

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
UMAE “DR ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

“SÍNDROME METABÓLICO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ANA LILIA PERALTA AMARO

ASESOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

ASESOR METODOLOGICO

DRA. MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ

DRA. JAZMIN ZACATE PALACIOS

JULIO 2011, MÉXICO, DISTRITO FEDERAL



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.

No. de registro de tesis: 2010-3501-42

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de La División Educación Médica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret

Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesora titular del curso de Medicina Interna

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret

Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Ana Lilia Peralta Amaro

Residente de Medicina Interna

ÍNDICE

ÍNDICE.....	Página
RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	31

RESUMEN

Título. Síndrome metabólico en esclerosis sistémica.

Objetivo. Determinar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en esclerosis sistémica (ES).

Tipo de estudio. Transversal y descriptivo.

Lugar de realización. Hospital de Especialidades CMN La Raza.

Sujetos de estudio. 55 pacientes con ES.

Material y métodos. Se utilizaron criterios de la Organización Mundial de la Salud para definir SM. Se registraron datos demográficos, antropométricos y presión arterial. Se determinaron valores de glucosa, colesterol de alta densidad, triglicéridos e insulina. Se calculó el índice HOMA y se cuantificó proteinuria en orina de 24 horas. Se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa para identificar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus en aquellos con glucosa normal en ayuno.

Resultados. La prevalencia de SM en ES es del 36.4%, no se encontró diferencia en cuanto al sexo o tipo de ES (RM 0.26, IC 95% 0.02-3.12, $p=0.26$ y RM 0.45, IC 95% 0.14-1.45, $p=0.17$, respectivamente). La diabetes mellitus y la resistencia a la insulina tuvieron asociación significativa con el SM (RM 15.7, IC 95% 2.59-95.60, $p=0.006$ y RM 8.6, IC 95% 2.42-30.96, $p=0.004$, respectivamente), al igual que la hipertrigliceridemia y un índice cintura/cadera anormal (RM 28.3, IC 95% 2.7-289.7, $p=0.005$ y RM 15.8, IC 95% 1.78-140.21, $p=0.013$, respectivamente).

Conclusiones: La prevalencia de SM en ES es del 36.4%, similar a la encontrada en otras enfermedades reumáticas, pero mayor en comparación con la población mexicana.

Palabras Claves: Esclerosis sistémica, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Title. Metabolic síndrome in systemic sclerosis.

Objective. To determine the prevalence of metabolic syndrome (MS) in systemic sclerosis (SSc).

Type of study. Transversal and descriptive.

Place of realization. Hospital de Especialidades CMN La Raza.

Study subjects. 55 patients with SSc.

Material and methods. We used the criteria of the World Health Organization to define MS. Demographic, anthropometric and blood pressure data were recorded. Glucose, high-density cholesterol, triglycerides and insulin were determined. HOMA index was calculated as well as quantified proteinuria in urine for 24 hours. Oral glucose tolerance curve was performed to identify glucose intolerance and diabetes mellitus in those with normal fasting glucose.

Results. The prevalence of MS in SSc is 36.4%, no difference was found regarding sex or type of scleroderma (OR 0.26, 95% CI 0.02-3.12, $p = 0.26$ and OR 0.45, 95% CI 0.14-1.45, $p = 0.17$, respectively). diabetes mellitus and insulin resistance were significantly associated with MS (OR 15.7, 95% CI 2.59-95.60, $p = 0.006$ and OR 8.6, 95% CI 2.42-30.96, $p = 0.004$, respectively), as well as hypertriglyceridemia and an abnormal waist / hip index (OR 28.3, 95% CI 2.7-289.7, $p = 0.005$ and OR 15.8, 95% CI 1.78-140.21, $p = 0.013$, respectively).

Conclusions: The prevalence of MS in SSc is 36.4%, similar to that found in other rheumatic diseases, but higher compared to that found in the Mexican population.

Keywords: systemic sclerosis, metabolic syndrome, insulin resistance.

ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo de origen desconocido, con manifestaciones clínicas multisistémicas que sigue un curso variable e impredecible (1,2). Las características principales de la esclerodermia son la producción de colágena, trastornos vasculares y trastornos autoinmunes (3).

Es una enfermedad relativamente rara de distribución mundial variable, más frecuente en las mujeres de mediana edad con una relación mujer:hombre que va de 3:1 a 14:1 (1). Se estima que 75.000-100.000 personas por año en los Estados Unidos (EE.UU.) padecen ES (4). A nivel mundial, las tasas de prevalencia e incidencia varían en los diferentes estudios, siendo de 3.1 a 20.8 por cada 100.000 habitantes y de 0.4 a 1.2 por 100.000 habitantes, respectivamente (5). Aunque se ha mejorado el manejo de las complicaciones, la ES todavía se considera incurable con una supervivencia a 10 años del 55% para la forma cutánea difusa (1).

La etiología de la esclerodermia es desconocida, se proponen factores genéticos (polimorfismos del HLA: DR3, DR5/11, en japoneses DR2), factores étnicos (hispanos y afroamericanos), factores ambientales (policloruro de vinilo, aceite tóxico de colza, L-triptófano, sílice, etc.), factores hormonales e inmunológicos y agentes infecciosos (citomegalovirus, virus del herpes simple, retrovirus, parvovirus y Helicobacter Pylori) (5-8).

Ninguna hipótesis ha unificado todos los aspectos implicados en la patogenia de la ES. Se involucran fundamentalmente tres tipos de células: fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmune, en particular linfocitos T y B (LT y LB). Las alteraciones en estas células originan los cambios patológicos y clínicos que caracterizan a la enfermedad: depósito exagerado de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular que produce fibrosis cutánea y visceral progresiva; obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas; anomalías inmunológicas, a nivel humoral y celular, incluyendo producción de autoanticuerpos; infiltración de los tejidos afectados por células mononucleares y desequilibrio entre citocinas, linfocinas y producción del factor de crecimiento transformante beta (7).

SÍNDROME METABÓLICO

En la ES, diversas hormonas pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad; las más estudiadas han sido los estrógenos, la deshidroepiandrosterona, hormonas tiroideas, prolactina, insulina y péptido YY (9).

Se ha documentado que en enfermedades reumatológicas, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), existe resistencia a la insulina (RI) que puede ser secundaria al componente

inflamatorio de la enfermedad y cuya importancia radica en que incrementa el riesgo cardiovascular (RCV), ya sea por sí sola o como parte del síndrome metabólico (SM) (10-23). Otras enfermedades reumatológicas en las que el metabolismo de la glucosa está alterado son: artritis psoriásica, osteoartritis, síndrome del túnel del carpo, osteoporosis, hiperostosis esquelética difusa idiopática, artropatía por cristales, artropatía neuropática y tendinopatía (24).

