



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

11227

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
"DR ANTONIO FRAGA MOURET"

"MEJORIA DEL SINDROME METABOLICO CON  
ROSIGLITAZONA Y METFORMINA EN PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA RODRIGUEZ ROMERO

ASESORA:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA



MÉXICO, D.F.

2005

m347998



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

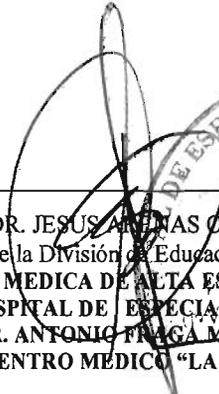


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

  
DR. JESUS ANTONIO OSUNA  
Jefe de la División de Educación Médica  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

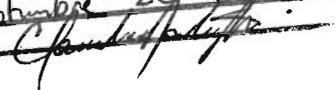


  
DR. RAUL ARIZA ANDRACA  
Profesor Titular del curso de Postgrado

  
AUTORIZACIÓN  
POSTGRADO  
MÉDICA

  
DRA. CLAUDIA RODRIGUEZ ROMERO  
Residente 4to año de Medicina Interna

Número definitivo del protocolo  
2005-3501-005

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Claudia Rodríguez Romero  
FECHA: Septiembre 29 2005  
FIRMA: 



---

Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Asesor Metodológico  
Jefe del Departamento de Medicina Interna.



---

Dr. Luis Javier Jara Quezada  
División de Investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por haberme permitido lograr este sueño.

A mi familia, en especial a mi mamá por su incansable apoyo y a mi hermana María Esther por toda su ayuda, siempre.

A mis amigos que me ayudaron a realizar este trabajo,

A todos mis profesores,

**GRACIAS**

## INDICE

I. RESUMEN.....	- 5 -
II. ABSTRACT.....	- 6 -
III. INTRODUCCION.....	- 7 -
IV. MATERIAL Y METODO.....	- 12 -
V. RESULTADOS.....	- 15 -
VI. DISCUSION.....	- 29 -
VII. CONCLUSIONES.....	- 32 -
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	- 33 -

# MEJORIA DEL SINDROME METABOLICO CON ROSIGLITAZONA Y METFORMINA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto de rosiglitazona y metformina en pacientes con LES y SM.

**Diseño:** Prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

**Pacientes y Método:** En un periodo de 3 meses con los criterios de inclusión: Diagnóstico de LES de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología, diagnóstico de Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS, sin requerimiento de pulsos con metilprednisolona, sin tratamiento previo con rosiglitazona y metformina en los últimos tres meses, tratamiento previo con sulfonilureas y/o insulina, descontrol de la glucemia en el último mes. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal y hepática. En todos los pacientes se midió, talla, peso, cintura, cadera, Índice de Masa Corporal (IMC), Tensión Arterial; se determinó glucosa e insulina en ayuno, resistencia a la insulina mediante Análisis de Modelo Homeostático (HOMA), hemoglobina glucosilada, Colesterol (HDL, LDL), Biometría Hemática Completa, Química Sanguínea, Pruebas de Función Hepática, Depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 hrs, basal y después de tres meses de tratamiento. Se les administró rosiglitazona 4 mg cada 12 horas mas metformina 850 mg cada 12 horas, estroideos a dosis entre 15 y 30 mg al día.

**Resultados:** Se estudiaron 10 casos 8 mujeres y 2 hombres, con edad promedio de  $35 \pm 7$  años, evolución de la enfermedad de  $7 \pm 5$  años. Se demostró disminución de peso, glucemia, resistencia a la insulina, colesterol y triglicéridos; mejoría del IMC, reducción de cintura y cadera, control de T.A con una  $P < 0.001$  estadísticamente significativo.

**Conclusiones:** La rosiglitazona y la metformina mejoran la resistencia a la insulina en pacientes con LES y SM, por lo que debe considerarse su administración.

**Palabras clave:** Síndrome Metabólico, Resistencia a la Insulina, Lupus Eritematoso Sistémico, Metformina, Rosiglitazona.

# **METABOLIC SYNDROME IMPROVEMENT WITH ROSIGLITAZONE AND METFORMIN IN PATIENTS WITH SYSTEMIC ERYTHEMATOSUS LUPUS**

## **II. ABSTRACT**

**Objective:** To determine the rosiglitazone and metformin effects in patients with LES and MS.

**Design:** Prospective, longitudinal, descriptive and observational.

**Patients and Method:** Within a period of 3 months with the inclusion criteria: LES Diagnostic according to the American Rheumatology College criteria, Metabolic Syndrome Diagnostic according to WHO criteria, without pulses requirements with methylprednisolona, with no previous treatment with rosiglitazone and metformin in the previous three months,

Former treatment with sulfonilureas and/or insulin, glucemic values out of control in the late month. Patients with kidney and/or hepatic failure were left out of this study. All patients, were measured for waist, hip also weight, BMI, and Blood Pressure was obtained; glucose and insulin were determined in fasting period, resistance to insulin by Homeostatic Model Analysis (HOMA), glycosidase hemoglobin, Cholesterol (HDL, LDL), Complete Blood Biometry, Blood Chemist, Hepatic function tests, Urine analysis showed Creatinine clearance and albuminuria in a 24 hrs urine sample, basal and after three months of treatment.

Patients were dosed with Rosiglitazone 4mg every 12 hrs and Metformin 850mg every 12 hrs, steroids one dose 15-20 mg per day.

**Results:** Ten cases were sampled consisting of 8 women and 2 men,  $35 \pm 7$  average age,  $7 \pm 5$  years of illness evolution. Reduction in weight, glucemia ranges, resistance to insulin, cholesterol and triglycerides was demonstrated; improvements of the BMI, waist and hip reduction, T.A. control; all of them with a  $p < 0.001$  of statistic significance significance statistics.

**Conclusions:** Rosiglitazone and Metformin improve the insuline resistance in patients with LES and MS, its administration must be considered.

Key words: Metabolic Syndrome, Insuline resistance, Systemic Lupus Erythematosus, Metformin, Roziglitazone.

