 y 4 cámaras) visualizar la válvula mitral y las cuerdas tendinosas para valorar en conjunto la función cardíaca. Es necesario obtener por lo menos 3 ciclos cardíacos consecutivos, lo ideal es que el análisis se realice fuera de línea, si se desea hacer una prueba de variabilidad en el observador y confirmar la confiabilidad.

Es importante valorar la VVI y el sentido del movimiento de las fibras. La segmentación de las porciones laterales y septales permite valorar la porción que pudiese encontrarse afectada. La mejor medición aportada por esta técnica sería el strain longitudinal global (16 segmentos), puesto que hace un promedio en las diferentes capturas de las ventanas cardíacas.

Se coloca al paciente en posición de semifowler lateral, se coloca el brazo izquierdo en flexión superior para explorar el tórax, se visualiza en modo B en la vista a 3 cámaras se miden los diámetros de las paredes de aurícula izquierda y aorta así como del ventrículo izquierdo, posteriormente se mide la onda en modo M para ver el diámetro sístole y diástole. Se utiliza el doppler para ver si existe un dato de insuficiencia o estenosis de la válvula mitral, tricúspide, o aortica. Se realiza el strain circunferencial y radial en 3 cortes basal, papilar y apical, y se obtiene un resultado global de las fibras. En la vista 4 cámaras se observa la movilidad juzgando visualmente el movimiento y utilizando la técnica de Simpson para medir el área del corazón izquierdo para calcular la fracción de eyección en sístole y diástole. Se mide la longitud de onda de las 3 válvulas el flujo de entrada de la mitral, el flujo de salida del ventrículo izquierdo de la aortica y el flujo de entrada a tricúspide y se valora si existe alteración al cierre o apertura de las válvulas. Se realiza el strain longitudinal del ventrículo haciendo un promedio de 2, 3, y 4 cámaras para observar si la contractilidad global se encuentra normal y se analizan los segmentos. Se realiza el doppler tisular de las 3 paredes lateral, septal e inferior para observar si existe una disfunción sistólica o diastólica en la deformación al contraerse el miocardio.

#### B. Índice QUANTOSE-IR

Los metabolitos serán analizados por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC/MS-MS). La extracción de la muestra se hará a través de precipitación directa de proteínas, utilizando plasma con EDTA, una solución de trabajo combinada de estándares internos y una mezcla de metanol y ácido fórmico. La mezcla deberá agitarse y centrifugarse, y una alícuota del sobrenadante será inyectada en un UPLC Waters Acquity Clase I acoplado a un Espectrómetro de masas Waters Xevo TQ-S (Waters Corporation, Milford, MA).

Los metabolitos se resolverán en una columna de fase reversa Waters Acquity BEH C18 de 50 × 2.1 mm y 1.7 µm, con un gradiente de fase móvil de ácido fórmico/ cloruro de amonio/ acetonitrilo/ metanol a una temperatura de columna de 40 °C y un flujo de 0.8 mL /min. La ionización de los metabolitos se alcanzará mediante electrospray en modo negativo (ESI-).

Posteriormente la aceleración de los iones por un campo eléctrico, la dispersión de los iones según su masa/carga y por último la detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica. La cuantificación de cada uno se hará de acuerdo a la respuesta entre el área del metabolito y de su respectivo estándar interno, mediante el método de mínimos cuadrados y regresión lineal.