El SM, se describe como un conjunto de factores de RCV que incluye trastornos del metabolismo de la glucosa (glucosa alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 [DM2], RI), dislipidemia aterogénica (aumento de ácidos grasos libres, de triglicéridos, de apolipoproteína B y de lipoproteínas de baja densidad [LDL-c] y disminución de lipoproteínas de alta densidad [HDL-c]), obesidad central e hipertensión arterial (11, 25).

En un intento por definir al SM, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Anexo 1), el Tercer Informe del Tratamiento en Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III [NCEP-ATP III]) (Anexo 2), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) (Anexo 3) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Anexo 4), han establecido definiciones formuladas. Estas definiciones se basan en componentes esenciales: alteraciones en el metabolismo de la glucosa, obesidad central, hipertensión arterial y dislipidemia, pero difieren en el detalle y en los criterios (11, 24, 25, 26). El objetivo principal de todas estas definiciones es identificar a las personas en mayor RCV para establecer cambios en el estilo de vida que conlleven a disminuir este riesgo (11).

De acuerdo a las distintas definiciones actuales del SM, es difícil establecer su prevalencia en los diferentes países, ya que los diversos estudios difieren en el diseño, selección de la muestra, año de realización, definición de SM utilizada, región demográfica, grupo étnico y género de la población. La prevalencia de SM en Estados Unidos de Norteamérica se estima actualmente en 24% y aumenta a 44% en las personas mayores de 60 años; en las recientes encuestas nacionales de salud y nutrición, la prevalencia del SM aumentó del 7%, en los participantes de 20-29 años, al 44% y 42% para los de 60-69 años y 70 años, respectivamente (25). En México, la prevalencia del SM es mayor que la encontrada en poblaciones caucásicas; la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, determinó una prevalencia del SM de 13.6% utilizando los criterios de la OMS y de 26.6% acorde con los criterios del NCEP-ATP III; al excluir los pacientes con diabetes, la prevalencia fue de 9.2 y 21.4% respectivamente (27).

La evidencia de un mayor RCV en enfermedades reumáticas se ha asociado con una alta prevalencia de SM, principalmente en AR y LES (10, 11, 14). En la AR, el SM se relaciona con la actividad de la enfermedad, ya que ha mayor inflamación se genera mayor RI, conllevando a mayor RCV, además de que la actividad de la enfermedad se asocia a una disminución en la función de las células beta pancreáticas (12). El SM, definido por

la OMS, se presenta en 42% de los pacientes con AR de larga evolución, en el 31% con AR temprana y en 11% de los controles; con los criterios del NCEP-ATP III, el SM se presente en el 42% de los pacientes con AR larga evolución, en el 30% con AR temprana y en el 22% de los controles (13). En la AR, la disminución de sensibilidad a la insulina se asocia con mediadores de la inflamación, principalmente interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral α (FNT- α); en tanto que en el LES, la RI está en mayor relación con el índice de masa corporal (14). En otro estudio, se ha encontrado que la prevalencia de SM, tanto en AR como en LES, es del 17%; observándose que en la AR, el SM se asocia con la actividad de la enfermedad y que en ambas enfermedades se encuentran otros factores que influyen de manera independiente al desarrollo de SM, como mayor edad, menor educación, ingresos más bajos y tabaquismo (15). La prevalencia del SM en LES, se ha encontrado en 32.4%, utilizando criterios de la OMS, y de 29.4% de acuerdo a la definición del NCEP-ATP III. Ambas definiciones se asociaron con mayores concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y la definición del NCEP-ATP III se asoció con mayores concentraciones de homocisteína, lipoproteína A y colesterol, en comparación con los grupos control (16). En pacientes con LES, un índice Homeostasis Model Assessment (HOMA) > 2.0 se ha relacionado con niveles más bajos de adiponectina en comparación con los pacientes sin RI (17). En Puerto Rico, la prevalencia de SM en pacientes con LES es de 38,2%, encontrando asociación del SM con otros factores como mayor edad, nivel socioeconómico bajo, falta de ejercicio, trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), mayor actividad de la enfermedad y consumo de prednisona a más de 10 mg/día (18). En Argentina, la prevalencia del SM en paciente con LES fue de 28.6% y estuvo asociado a una mayor prevalencia de hipertensión arterial, documentándose también que la hidroxiclороquina mostraba un efecto protector contra la presencia de SM, probablemente por disminución del estado inflamatorio (19). Estudios han intentando establecer tratamiento inmunosupresor en los pacientes con LES con hiperinsulinemia en ayuno, demostrando que hay mejoría de los niveles de insulina pero sin llegar a conclusiones definitivas (20,21).

No hay datos en la literatura respecto a la prevalencia de SM en la esclerodermia; sin embargo, se ha encontrado que los niveles altos de insulina se relacionan con el componente inflamatorio de la enfermedad, creándose un círculo vicioso dado que la insulina incrementa la capacidad de los fibroblastos para sintetizar colágeno en respuesta al factor de crecimiento del tejido conectivo (22). En reporte de caso, la ES puede llevar a la formación de anticuerpos contra el receptor de la insulina lo que da como resultado insulinoresistencia (23).

Actualmente, la hipótesis más aceptada y unificadora para describir la fisiopatología del SM es la RI, la cual se desarrolla en el contexto de un ambiente proinflamatorio esta favorecido por la obesidad central que de forma adicional crea un estado protrombótico (hemostasia acelerada y alteraciones de la fibrinólisis) y disfunción endotelial que igualmente contribuyen al desarrollo del síndrome (11, 25).

La RI es definida como disminución de la sensibilidad o de la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina en sus órganos blanco, conllevando a una hiperinsulinemia cuyo objetivo es mantener glucosa normal en ayuno (25, 28).

En la patogenia de la RI se involucra principalmente un defecto en la señal transducción; otras alteraciones involucradas son la expresión del receptor de la insulina, mutaciones del receptor, alteraciones en la unión de la insulina al receptor, agotamiento del mismo, alteraciones en la fosforilización y/o actividad cinasa. (29).

La unión de la insulina a su receptor, activa dos vías principales de un complejo de transducción de señal de insulina: la vía de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) y la vía de activación de la proteína mitogénica (MAPK). La vía PI3K, controla las acciones metabólicas de la insulina; en tanto que los efectos mitogénicos, de crecimiento y diferenciación inducidos por la insulina, dependen de señales de la vía MAPK (30). Al activarse estas dos vías, se produce una translocación de los receptores de la insulina, los GLUT 4, hacia la membrana, iniciándose así los efectos metabólicos de la insulina. Cuando existe RI, las vías de señalización de la PI3K se deterioran y se generan alteraciones metabólicas y vasculares en los tejidos diana por la menor expresión de GLUT4. El TNF- α , también produce RI al suprimir la expresión y fosforilización de los receptores GLUT4. La IL-6, inhibe la transducción de señales de insulina en los hepatocitos (11). En consecuencia, esta glucotoxicidad, lipotoxicidad y mayor inflamación, generadas por la insulinoresistencia, conducen también a disfunción endotelial generalizada, principalmente a nivel cardiovascular (28,30).