### III. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta principalmente a mujeres jóvenes, quienes al estar libres de enfermedad usualmente no tienen aterosclerosis; su tratamiento se ha mejorado, y la supervivencia a largo plazo se ha incrementado; esto ha traído como consecuencia un incremento en la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes debido a enfermedades cardiovasculares (1). Las razones no se han explicado del todo, pero se considera que la enfermedad inflamatoria crónica por sí misma y los medicamentos utilizados como los corticosteroides se asocian de una manera importante a la aterosclerosis acelerada (1). La posibilidad de que la inflamación asociada al LES pueda promover aterosclerosis es de particular interés, ya que la patogénesis de la aterosclerosis se piensa que es, en parte, mediada por la inflamación (1,2). Otro de los efectos adversos del tratamiento del LES es la resistencia a la insulina, que se refiere a una respuesta biológica disminuida de los tejidos periféricos a una concentración específica de insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia compensatoria (2). Esta hiperinsulinemia adaptativa o secundaria debe ser diferenciada de la hipersecreción primaria por parte de las células beta pancreáticas. Actualmente el término resistencia a la insulina se aplica a un amplio rango de condiciones, donde la tolerancia a la glucosa puede ser normal, anormal o francamente en rangos diabéticos (2). La prevalencia de pacientes con LES que presentan Diabetes Mellitus (DM) secundaria es de aproximadamente 7%, agregándose así otro factor más de riesgo para aterosclerosis; por lo que el buen control de la DM es primordial (3,6).

De acuerdo a los criterios de la OMS, el Síndrome Metabólico (SM) se compone de las siguientes características clínicas, antropométricas y bioquímicas: hipertensión arterial (presión sistólica > o igual a 160 mmHg; presión diastólica > o igual a 90mmHg o bien si tiene tratamiento antihipertensivo); dislipidemia: Triglicéridos > o igual a 150 mg/dl; colesterol HDL: hombres < de 35mg/dl; mujeres < de 39mg/dl; obesidad: índice de masa corporal > o igual a 30

kg/m<sup>2</sup>, relación cintura-cadera: hombres > o igual 0.90; mujeres > o igual a 0.85; microalbuminuria: > 20 mg/min, y trastornos de la homeostasia de la glucosa tales como: glucemia en ayuno alterada (GAA): 111 a 125mg/dl; diabetes mellitus (American Diabetes Association): glucosa en ayuno > o igual a 126mg/dl. En la curva de tolerancia a la glucosa: intolerancia a la glucosa (ITG): glucemia entre 140 y 199mg/dl a las dos horas; diabetes mellitus se diagnostica cuando la glucemia es igual o mayor a 200mg/dl en cualquier toma.

El diagnóstico se hace con glucemia anormal de ayuno, intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina más otros dos componentes de los anotados (2).

Síndrome metabólico y LES.

En el LES se ha definido un patrón de mortalidad bimodal descrita por Urowitz (4). Esta mortalidad tipo bimodal se caracteriza porque en forma inicial son las infecciones y la actividad de la enfermedad las principales causas de muerte, y en forma tardía (más de 5 años), la mortalidad se debe a complicaciones cardiovasculares como cardiopatía isquémica e infarto del miocardio (4). En estos pacientes se ha observado una aterogénesis acelerada como consecuencia del uso crónico de esteroides y otros medicamentos como la ciclofosfamida, que conduce a insuficiencia gonadal prematura, entre otras complicaciones. Síndrome metabólico y LES.

En el LES se ha definido un patrón de mortalidad bimodal descrita por Urowitz (4). Esta mortalidad tipo bimodal se caracteriza porque en forma inicial son las infecciones y la actividad de la enfermedad las principales causas de muerte, y en forma tardía (más de 5 años), la mortalidad se debe a complicaciones cardiovasculares como cardiopatía isquémica e infarto del miocardio (4). En estos pacientes se ha observado una aterogénesis acelerada como consecuencia del uso crónico de esteroides y otros medicamentos como la ciclofosfamida, que

conduce a insuficiencia gonadal prematura, entre otras complicaciones. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular mayores se encuentra la DM, la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), obesidad, tabaquismo, dislipidemia y factores de riesgo cardiovascular menores como fosfolípidos, sedentarismo, proteinuria, lipoproteinuria entre otros. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales no explican el riesgo coronario elevado que conduce a cardiopatía isquémica, por lo que es importante identificar a estas mujeres con dichos factores de riesgo para cardiopatía isquémica y SM, y determinar en ellos la presencia de RI en forma temprana para poder dar un tratamiento oportuno. Por lo tanto, en LES además de los factores tradicionales, existen factores inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anti-LDL).

El infarto agudo al miocardio y los eventos cerebrovasculares así como la aterosclerosis subclínica son complicaciones graves de los pacientes con LES (7,8). La etiología y patogénesis de la aterosclerosis en lupus son multifactoriales (9). En los pacientes con LES se han identificado concentraciones anormales de las lipoproteínas tanto en niños como en adultos. En un estudio reciente en niños con LES se demostraron niveles elevados de insulina plasmática e incremento de la LDL oxidada en comparación con controles sanos y esas anomalías pueden contribuir a la aterosclerosis acelerada en los pacientes con LES (10).

Se ha estudiado poco la asociación de LES y Resistencia a la Insulina (RI). En estudios recientes se ha demostrado asociación de RI y aterosclerosis carotídea en sujetos con glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa normales (11).

En pacientes con LES se ha demostrado elevación de la insulina, siendo los factores contribuyentes la dieta con ácidos grasos poliinsaturados y los medicamentos como los glucocorticoides que inducen RI (10, 12).

Existen varias explicaciones para la elevación de la insulina en ayuno en los pacientes con LES, como los anticuerpos antiinsulina, inflamación crónica y citocinas, que se encuentran elevados en los pacientes con RI (13,14).

La metformina, de la familia de las biguanidas, y las tiazolidinedionas entre las cuales se encuentran la rosiglitazona y la pioglitazona. La metformina está en uso desde hace varias décadas, no se conoce su mecanismo de acción, sin embargo se identifica su efecto como moderador de la producción hepática de glucosa al disminuir la gluconeogénesis y la glucogenólisis así como una acción más pequeña en la utilización periférica de la glucosa. Desciende la glucosa de ayuno entre 40 y 80%. Disminuye en 10-20% los niveles de triglicéridos por acción en la síntesis hepática de lipoproteínas VLDL y en proporción menor 5-10% al colesterol circulante total, aumentan la fibrinólisis, disminuye al inhibidor 1 del activador del plasminógeno, al factor de Von Willebrand y a la agregabilidad plaquetaria. En algunos trabajos se menciona además un efecto favorable sobre la hipertensión arterial (3,5). No ocasiona ganancia de peso. Pueden indicarse en obesos y en individuos con peso normal. Analizando el subgrupo del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) con tratamiento de metformina se encontró una disminución de cualquier complicación en 32% ( $p=0.002$ ), de la mortalidad por diabetes en 42% ( $p=0.017$ ), y del infarto del miocardio en 39% ( $p=0.01$ ). Algunas personas no lo toleran por sus efectos gastrointestinales y también al paso de los años, disminuye su efecto siendo necesario asociarlo para mantener el buen control(5). Las tiazolidinedionas, por otro lado, se estudiaban anteriormente como antioxidantes. Se identifican como sensibilizadores a la acción de la insulina con efecto particular a nivel de tejidos adiposo y muscular. Mejoran los niveles de glucosa entre 40 y 60mg%. Aumentan los valores de colesterol HDL sin registrar efecto significativo sobre los triglicéridos. Pueden mejorar la hipertensión arterial. Los mejores resultados se obtienen en las personas con hiperglucemias leves o moderadas (menores de 200 mg/dl) o bien asociadas con otros hipoglucemiantes

incluso la insulina ya que disminuye la dosis necesaria. Se les señala en especial por el efecto benéfico en la resistencia a la insulina y en las complicaciones macrovasculares. Entre las acciones indeseables se menciona aumento leve de peso, edemas también leves y la conveniencia de vigilar función hepática por los efectos negativos de la troglitazona, una glitazona de empleo previo y que se ha retirado del mercado. (2,4)

#### **IV. MATERIAL Y METODO**

Diseño: Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional.

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en el Departamento de Medicina Interna, 7º piso incluyendo pacientes de Consulta Externa y hospitalización, en un período de 3 meses, con los siguientes criterios de inclusión: 1) Diagnóstico de LES de acuerdo a criterios del Colegio Americano de Reumatología más diagnóstico de Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS, 2) Pacientes con LES activo o inactivo pero que no requirieran pulsos con metilprednisolona, 3) Pacientes sin tratamiento previo con rosiglitazona y metformina, 4) Tratamiento previo con sulfonilureas y/o insulina, 6) descontrol de glucemia en el último mes y necesidad de ajustar el tratamiento. Criterio de no inclusión: embarazo. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal y hepática. Los pacientes firmaron consentimiento informado. Se les midió talla, peso, cintura, cadera, Índice de Masa Corporal (IMC), se tomaron signos vitales, además se les determinó glucosa e insulina en ayuno, resistencia a la insulina mediante Análisis de Modelo Homeostático (HOMA), hemoglobina glucosilada, Colesterol HDL, LDL, Biometría Hemática Completa (BHC), Química Sanguínea (QS), Pruebas de Función Hepática (PFH), depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 hrs, todo esto como parámetros basales y posterior a tres meses de tratamiento que consistió en administración de rosiglitazona 4 mg cada 12 horas más metformina 850 mg cada 12 horas, además de su tratamiento con esteroides a dosis entre 15 y 30 mg/día, no se realizaron modificaciones en las dosis de antihipertensivos en ninguno de los 5 pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica.

#### **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Variable Independiente: Rosiglitazona y Metformina

Variable Dependiente: Resistencia a la Insulina

Definición conceptual de rosiglitazona. Es un hipoglucemiante de la familia de las Tiazolidinedionas. Se identifican como sensibilizadores a la acción de la insulina con efecto en particular a nivel de tejidos adiposo y muscular.

Definición Conceptual de Metformina. Es un hipoglucemiante oral y su efecto se identifica como moderador de la producción hepática de glucosa al disminuir la gluconeogénesis y la glucogenólisis así como una acción más pequeña en la utilización periférica de la glucosa.

Definición Operacional: La rosiglitazona se administró a dosis de 4 mg vía oral cada 12 hr. La metformina se administró a dosis de 850 mg vía oral cada 12 horas.

Definición conceptual de Resistencia a la Insulina: Se define como la disminución de la respuesta biológica de los tejidos blanco, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, a los efectos biológicos de la hormona.

Definición operacional de Resistencia a la Insulina: Se definió de acuerdo al índice de HOMA, que se obtiene con la siguiente fórmula:  $\text{HOMA IR} = \frac{\text{insulina en ayuno (en mU por ml)} \times \text{glucemia en ayuno (en mg/dl)}}{18}$ , dividiendo éste último resultado entre 22.5

Definición de Síndrome Metabólico: El Síndrome Metabólico se compone de las siguientes características clínicas, antropométricas y bioquímicas: hipertensión arterial (presión sistólica > o igual a 160 mmHg; presión diastólica > o igual a 90mmHg o bien si tiene tratamiento antihipertensivo); dislipidemia: Tríglicéridos > o igual a 150mg/dl; colesterol HDL: hombres < de 35mg/dl; mujeres < de 39mg/dl; obesidad: índice de masa corporal > o igual a 30kg/m<sup>2</sup>, relación cintura-cadera: hombres > o igual 0.90; mujeres > o igual a 0.85; microalbuminuria: > 20 mg/min, y trastornos de la homeostasia de la glucosa tales como: glucemia en ayuno alterada (GAA): 111 a 125mg/dl; diabetes mellitus (American Diabetes Association): glucosa en ayuno > o igual a 126mg/dl. En la curva de tolerancia a la glucosa: intolerancia a la glucosa (ITG):

glucemia entre 140 y 199mg/dl a las dos horas; diabetes mellitus se diagnostica cuando la glucemia es igual o mayor a 200mg/dl en cualquier toma, según la OMS. Desde el punto de vista clínico también se describe obesidad androide, dislipoproteinemia (triada lipídica), gota, aterosclerosis prematura, androgenismo, osteoporosis, hipercoagulabilidad, hígado graso, defectos en la fibrinólisis y apnea del sueño.

Análisis Estadístico: Se realizaron medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango). Prueba de Wilcoxon para comparación de mediana cuando la distribución de los valores de las variables tienen distribución no normal o prueba de T de student para comparación de medias cuando hay distribución normal. Paquete estadístico utilizado SPSS versión 12 para Widows.

## V. RESULTADOS

Se estudiaron a 10 pacientes (8 mujeres y 2 hombres), con rango de edad entre 20 a 63 años. La duración de LES en promedio fue de 10 años y de la DM fue de 5.6, con un rango de 1 a 12 años para LES y de 2 a 8 años para DM. La HAS se encontró en 6 de los 10 pacientes (60%) con duración promedio de la enfermedad de 3.6 años. El tratamiento de los pacientes con HAS fue a base de captopril a dosis de 75 mg/día divididos en 3 tomas y en un paciente con Nifedipino a dosis de 10mg cada 12 hrs, ninguno de estos medicamentos se modificaron en el transcurso de los 3 meses. Previo al estudio los pacientes estaban en tratamiento con hipoglucemiante tipo sulfonilureas (Glibenclamida) a dosis promedio de 25mg y en 4 casos estaban en tratamiento con NPH a dosis promedio de 25mg/día. Todos los pacientes estaban en tratamiento con dosis igual o menor a 15mg de prednisona al día. Cinco de los pacientes (50%) se encontraban en tratamiento inmunosupresor con Azatioprina a dosis de 100 mg/día.