El tejido adiposo, principalmente visceral, ha atraído una gran atención como un sitio patógeno de inducción de RI, ya que la grasa produce elementos bioactivos que reflejan la inflamación en este órgano. Hotamisligil et al. y Karasik et.al. fueron los primeros en demostrar que el tejido adiposo producía la citocina proinflamatoria TNF- α que es capaz de inducir RI; posteriormente, se identificaron otras sustancias como leptina, resistina, IL-6, IL-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), inhibidor del activador del tisular del plasminógeno-1 (PAI-1), angiotensinógeno, factor de crecimiento del endotelio, factor de crecimiento insulínico tipo 1, visfatina, proteína 4 transportadora del retinol, amiloide A sérico, fibrinógeno, PCR, ácido siálico (29, 31).

Los monocitos-macrófagos juegan un papel importante en la amplificación de la inflamación en el tejido graso, al cual llegan a través de la MCP-1 y por su unión a proteínas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, P-selectina), cuya expresión está incrementada en las células endoteliales del tejido adiposo; en ambos casos, los monocitos pasan de la sangre al tejido subendotelial en donde se diferencian en macrófagos que cumplen funciones en la presentación de antígenos y activación de LT. La inflamación también implica la presencia adicional de neutrófilos, células natural killer (NK), mastocitos y varios subtipos de LT (31).

A nivel hepático, la acumulación de grasa activa procesos inflamatorios; los LT, LB, células NK, así como las células hepáticas estrelladas y las células endoteliales sinusoidales, activan a las células de Kupffer, dando lugar a la producción de IL-6, TNF- α e IL-1 β con desarrollo de insulinoresistencia (31).

La insulina es un vasodilatador que estimula la producción de óxido nítrico, mejorando aún más el flujo sanguíneo y, a nivel de músculo esquelético, la captación de glucosa. Estudios recientes han demostrado que las citocinas proinflamatorias pueden alterar la señalización de la insulina en tejido muscular y grasa (28, 32).

Los adipocitos secretan citocinas específicas denominadas adipocinas o adipocitocinas (leptina, resistina y adiponectina), que también participan en la inflamación a través de un complejo mecanismo de transducción de señal (29,33). La adiponectina, adipocina antiinflamatoria, posee efectos autocrinos/paracrinos en el tejido adiposo modulando la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros; como factor endocrino, influye favorablemente en el metabolismo (mayor sensibilidad a la insulina, reducción de la masa adiposa visceral y de triglicéridos y aumento de HDL-c) (34). En el hígado, inhibe tanto la expresión de enzimas hepáticas como la gluconeogénesis; en el músculo, aumenta el transporte de glucosa y mejora la oxidación de los ácidos grasos. Se ha observado que la disminución de los niveles sanguíneos de adiponectina se relaciona con SM, obesidad y DM2, aunque no está clara la contribución de la deficiencia relativa de esta citocina frente a la sobreabundancia de otras citocinas proinflamatorias (25). La adiponectina, además participa en la aterosclerosis afectando el equilibrio de las lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas en el plasma, y por la modulación de los procesos celulares implicados en la formación de células espumosas (34,35).

Se cree que otras citocinas proinflamatorias, producidas en el tejido adiposo, suprimen la producción de adiponectina lo que conlleva a RI. Sin embargo, la relación entre la adiponectina y la inflamación parece ser más compleja, ya que en enfermedades con inflamación crónica, como AR y LES, se han encontrado niveles de adiponectina aumentados, además que datos in vitro con condrocitos y fibroblastos sinoviales sugieren que la adiponectina puede ejercer efectos proinflamatorios también (11).

La deficiencia de leptina se asocia con aumento de peso; sin embargo, en sujetos obesos se ha observado hiperleptinemia que es condicionada por defectos en el receptor de leptina, ocasionando acumulación de triglicéridos en órganos no adiposos (hígado, músculo e islotes). En relación al SM, existen vías complejas que interrelacionan a la leptina con la insulina y cuya relación va cambiando a través del tiempo, siendo evidente que la hiperleptinemia conlleva a una menor producción de insulina por las células beta en situaciones crónicas de obesidad, aunque inicialmente se haya establecido una hiperinsulinemia compensatoria (25).

La asociación entre la resistina y la RI ha sido controvertida, ya que los estudios no han encontrado una asociación clara. Sin embargo, en general se considera que el aumento de resistina se asocia a RI (33).

El SM se asocia con mayores niveles séricos de LDL oxidadas, las cuales se relacionan con mayor RCV. Las LDL oxidadas, activan células de músculo liso y macrófagos que producen gelatinasas, estas últimas condicionan una placa de ateroma vulnerable. La dislipidemia y RI con déficit de receptores de LDL, se asocia con aumento de estrés oxidativo, deterioro del efecto antioxidante del colesterol HDL y disminución de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), con la consecuente aterosclerosis acelerada que involucra aumento de la infiltración de macrófagos y mayor acumulación de LDL oxidadas en aorta y otros vasos. Estos datos señalan que existen relaciones entre el SM, RI, estrés oxidativo, inflamación y aterosclerosis (32). El estrés oxidativo conlleva a la formación de fosfolípidos oxidados (OxPL), que derivan no sólo de la oxidación de las lipoproteínas sino también de las membranas de las células sometidas a apoptosis, y están asociados principalmente a dislipidemia, aterosclerosis, DM2 y sus complicaciones, SM e insuficiencia renal, así como en todos los estados protrombóticos. La acumulación de OxPL en tejidos con inflamación crónica altera la inmunomodulación general y puede conducir a enfermedades autoinmunes (LES, síndrome antifosfolípido y AR) (36). La RI se ha asociado con la aterogénesis por la observación experimental in vivo de sus efectos: a) impedir la regresión de la lesión aterosclerosa, b) incrementar las dimensiones de la lesión, c) alterar la fibrinólisis al elevar los niveles del PAI-1 y d) reducir el efecto protector que ejercen los estrógenos contra la aterosclerosis (26,37).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal y descriptivo que tuvo como objetivo determinar la prevalencia de síndrome metabólico, de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, en pacientes con esclerosis sistémica.

El estudio se realizó del mes de mayo a julio del 2010 en el Hospital de Especialidades Médicas “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” con la participación de los pacientes de la Clínica de Esclerosis Sistémica del Servicio de Medicina Interna, con el apoyo del laboratorio central y del laboratorio de Medicina Nuclear.

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron elegidos de acuerdo a los siguientes criterios de selección:

Criterios inclusión.

1. Esclerosis Sistémica limitada o difusa, de acuerdo a criterios del American College of Rheumatology de 1980. (39) (Anexo 7).
2. Que hayan autorizado su participación firmando la carta de consentimiento informado.
3. Edad mayor a 16 años.
4. Contar con una historia clínica completa.
5. Hombres y mujeres.