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con lupus eritematosos sistémico y síndrome metabólico

<b>Variable</b>	<b>Media</b>
Genero F/M	8/2
Edad $x \pm DS$ ( años)	47 $\pm$ 20
Duración de LES (años)	10 $\pm$ 5
Duración DM (años)	5.6 $\pm$ 4
Duración HAS (años)	3.6
Prednisona 25 mg/día $X \pm DS$	10 $\pm$ 3
Captopril 75 mg/día	6
Nifedipina 10 mg/día	1
Azatioprina 100 mg/día	5
SLEDAI	= 0 <1
Criterios SM (ATP III) >3 criterios	10
Insulina NPH	4

LES: Lupus eritematoso sistémico, DM: Diabetes mellitus; HAS Hipertensión arterial sistémica, SLEDAI: Índice de actividad de Lupus Eritematoso sistémico.

A los pacientes se les valoró el índice de actividad de LES de acuerdo al cuestionario de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) encontrando a los pacientes con puntuación menor de 3. El 100% de los pacientes contaban con más de 3 criterios de la ATP III para diagnóstico de Síndrome Metabólico (tabla 1).

En la tabla 2 se muestran los parámetros clínicos de SM dentro de los cuales se valoró obesidad abdominal midiendo cintura y cadera, además de presión arterial sistólica y diastólica, valorando también el peso y el IMC.

**Tabla 2. Resultados de parámetros clínicos de síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico**

Peso basal	68.335±4.87	0.001
Peso final	66.86±4.69	0.001
IMC Basal	27.61±2.56	0.001
IMC final	27.05±2.40	0.001
Cadera basal	110.1±7.87	0.001
Cadera final	108.4±7.82	0.001
Cintura basal	100±8.08	0.001
Cintura final	97.7±7.51	0.001
TAS basal	144.5±18.33	0.001
TAS final	132±7.82	0.001
TAD basal	91.2±12.83	0.001
TAD final	85.7.82±7.8	0.001
IMC: Índice de masa corporal TAS: Presión arterial sistémica TAD: Presión arterial diastólica		

Los resultados obtenidos fueron peso inicial versus final:  $68.3 \pm 4.8$  vs  $66.8 \pm 4.6$   $p < 0.001$  (fig 1); cintura:  $100 \pm 8.08$  cm previo al tratamiento y  $97.7 \pm 7.5$  cm  $p < 0.001$  posterior al mismo (fig 2), con  $p < 0.001$ , los resultados de medición de la cadera basal  $110.1 \pm 7.87$  y a los tres meses fue de  $108.4 \pm 7.8$   $p < 0.001$  (fig. 3),

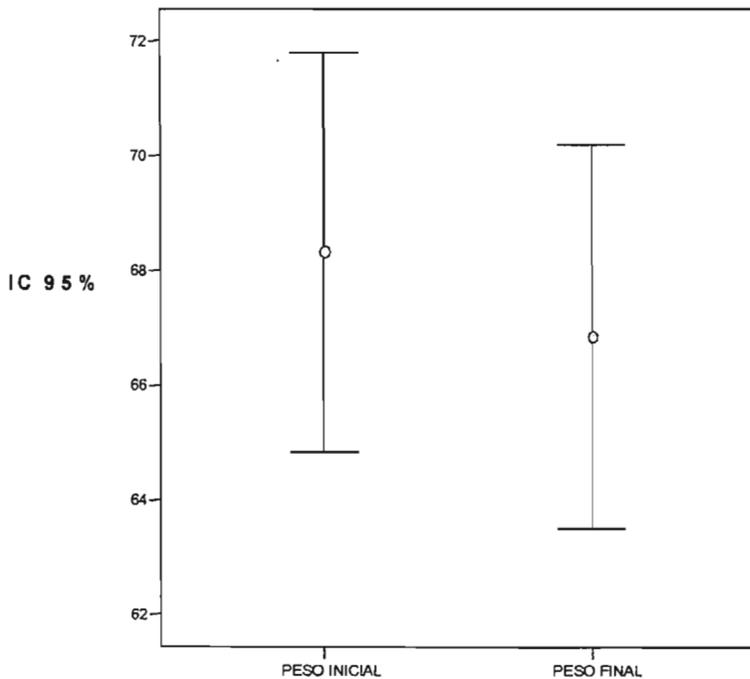


Fig. 1. Comparación del peso corporal antes y después del tratamiento con metformina y rosiglitazona en donde se observa disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ )

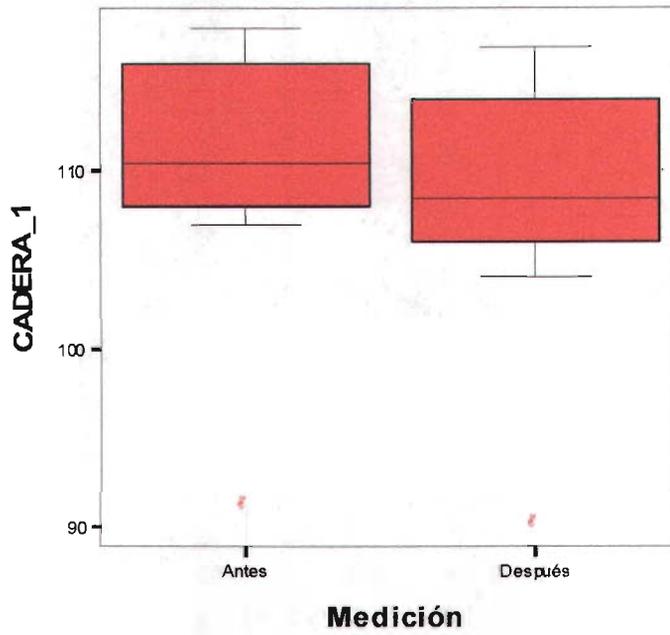


Fig. 2. Reducción estadísticamente significativa de la medición de cadera previo y posterior al tratamiento  $p < 0.001$

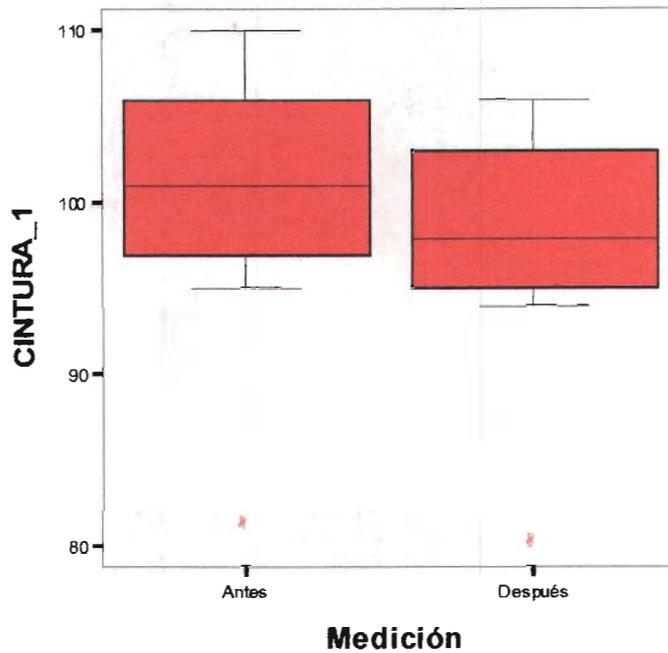


FIG.3. Reducción de la cintura posterior al tratamiento  $p < 0.001$

Como medida para valorar el exceso de tejido adiposo se realizaron mediciones del IMC encontrando valores basales de  $27.61 \pm 2.56 \text{ kg/m}^2$  y finales de  $27.05 \pm 2.40$ , siendo estos resultados estadísticamente significativos con  $p < 0.001$  a pesar de haberse mantenido en grado I de obesidad aún después del tratamiento (fig. 4)

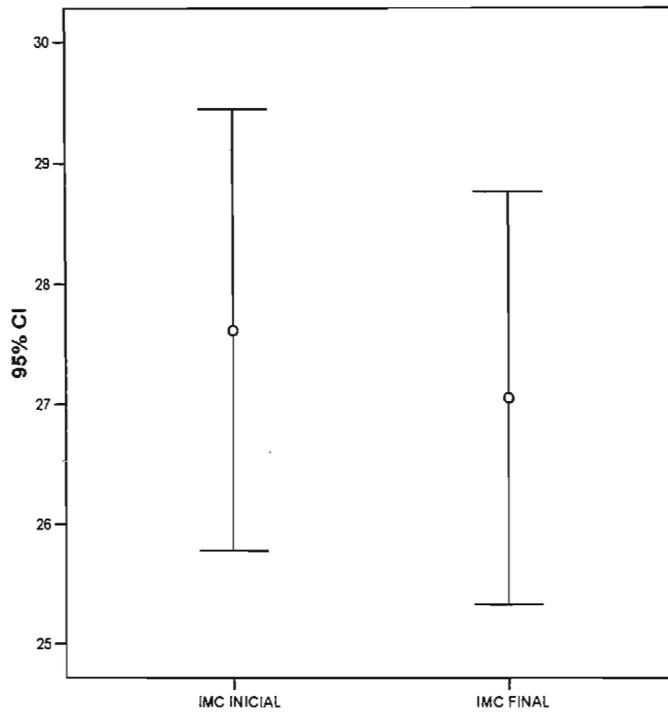


Fig. 4. Comparación de IMC previo y posterior al tratamiento con resultado estadísticamente significativo  $p < 0.001$

Las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica presentaron disminución estadísticamente significativa manteniendo sin cambios las dosis establecidas de antihipertensivos. TA diastólica basal  $91 \pm 12.8$  mmHg vs  $85 \pm 7.8$  final y TA sistólica de  $144.5 \pm 18.33$  basal y  $132 \pm 7.82$  a los 3 meses del tratamiento (fig. 5), ambos resultados con  $p < 0.001$

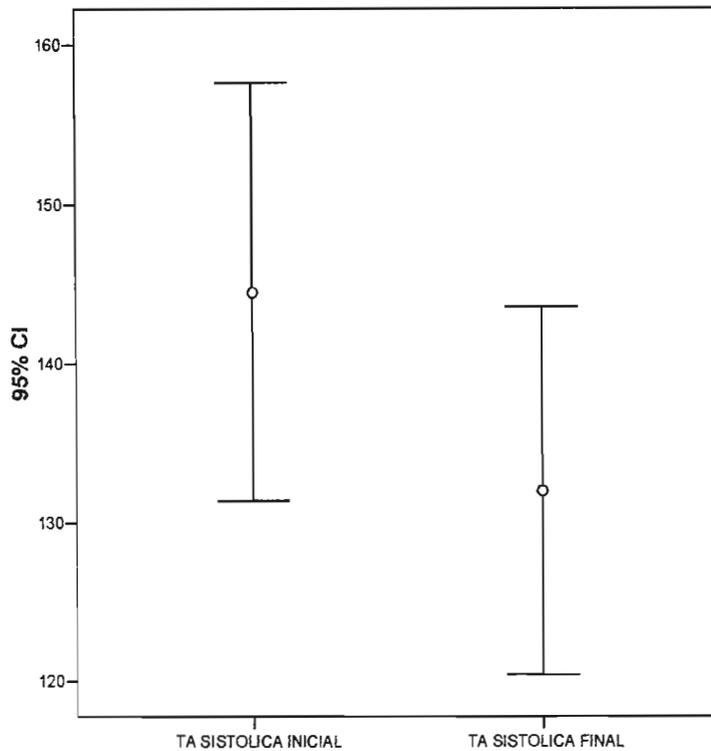


Fig. 5. Disminución de la presión arterial sistólica posterior a tratamiento con rosiglitazona y metformina.

En la tabla número 3 se muestran los parámetros bioquímicos de pacientes con LES y SM, valorando la glucemia, insulina, hemoglobina glucosilada (HB 1 Ac), colesterol, triglicéridos y resistencia a la insulina mediante HOMA.

Tabla 3. Resultados de parámetros bioquímicos de Síndrome metabólico en pacientes con Lupus eritematoso sistémico

PARAMETRO	RESULTADO	P
Glucosa basal	218.4±41.99	0.001
Glucosa final	147.4±28.34	0.001
Insulina basal	52.5±15.33	0.001
Insulina final	42.7±13.02	0.001
HB 1 Ac basal	8.01±0.42	0.001
HB 1 Ac final	7.46±0.50	0.001
Colesterol Basal	233.3±18.08	0.001
Colesterol final	201±24.29	0.001
HOMA basal	23.2	0.001
HOMA final	14.72	0.001
Triglicéridos basal	192.5±23.68	0.001
Triglicéridos final	144.1±22.59	0.001

Dentro de los parámetros bioquímicos valorados se observa un importante decremento en las cifras de glucosa séricas con los resultados siguientes: glucosa previa 218±41 mg/dl vs glucemia postratamiento 147±28 mg/dl  $p < 0.001$  (fig. 6). En cuanto a la insulina previa y posterior a dosis de metformina y rosiglitazona 52.5±15 vs 42±13,  $p < 0.001$  (fig 7); utilizando ambos valores para determinar el índice de HOMA. La hemoglobina glucosilada (HB 1Ac) determinada de igual manera con mejoría estadísticamente significativa 8.01±0.42 vs 7.84±0.50  $p < 0.001$  (fig 8).