Criterios no inclusión.

1. Pacientes con otra enfermedad a la cual se pueda atribuir la RI (sepsis, enfermedades inflamatorias como colitis ulcerativa, enfermedades del Tejido conectivo como AR, LES, Síndrome de sobreposición, Enfermedad mixta del tejido conectivo).
2. Pacientes con acceso venoso difícil.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que solicitaran salir del estudio sin completar las evaluaciones requeridas
2. Pérdida de la seguridad social del Instituto Mexicano del Seguro Social.
3. Pacientes que no acudan a cita o que no lleven muestra de orina recolectada en 24 horas.

Debido a que es un estudio que se realizó en un grupo de población específica no se contó con variable independiente, sólo con variables dependientes.

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. SÍNDROME METABÓLICO.

Definición conceptual: El síndrome metabólico se describe como un conjunto de factores de RCV que incluye trastornos del metabolismo de la glucosa (glucosa alterada en ayuno [110-125 mg/dl], intolerancia a la glucosa [140-199 mg/dl después de una curva de tolerancia oral a la glucosa –CTOG-], DM2 [glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl, glucosa de más de 200 mg/dl después de una CTOG], RI [índice de HOMA mayor de 2.5]), dislipidemia aterogénica (aumento de ácidos grasos libres, triglicéridos [más de 150 mg/dl], apolipoproteína B y lipoproteínas de baja densidad y disminución de las lipoproteínas de alta densidad [menor de 39 mg/dl en mujeres y menor de 35 mg/dl en los hombres]), obesidad central e hipertensión arterial.

Definición operacional: Paciente que cumplan criterios de síndrome metabólico de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, siendo un criterio obligatorio el presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa (glucosa alterada en ayuno [110-125 mg/dl], intolerancia a la glucosa [140-199 mg/dl después de una CTOG], DM2 [glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl, glucosa de más de 200 mg/dl después de una CTOG], RI [índice de HOMA mayor de 2.5]), y dos de los siguientes: dislipidemia (aumento de triglicéridos [más de 150 mg/dl] o disminución del HDL-c [menor de 39 mg/dl en mujeres y menor de 35 mg/dl en los hombres]), índice cintura/cadera mayor de 0.85 en la mujer y de 0.90 en el hombre, hipertensión arterial (mayor de 140/90) y/o albuminuria (albuminuria mayor de 20 µg/min) (Anexo 1).

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Si/No.

2. RESISTENCIA A LA INSULINA.

Definición operacional: La resistencia a la insulina es típicamente definida como disminución de la sensibilidad o de la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina en sus órganos blanco, conllevando a una hiperinsulinemia cuyo objetivo es mantener glucosa normal en ayuno.

Definición operacional: De acuerdo al índice de HOMA, se define resistencia a la insulina, en la población mexicana, cifras mayores a 2.5.

Tipo variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Valor que resulta al utilizar el índice de HOMA, según la fórmula descrita por Matthews y col., dicotómica mayor de 2.5 y menor de 2.5 (26.38).

$$\text{Insulina en ayuno } (\mu\text{UI/ml}) \times \frac{\text{Glucosa en ayuno (mg/dl)/18}}{22.5}$$

De acuerdo a la prevalencia mínima de síndrome metabólico en enfermedades reumatológicas, como LES y AR, del 17%, el tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{B^2}$$

En donde:

Donde:

n= Tamaño de la muestra.

z= 1,96 para el 95% de confianza.

p= Frecuencia esperada del factor a estudiar (17%)

q= 1- p (83%)

B= Precisión o error admitido (5%)

Debido a que se requerían 217 pacientes para poder llevar el estudio y considerando que la cohorte de ES está constituida por 300 pacientes pero sólo 100 cumplieron con los criterios de , de las cuales 100 no presentan sobreposición de otra enfermedad del tejido conectivo, se corrigió la población a estudiar con la siguiente fórmula:

$$n' = \frac{1}{\frac{1}{n} + \frac{1}{N}}$$

Donde:

n'= Tamaño de la muestra necesario

n= Tamaño de la muestra según la primera de las fórmulas

N= Tamaño de la población

De acuerdo a esto, se requería 68 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, aceptando participar sólo 65 pacientes.

Se citó a todos los pacientes que constituyen las cohorte de esclerodermia (300 pacientes), de los cuales 100 pacientes contaban con los criterios de inclusión y de los cuales 65 sujetos aceptaron participar firmando carta de consentimiento informado.

En los pacientes que ingresaron al estudio:

- Se les realizó una historia clínica y un cuestionario enfocado a valorar los componentes del SM (Cuestionario 1).
- Se tomaron medidas antropométricas: medición de cadera y cintura en centímetros (cm), tensión arterial.
- Se revisó la última glucosa en ayuno de los pacientes.
- Se tomó una muestra de sangre de 10 mililitros, en ayuno, a partir de la vena basílica, y se determinó glucosa (método color-enzimático GOD-PAP) expresada en mg/dl, insulina (método quimioluminiscente) mUI/ml, colesterol total mg/dl, HDL-c mg/dl, LDL-c mg/dl (método color-enzimático CHOD-PAP), triglicéridos mg/dl (método color-enzimático GPO-PAP).
- En todos los pacientes se calculó el índice de HOMA para definir la existencia de RI.
- A las pacientes con glucemia por debajo de 100 mg/dl, se les realizó una CTOG que consistió en la administración de 75 gramos de glucosa, en forma de solución glucosada (150 ml de solución glucosada al 50%) en un vaso, y se tomó muestra de sangre (5 ml) a las 2 horas, para determinar el nivel de glucemia. La CTOG no se realizó en cuatro pacientes con diagnóstico ya conocido de DM2.
- En todos los pacientes, se solicitó la muestra de orina recolectada en 24 horas para determinar microalbuminuria.

De los sujetos que acudieron a la cita, cinco no llevaron muestra de orina y en otros cinco no se pudo obtener muestra sanguínea debido a las características de su piel y no aceptaron la extracción de sangre de otros sitios venosos ni arteriales, incluyéndose un total de pacientes en el estudio de 55.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 11.1 para Windows y el programa estadístico epidat.3.1 de la OMS para Windows. Se determinaron medidas de tendencia central (promedios, mediana), de dispersión (rango, desviación estándar [DS]), razón de momios (RM), intervalos de confianza del 95% (IC 95%), χ^2 y valor de p .

RESULTADOS

Se incluyeron 55 pacientes de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica, en la tabla 1 se describen los principales datos demográficos y el tipo de ES de los sujetos participantes. En la tabla 2 se muestra el número de pacientes con antecedentes familiares y personales de factores de riesgo cardiovascular como DM2, hipertensión arterial y dislipidemia, cuatro pacientes tenían antecedente de tabaquismo, suspendido hace más de diez años.