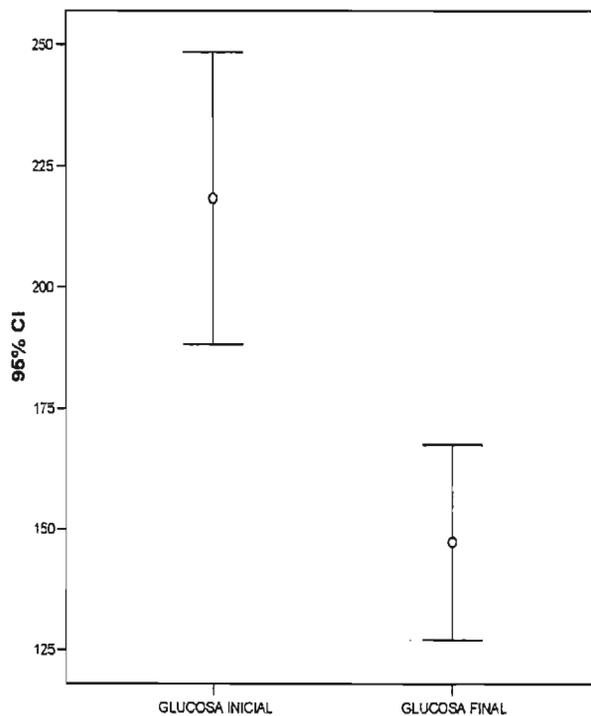


Fig. 6. Reducción significativa de glucemia basal y posterior a 3 meses de tratamiento con rosiglitazona y metformina.

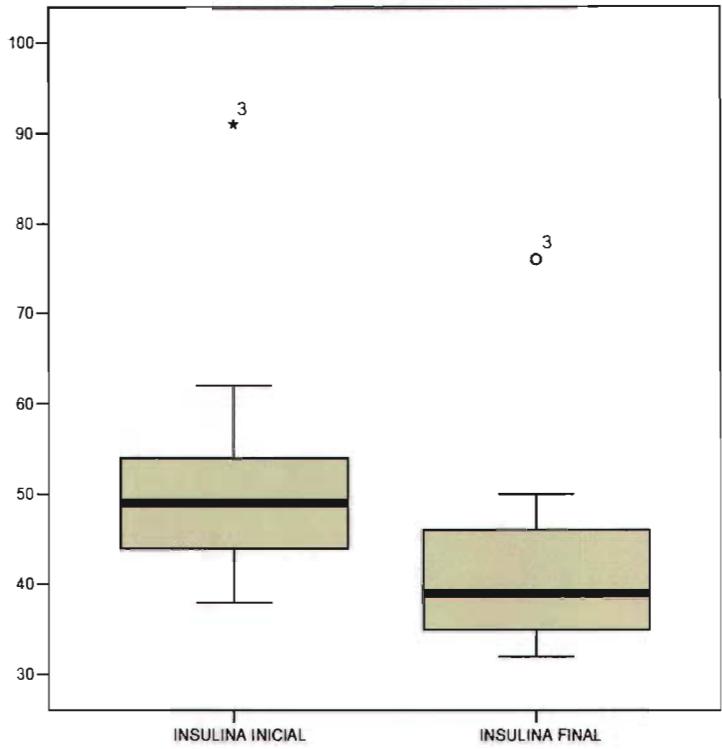


Fig. 7. Comparación de insulina basal y a los 3 meses de tratamiento, observando disminución estadísticamente significativa  $p < 0.001$

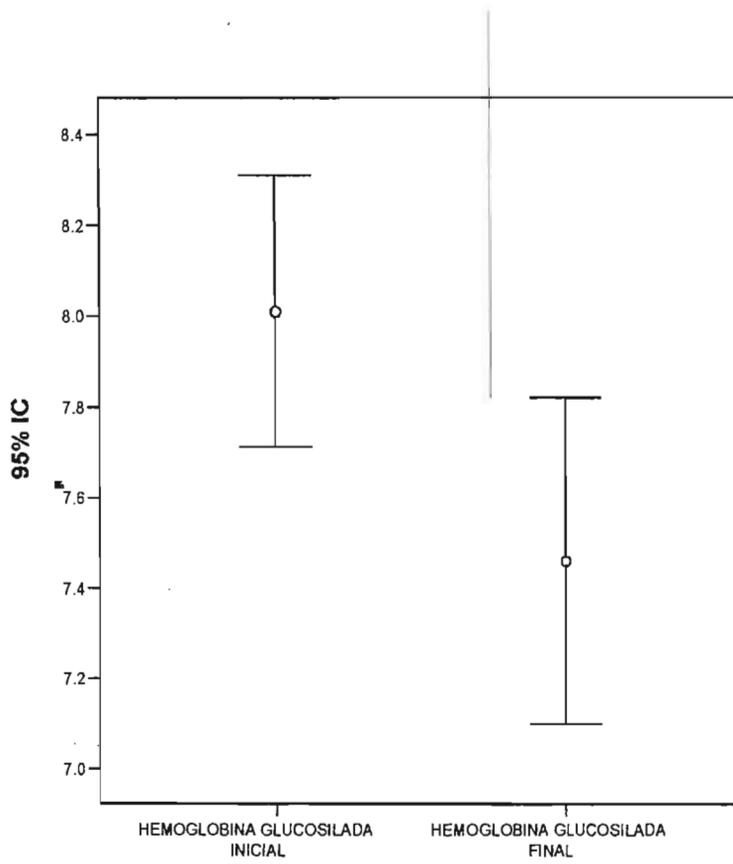


Fig. 8 Hemoglobina glucosilada con disminución posterior al tratamiento con metformina y rosiglitazona, estadísticamente significativa  $p < 0.001$

Dentro de otros parámetros evaluados que se incluyen en los criterios de SM se encuentran los triglicéridos y el colesterol, encontrando los siguientes resultados: Colesterol total:  $233 \pm 18$  mg/dl vs  $201 \pm 24$  mg/dl,  $p < 0.001$ , (fi. 9) Triglicéridos:  $192 \pm 23$  mg/dl vs  $144 \pm 22$  mg/dl  $p < 0.001$  (fi. 10).

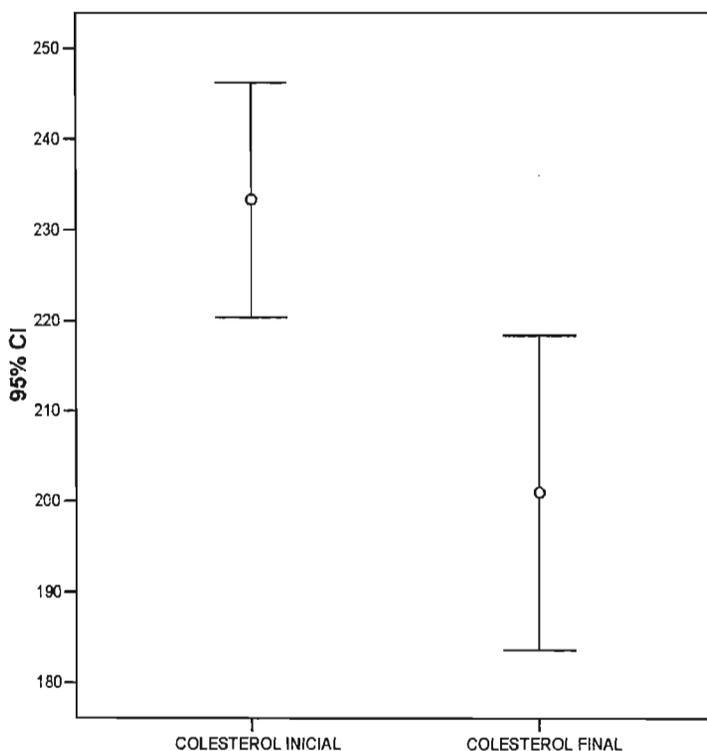


Fig. 9. Reducción estadísticamente significativa de colesterol sérico posterior a 3 meses de tratamiento con rosiglitazona y metformina,  $p < 0.001$

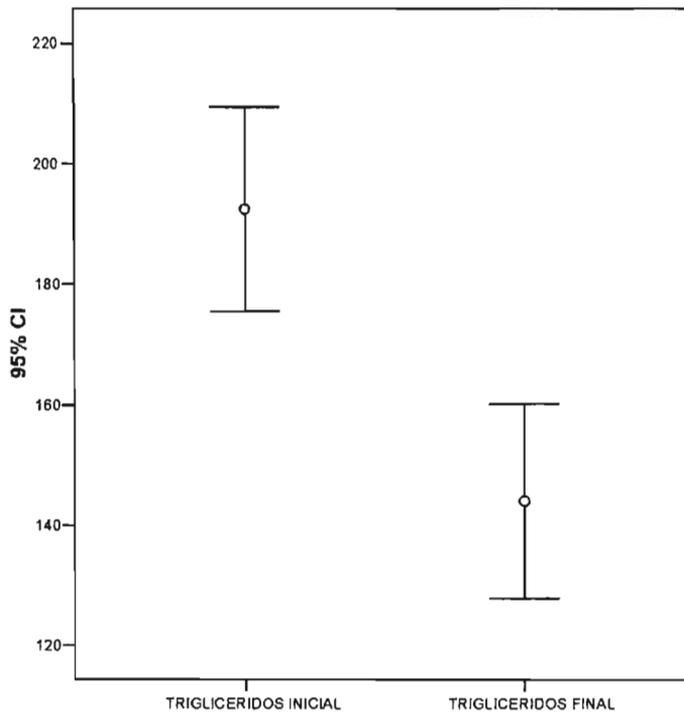


Fig.10. Resultados comparativos de triglicéridos previo y postratamiento con resultados estadísticamente significativos  $p < 0.001$

La resistencia a la insulina se valoró mediante el análisis del modelo homeostático HOMA, inicial de 23.2 y final de 14.72, con resultado estadísticamente significativo  $p < 0.001$  (fig. 11)

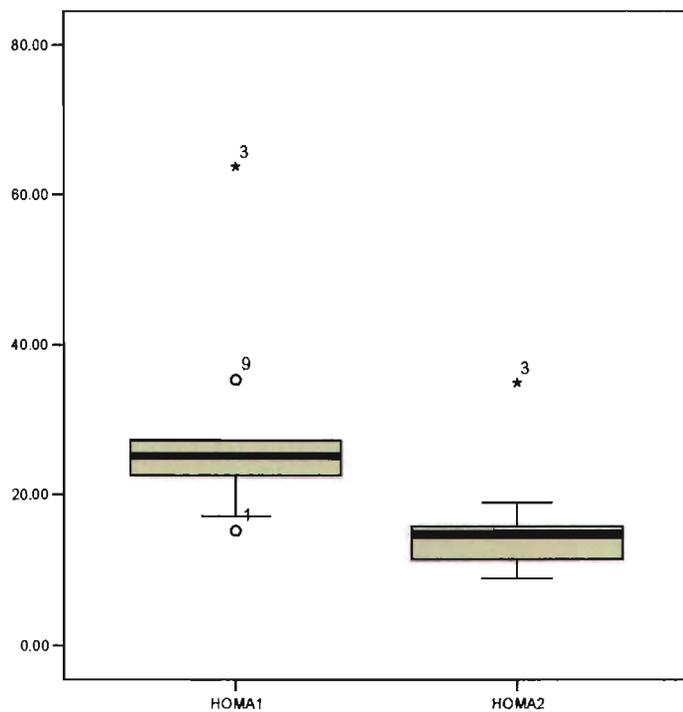


Fig. 11. Comparación de resultados de HOMA previo y posterior a tratamiento con metformina y rosiglitazona por 3 meses, estadísticamente significativo  $p < 0.001$

## VI. DISCUSION

El LES es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que afecta principalmente a las mujeres con una relación mujer:hombre hasta 8:1. Se ha demostrado que estos pacientes fallecen en forma temprana por actividad de la enfermedad o por infecciones y en forma tardía por complicaciones como la cardiopatía isquémica, Se ha demostrado que en los pacientes con LES la enfermedad *per sé* es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis y que estos pacientes tienen hasta 50% más de probabilidades de padecer infarto al miocardio (15), además de que existen otros factores de riesgo como el uso crónico de esteroides, la menopausia precoz (por uso de ciclofosfamida que conlleva a insuficiencia gonadal con pérdida del efecto protector antes de la menopausia) y otros factores. La DM se ha demostrado en la serie de John Hopkins hasta en un 7% en los pacientes con LES (DRA. PETRI 16). Todos nuestros pacientes tenían criterios para DM desencadenada por el uso de esteroides con tiempo promedio de 10 años. En los últimos meses bajo tx con dosis altas de GBC (dosis máxima) además de uso de insulina (en 4 pacientes) a pesar de lo cual no hubo respuesta adecuada para el control glucémico. Además se demostró hiperinulinemia lo que nos habla de que los pacientes cursan con disminución de la acción de la insulina por los tejidos, lo que se traduce como una reducción a la sensibilidad a la insulina, considerando a la resistencia a la insulina (RI) como el factor fisiopatogénico que vincula a todos los componentes del síndrome metabólico. En nuestros pacientes se demostró mediante el análisis Homeostático HOMA una disminución estadísticamente significativa de la RI debido al efecto de metformina y rosiglitazona administrados. Se sabe que la rosiglitazona es un fármaco que aumenta la sensibilización a la acción de la insulina con efecto en particular a nivel de tejidos adiposo y muscular, actúan como transcritores de DNA a través de receptores nucleares los PPAR gamma (peroxisoma proliferator activity receptor), abundantes en el adipocito en menor número en las células musculares y que en conjunto con otros factores dan lugar a la expresión genética de varias enzimas que influyen en la diferenciación del adiposo y en el metabolismo de