Tabla 1. Datos demográficos y tipo de esclerosis sistémica

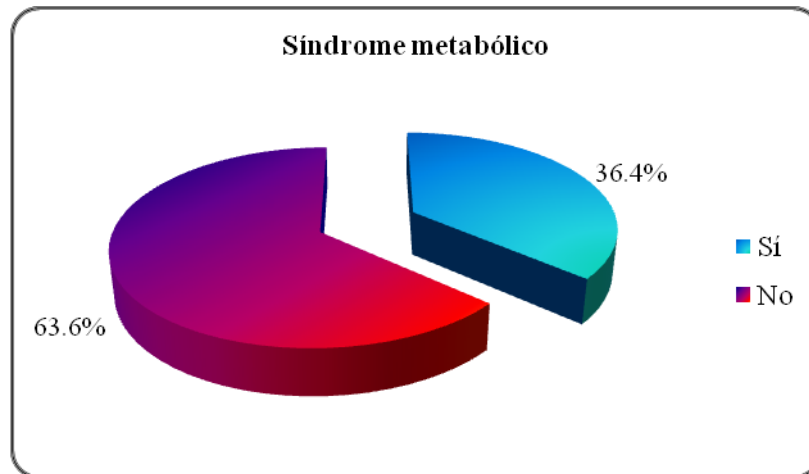
Pacientes 55	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	52	94.5
Masculino	3	5.5
Edad		
Promedio \pm DE	52.4 \pm 12.9	
Mediana	51.0	
Mínimo	18	
Máximo	78	
Tipo de esclerosis sistémica		
Limitada	32	58.2
Difusa	23	41.8

Tabla 2. Antecedes de factores de riesgo cardiovascular

Pacientes 55	Frecuencia	Porcentaje
Antecedentes Familiares		
Sí	40	72.7
DM2	21	38.1
Hipertensión arterial sistémica	15	27.3
Dislipidemia	1	1.8
Cardiopatía isquémica	3	5.5
No	15	27.3
Antecedentes personales		
Sí	12	21.8
DM2	4	7.3
Hipertensión arterial sistémica	8	15.5
No	43	78.2
Tabaquismo		
Sí	4	7.3
No	51	92.7

De acuerdo a la definición de la OMS para SM, se encontró que la prevalencia del mismo en ES es del 36.4% (Gráfica 1).

Gráfica 1. Prevalencia de síndrome metabólico en esclerosis sistémica



Se crearon tablas de contingencia dos por dos para calcular la RM y estimar la asociación de SM con el tipo de ES y el sexo (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Síndrome metabólico y tipo de esclerosis sistémica.

N=55		Síndrome metabólico		Valor <i>p</i>
		Sí	No	
Tipo de ES	Limitada	14	18	0.17
	Difusa	6	17	

Tabla 4. Síndrome metabólico y sexo

N=55		Síndrome metabólico		Valor <i>p</i>
		Sí	No	
Sexo	Femenino	18	34	0.26
	Masculino	2	1	

Se encontró que no hay relación, estadísticamente significativa, entre la presencia de SM y el sexo (RM 0.26, IC 95% 0.02-3.12, $p=0.26$), lo mismo para el tipo de ES (RM 0.45, IC 95% 0.14-1.45, $p=0.17$).

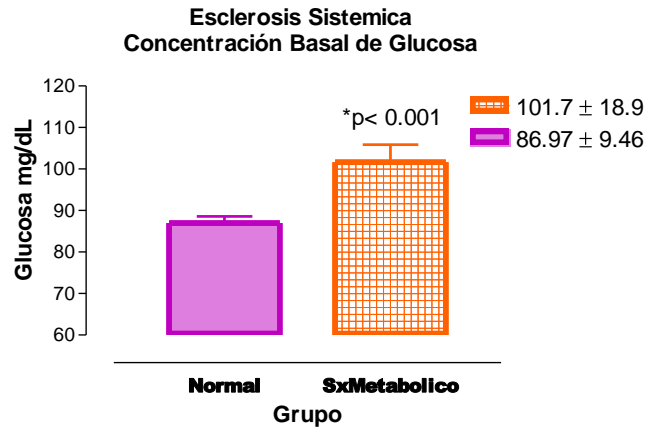
En la tabla 5 se reflejan los valores de la glucosa basal en ayuno, insulina, índice de HOMA, HDL-c y triglicéridos en cada uno de los tipos de esclerosis sistémica.

Tabla 5. Valores de los criterios bioquímicos de SM OMS de acuerdo a tipo de ES

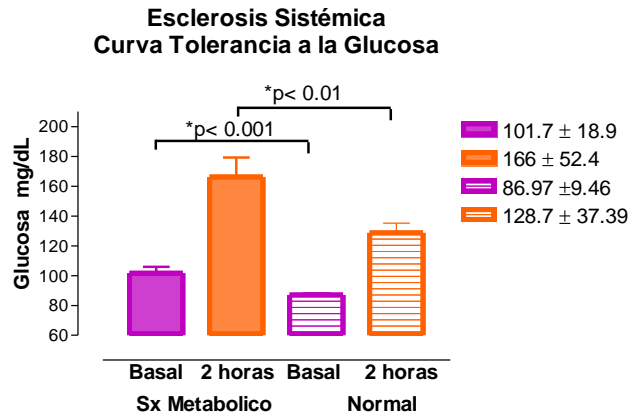
Tipo de esclerosis sistémica		Glucosa en ayuno	Insulina	HOMA	HDL-c	Triglicéridos
Limitada	N	32	32	32	32	32
	Promedio	92.18±17.65	12.70±8.66	2.94±2.17	41.02±12.57	186.12±89.44
	Mediana	89.50	10.90	2.45	39.65	160.50
	Rango	70-158	2.80-47.30	0.68-9.98	24.9-90.7	72-390.0
Difusa	N	23	22	22	23	23
	Promedio	92.47±11.50	8.07±5.69	1.81±1.29	44.31±10.02	162.30±96.79
	Mediana	93.00	6.80	1.53	43.80	147.00
	Rango	70-108	0.20-26.40	0.04-0.12	29.40-65.6	72-538
Total	N	55	54	54	55	55
	Promedio	92.30±15.26	10.81±7.87	2.48±1.93	42.40±11.59	176.16±92.46
	Mediana	90.0000	8.5000	1.8550	40.5000	154.0000
	Rango	70-58	0.20-47.3	0.04-9.98	24.90-90.7	72-528

En las gráficas 2, 3, 4, 5, 6 y 7, se reflejan los valores promedios de la glucosa basal en ayuno, glucosa posterior a CTOG, insulina, índice de HOMA, HDL-c y triglicéridos, de los pacientes sin y con SM, encontrándose que todos los valores, salvo el HDL-c, tienen un promedio mayor, estadísticamente significativo, en los pacientes con SM en comparación con los que no cumplen criterios para el mismo; el HDL-c por debajo de los 39 mg/dl y 35 mg/dl, para mujeres y hombres, constituye un criterio para SM de acuerdo a la OMS.