la glucosa y de los lípidos. Mejoran los niveles de glucosa en 40-60%, lo que en nuestro estudio corresponde a una disminución de 67%. En relación a la metformina actúa sobre la producción hepática de glucosa disminuyendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis más como una acción más pequeña en la utilización periférica de la glucosa, también desciende la glucosa de ayuno entre 40 y 80%. Se ha demostrado también una disminución en 10-20% de los triglicéridos en la síntesis hepática de lipoproteínas VLDL y en proporción menor (5-10%) del colesterol circulante total, estos efectos observados en nuestro estudio ya que los pacientes presentaron disminución de 14% en cuanto a los niveles de colesterol sérico, encontrando una disminución aún mayor al 10% demostrado en otros estudios (17) y aún a pesar de que se ha demostrado que la rosiglitazona aumenta los valores de colesterol LDL, sin registrar efecto significativo sobre los triglicéridos, sí demostrando aumento en valores de colesterol HDL. Su efecto directo sobre la glucemia e disminuirla entre 40-80%, en nuestro estudio observamos un descenso estadísticamente significativo ya que se dieron 2 medicamentos que como se ha mencionado mejoran la sensibilidad a la insulina, ocasionando una significativa disminución de niveles séricos de glucosa (18).

En cuanto a la Hipertensión arterial sistémica, en el estudio de Johns Hopkins se encontró que 42% de los pacientes con Lupus presentaban esta enfermedad (16), en nuestro estudio encontramos a 5 pacientes (50%) quienes continuaron con su tx antihipertensivo a base de IECAS (captopril) y/o calcioantagonista (Nifedipino) un solo paciente con éste último, encontrando en nuestro estudio una disminución en las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica, siendo estadísticamente significativa, aún sin realizar ninguna modificación en el tratamiento antihipertensivo, considerando esta disminución como secundaria a la administración de metformina y rosiglitazona, ya que ambos medicamentos han demostrado en estudios previos que pueden mejorar la hipertensión arterial por la disminución de la resistencia a la insulina, favoreciendo así el decremento en las cifras de TA.

En cuanto a la obesidad se estima que entre 200-250 millones de personas en el mundo son obesos, la previsión para el año 2025 es de 300 millones, según datos de la OMS (19 ) La obesidad constituye un factor de riesgo para padecer aterosclerosis y sobre todo, de incrementar la morbimortalidad en enfermedades vasculares y metabólicas, propicia la aparición de alteraciones del metabolismo glucémico y de los lípidos. Por lo tanto un paciente obeso es un paciente con múltiples riesgos que se van incrementando con el paso del tiempo y con el aumento de peso. La obesidad *per sé* es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (19, 20, 21) . Considerando a nuestros pacientes, encontramos que el 90% presentaban obesidad grado I, y solo una paciente se encontraba con peso adecuado de acuerdo al índice de masa corporal obtenido dividiendo la talla al cuadrado sobre los kilogramos de peso, en la mayoría de los casos de nuestros pacientes fue el uso de esteroides la causa principal de la obesidad, recordando además que el LES es ya de por sí aterogénico, por lo que sumando los factores de riesgo para enfermedad coronaria, se puede considerar como muy elevado el riesgo para enfermedades cardiovasculares en los pacientes con LES.

## VII. CONCLUSIONES

La rosiglitazona y la metformina son medicamentos que dados sus efectos hipoglucemiantes pueden ayudar a disminuir las complicaciones del LES y de su tratamiento, entre las cuales se pueden mencionar la Resistencia a la Insulina, la Diabetes Mellitus, la Hipertensión arterial y la obesidad entre otros, que conducen a un Síndrome Metabólico, que a su vez conlleva a una mayor morbi-mortalidad.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Roman M. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New Eng J. Med.* 2003. 349, 2399-406.
2. Rodríguez-Saldaña J. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. En: González-Chávez A, Lavalle-González FJ, Ríos-González JJ, editores. Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular: Intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina; Criterios clínicos aplicables a la práctica médica. México: Intersistemas editores; 2004. p.131-38.
3. Schwartz S. Effect of Troglitazone in Insuline-treated patients with Type II Diabetes Mellitus. *New Eng J. Med.* 1998. 338, 861-866
4. Imura H. A Novel Antidiabetic Drug, Troglitazona, Reason for Hope and Concern. *New Eng J. Med.* 1998. 338, 908-909
5. Bailey C. Metformin. *New Eng J. Med.* 1996, 334, 574-579
6. Petri M, Predictors of glucose intolerance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994. 37, S323
7. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-9
8. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60
9. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemia in Systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9
10. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G et al. High insulin levels and increased low-

density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:160-65

11. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Nagai R et al. Association between insulin resistance and carotid arteriosclerosis in subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:295-301
12. Horner HC, Munk A, Lienhard GE. Dexamethasone causes translocation of glucose transporters from the plasma membrane to an intracellular site in Human fibroblasts. *J Biol Chem* 1987;262:17696-702
13. Lidar M, Braff A, Givol N, Langevitz P, Puzner R, Many A et al. Anti-insulin antibodies and the natural autoimmune response in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:81-6
14. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-5
15. Coatsenbader KH, Liang MH. Practical and theoretical barriers to the prevention of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.*2003;5:178-179
16. BIBLIOGRAFIA DE PETRI EN ARTICULOS DE DRA VERA
17. Manifold M, Fisher S, Julios U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. Risk Factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervencion Study, 11 year follow up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583
18. Gazi I, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, Elisaf M. Metabolic Syndrome: Clinical Features Leading to Therapeutic Strategies *Vascular Disease Prevention* Volume 1, Number 3, November 2004, pp. 243-253

19. World Health Organization Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, WHO World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, n° 854). 368-369
20. Jover J. Dislipidemia y Obesidad. *Nutrición y Obesidad* 1998;1:s58-s92
21. Hollander P, Elbein S, Hirsch I et al. The role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1 year randomized , double-blind tudy. *Diabetes Care* 1998;21:1288-1294