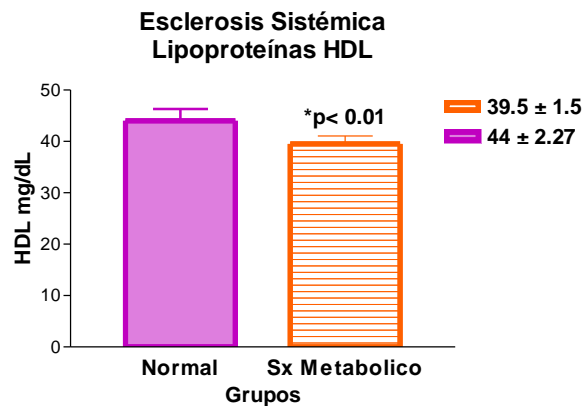
Gráfica 2. Glucosa basal en pacientes sin y con síndrome metabólico



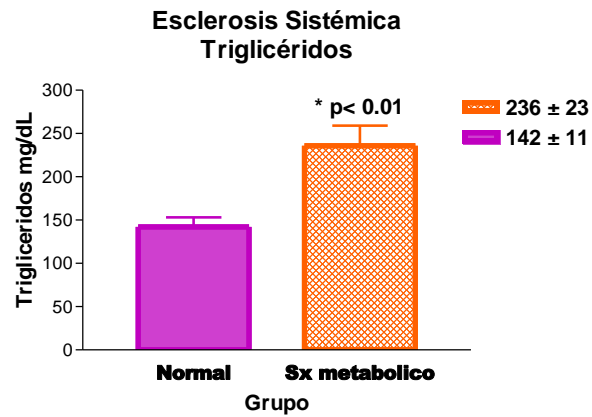
Gráfica 3. Glucosa posterior a CTOG pacientes sin y con síndrome metabólico



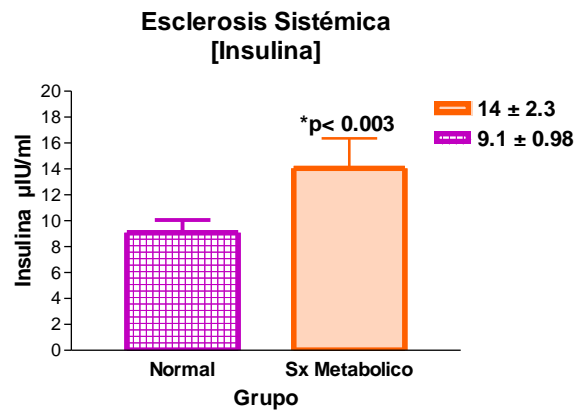
Gráfica 4. Colesterol de alta densidad en pacientes sin y con síndrome metabólico



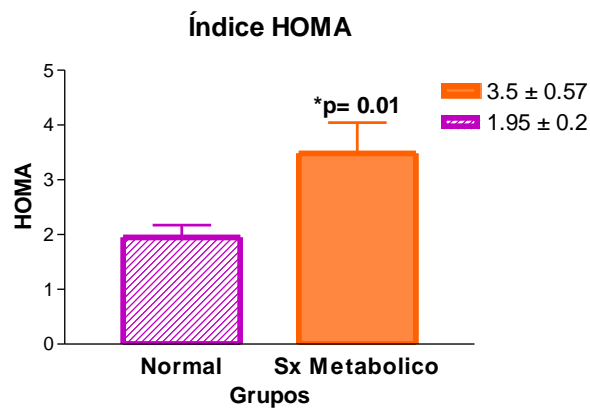
Gráfica 5. Triglicéridos en pacientes sin y con síndrome metabólico



Gráfica 6. Insulina en pacientes sin y con síndrome metabólico



Gráfica 7. Índice de HOMA en pacientes sin y con síndrome metabólico



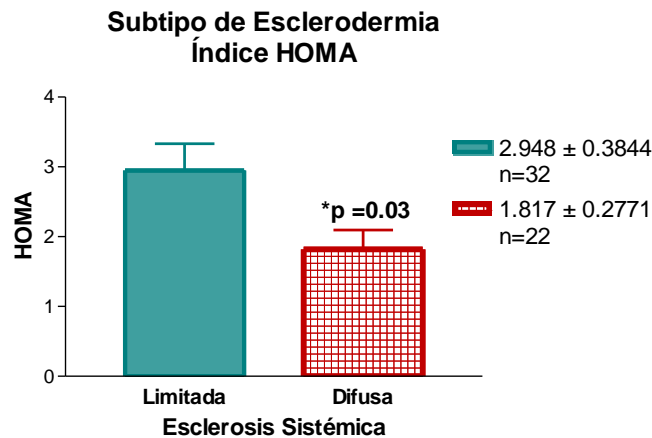
Para integrar el diagnóstico de SM, el paciente tuvo que cumplir de forma obligada con uno de los criterios que reflejan alteración en el metabolismo de la glucosa. Se crearon tablas de contingencia dos por dos para valorar la RM y significancia estadística entre cada una de las formas de alteración del metabolismo de la glucosa y su asociación con el SM.

Tabla 5. SM en pacientes con ES y trastornos del metabolismo de la glucosa

Variable	Definición	RM (IC 95%)	Valor p
Glucosa en ayuno	Anormal	6.0(0.57-62.09)	0.95
	Normal		
CTOG	Intolerancia a carbohidratos	7.87(1.73-35.78)	0.004
	Diabetes Mellitus	15.7(2.59-95.60)	
Insulina	Hiperinsulinemia	4.0(0.33-47.29)	0.24
	Normoinsulinemia	1	
Resistencia a la insulina	HOMA >2.5	8.6(2.42-30.96)	0.004
	HOMA <2.5	1	

De acuerdo lo anterior, se observó que el diagnóstico de DM2 es el factor que se asocia más significativamente con la presencia de SM (RM 15.7, IC 95% 2.59-95.60, $p=0.006$), hubo también asociación significativa con el índice de HOMA mayor de 2.5 (RM 8.6, IC 95% 2.42-30.96, $p=0.004$) y la intolerancia a la glucosa después de una CTOG (RM 7.87, IC 95% 1.73-35.78, $p=0.004$), si bien el HOMA mayor de 2.5 representa un riesgo mayor para SM en comparación con la intolerancia a la glucosa, pero no mayor que la presencia de DM2. La insulina por sí sola no se asocia significativamente con la presencia de SM.

Gráfica 8. Índice de HOMA de acuerdo al tipo de esclerosis sistémica



La gráfica 8 demuestra que el índice de HOMA es mayor en las pacientes con ES limitada que en la forma difusa (2.948 ± 0.3844 vs. 1.817 ± 0.2771 , $p=0.03$), encontrándose una asociación entre RI y el SM en la forma limitada de ES ($p=0.0001$).

Tabla 6. Índice cintura/cadera e hipertrigliceridemia en síndrome metabólico

Variable	RM	IC 95%	Valor <i>p</i>
Hipertrigliceridemia	28.3	2.7-289.7	0.005
Índice cintura/cadera	15.8	1.78-140.21	0.013

Análisis de regresión logística.

El resto de las variables de SM como triglicéridos, HDL-c, albuminuria e hipertensión arterial, fueron analizadas en un modelo de regresión logística, encontrándose que la hipertrigliceridemia y un índice cintura/cadera anormal, son las variables que con mayor frecuencia se encuentran al integrar el síndrome metabólico con una asociación estadísticamente significativa (RM 28.3, IC 95% 2.7-289.7, $p=0.005$ y RM 15.8, IC 95% 1.78-140.21, $p=0.013$, para hipertrigliceridemia e índice cintura/cadera anormal, respectivamente).

DISCUSIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que se caracteriza por la excesiva producción de colágeno con fibrosis en piel y algunos órganos internos, alteraciones vasculares e inmunológicas.

Las enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) cursan con disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada y un aumento en la mortalidad cardiovascular; en el caso de ES, la mortalidad cardiovascular es del 20% (40). Los pacientes con ERA también cursan con SM. En nuestro estudio, se encontró una prevalencia del SM del 36.4%, de acuerdo a los criterios de la OMS, muy similar a la observada en otras enfermedades reumáticas autoinmunes como AR de inicio reciente (31%) y AR de larga evolución (42%), utilizando también los criterios de la OMS (13). En los pacientes con LES se ha informado una prevalencia entre 32.4-38.2%, de acuerdo a la OMS (16, 18).

En la ES no existen estudios enfocados a determinar la existencia de SM; sin embargo, en un estudio de 130 paciente italianas, enfocado a determinar factores predictivos para úlceras cutáneas, se informó una prevalencia de SM, de acuerdo a criterios de NCEP-ATP III, del 24.2% (15.6% pacientes con úlceras digitales y 8.6% sin úlceras) (41).

En el presente trabajo, la prevalencia de SM en ES fue mayor a la informada en la población mexicana, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas y de acuerdo a los criterios de la OMS es del 13.6% y del 26.6% acorde con los criterios del NCEP-ATP III (27).

De acuerdo a la variedad de ES, 32 pacientes correspondieron a ES variedad limitada y 23 a la difusa (58.18% y 41.82, respectivamente). Considerando el tipo de ES, la prevalencia del SM es del 43.75% en la forma limitada y del 26.08 % en la forma difusa; sin embargo, la presencia de SM no se correlacionó con el tipo de ES y tampoco con el sexo.

Dentro de nuestro grupo de estudio, para definir SM se midió glucosa e insulina para detectar alteraciones del metabolismo de la glucosa; sin embargo, sólo en 4 pacientes (7.2%) se encontró una glucosa alterada en ayuno, de los cuales uno ya se conocía con el diagnóstico de DM2. Para determinar alteración en el metabolismo de la glucosa, se realizó una prueba de CTOG, la cual se realizó en 51 pacientes (92.7%), los cuatro restantes ya se conocían con diagnóstico de DM2; en dos pacientes la prueba fue fallida debido a que presentaron vómito. La glucosa sanguínea a las dos horas después de la CTOG (n=49), se encontró normal en el 67.4% de los pacientes sometidos a ella, y se detectó intolerancia a la glucosa en 22.4% y DM2 en 10.2%. De acuerdo a esto, nueve de los 55 pacientes contaban con diagnóstico de DM2 (16.36%); sin embargo, dos de los diabéticos no cumplió con

dos del resto de los criterios para SM; de tal forma que la prevalencia de DM2 dentro de los pacientes con SM es del 35%.

La determinación del índice de HOMA, que refleja RI, permitió detectar tres pacientes que cumplirían al menos dos del resto de los criterios para SM, ya que en ellos la glucosa en ayuno y la CTOG fueron normales (15% de los pacientes con SM). El índice de HOMA en los pacientes sin SM fue de 1.95 ± 0.2 y en los pacientes con SM de 3.5 ± 0.57 . Los pacientes con índice de HOMA mayor de 2.5 y que cumplieron criterios para SM fue de 24.10%; un índice de HOMA mayor de 2.5 pero sin el resto de los criterios para SM correspondió al 12.96% de la población total. Treinta y cuatro pacientes (62.94%) presentó un HOMA menor de 2.5, seis de los cuales presentó alteración en el metabolismo de la glucosa, manifestada por otro parámetro, y cumplió criterios para SM (10.9%), el restante 50.91% no cumplió criterios. Dentro del grupo de pacientes con SM, la RI medida por índice de HOMA, tuvo una prevalencia del 68.42%. El 35% de los pacientes con SM fueron diabéticos, el resto de los pacientes cumplió criterios de acuerdo a glucosa alterada en ayuno, CTOG e índice de HOMA, si bien de los tres pacientes con glucosa alterada en ayuno y SM, en dos se corroboró con índice de HOMA mayor de 2.5 y uno con CTOG e índice de HOMA.

De acuerdo lo anterior, se observó que el diagnóstico de DM2 es el factor que se asocia más significativamente con la presencia de SM en pacientes con ES; también se encontró una asociación estadísticamente significativa con el índice de HOMA mayor de 2.5 y la IG demostrada después de una CTOG. Si bien el HOMA mayor de 2.5 representa un riesgo mayor para SM en comparación con la intolerancia a la glucosa, no es mayor al que representa la DM2.

De manera independiente, se observa mayor RI en la forma limitada de la enfermedad que en la forma difusa (2.948 ± 0.3844 vs. 1.817 ± 0.2771 , $p=0.03$), encontrándose una asociación entre RI y el SM en la forma limitada de ES ($p=0.0001$).

En relación al resto de los criterios para SM, la hipertrigliceridemia y el índice cintura cadera, fueron los criterios que más frecuentemente se encontraron para definir SM y los que, estadísticamente, presentaron una asociación significativa con el SM. El HDL-c bajo no se correlaciona significativamente con la prevalencia de SM dentro de los pacientes con ES. La hipertensión arterial, se encontró en ocho pacientes con SM con una asociación estadísticamente significativa. La presencia de proteinuria, es la variable que con menos frecuencia se cumple para definir SM en la esclerosis sistémica ($p=0.70$).

El conocer la RI mediante el índice de HOMA es importante dado que identifica a pacientes con SM con una glucosa en ayuno y una CTOG normales. Por otro lado, la RI es la hipótesis más aceptada y unificadora para describir la fisiopatología del SM el cual a su vez conlleva un mayor riesgo cardiovascular, el cual está explicado

por alteraciones en el flujo sanguíneo ya que la insulina no ejerce su efecto benéfico vasodilatador al estimular la producción de óxido nítrico y, por lo tanto, mejorar el flujo sanguíneo (28, 32). La RI se desarrolla en un ambiente proinflamatorio, que si bien en la población general es favorecido por la obesidad central, en el caso de la ES este estado inflamatorio está dado por la inflamación per se de la enfermedad, en donde participan citocinas proinflamatorias como el FNT-alfa, IL-6, IL4 e IL1-B. El FNT-a, es el que de manera importante participa en la RI así como en el propio desarrollo de la enfermedad (11).

La RI es definida como disminución de la sensibilidad o de la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina en sus órganos blanco, que determina una hiperinsulinemia cuyo objetivo es mantener un nivel de glucosa normal (25, 28); sin embargo en nuestros resultados, la hiperinsulinemia sólo se encontró en dos pacientes del total de 55 y ambas cumplieron criterios para SM, lo cual nuevamente traduce la asociación estadísticamente significativa entre RI y SM.

CONCLUSIONES

La prevalencia del SM en ES fue del 36.4%, similar a la encontrada en otras enfermedades reumáticas autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico; sin embargo, es mayor a la prevalencia reportada en la población general de México, que se puede atribuir a un estado inflamatorio crónico en los pacientes con esclerosis sistémica y que condiciona resistencia a la insulina.

La diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina, determinada por índice de HOMA, son los principales componentes, dentro las alteraciones del metabolismo de la glucosa, para definir síndrome metabólico en pacientes con ES.

La hipertrigliceridemia y el índice cintura cada anormal, asociados a alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, fueron los criterios que con mayor frecuencia se encontraron en ES para definir SM.

El SM en la ES puede contribuir a la a mortalidad de origen cardiovascular en esta población, por lo que la identificación oportuna de este síndrome mediante la detección de resistencia a la insulina, dado el contexto inflamatorio de la enfermedad, permitirá establecer medidas preventivas y terapéuticas tempranas enfocadas a mejorar la sensibilidad de la insulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vera Lastra O. **Esclerosis sistémica.** *Med Int Mex.* 2006;22:231-45.
2. LeRoy EC, Medsger TA. **Criteria for the classification of early systemic sclerosis.** *J. Rheumatol.* 2001;28(7):1573-76.
3. Boin F, Hummers L. **Scleroderma-like Fibrosing Disorders.** *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34: 199-220.
4. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. **Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population.** *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
5. Agarwal S, Tan F, Arnett F. **Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis).** *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:17-40.
6. Nietert P, Silver R. **Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors.** *Current Opinion in Rheumatology.* 2000;12:520-526.
7. Ausiello D, Benos D, Abboud F, et. al. **Following the Molecular Pathways toward an Understanding of the Pathogenesis of Systemic Sclerosis.** *Ann Intern Med.* 2004;140:37-50.
8. Boin F, Hummers L. **Scleroderma-like Fibrosing Disorders.** *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34: 199-220.
9. Vera Lastra O, Jara LJ. **Alteraciones endocrinas en la esclerosis sistémica.** *Reumatol Clin.* 2006;2(3):37-41
10. Malesci D, Valentini G, La Montagna G. **Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases.** *Reumatismo.* 2006;58(3):169-76.
11. Sidiropoulos P, Karvounaris S, Boumpas D. **Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications.** *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:1-9.
12. Dessein PH, Joffe BI. **Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2765-75.

13. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et. al. **Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis.** *Atherosclerosis*. 2008; 196(2):756-63.
14. Chung C, Oeser A, Solus J, et. al. **Inflammation-associated insulin resistance: Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms.** *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-2112.
15. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, et. al. **Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.** *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):74-7.
16. Chung C, Avalos I, Oeser A, et. al. **High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors.** *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(2):208-214.
17. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et. al. **Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol*. 2006;33(8): 1545-52.
18. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, et. al. **Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico.** *Lupus*. 2008;17(4):348-54.
19. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et. al. **Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus.** *Lupus*. 2009;18(11):1019-25.
20. Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, et. al. **Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol*. 2006;33(1):50-6.
21. Gehi A, Webb A, Nolte M, et. al. **Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil.** *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1067-1070.
22. Gore-Hyer E, Pannu J, Smith E, et. al. **Selective Stimulation of Collagen Synthesis in the Presence of Costimulatory Insulin Signaling by Connective Tissue Growth Factor in Scleroderma Fibroblasts.** *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):798-806.

23. Bloise W, Wajchenberg BL, Moncada VY, et. al. **Atypical antiinsulin receptor antibodies in a patient with type B insulin resistance and scleroderma.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(1):227-31.
24. Burner T, Rosenthal A. **Diabetes and rheumatic diseases.** *Current Opinion in Rheumatology.* 2009;21:50–54.
25. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. **The metabolic syndrome.** *Lancet* 2005;365:1415-28.
26. Lerman Garber I, Aguilar-Salinas C, Gómez-Pérez F, et. al. **El síndrome metabólico. Características del síndrome metabólico en México.** *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2004;12(3):109-122.
27. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gomez-Perez F, et. al. **Analysis of the agreement between the World Health Organization Criteria and the National Cholesterol Education Program-III definitions of the metabolic syndrome: Results from a population-based survey.** *Diabetes Care.* 2003;26(5):1635.
28. Muniyappa R, Iantorno M, Quon M, et. al. **An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction.** *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008;37:685-711.
29. Chakraborty C. **Biochemical and molecular basis of insulin resistance.** *Current Protein and Peptide Science.* 2006;7:113-121.
30. Petersen K, Shulman G. **Etiology of insulin resistance.** *The American Journal of Medicine.* 2006;119:10S-16S.
31. Shoelson S, Lee J, Goldfine A. **Inflammation and insulin resistance.** *Clin. Invest.* 2006;116:1793–1801.
32. Holvoet P. **Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease.** *Verh K Acad Geneesk Belg.* 2008;70(3):193-219.
33. Hivert MF, Sullivan L, Fox C, et. al. **Associations of Adiponectin, Resistin, and Tumor Necrosis Factor- α with Insulin Resistance.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3165-72.
34. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, et. al. **Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease.** *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(3):263-70.

35. Kozłowska A, Kowalska I. **The role of adiponectin in pathogenesis of metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *Endokrynol Pol.* 2006;57(6):626-32.
36. Leitinger N. **The role of phospholipid oxidation products in inflammatory and autoimmune diseases: evidence from animal models and in humans.** *Subcell Biochem.* 2008;49:325-50.
37. Libby P. **Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis.** *The American Journal of Medicine.* 2008;121:S21–S31
38. Graffigna N, Litwak L, Abdala M, et. al. **Determinación del índice homa en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico.** *RAEM.* 2005;42(1):12-19.
39. **Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).** *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
40. Kahan A, Allanone Y. **Primary myocardial involvement in systemic sclerosis.** *Rheumatology* 2006;45:14-17.
41. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, et. al. **Skin ulcers in systemic sclerosis: Determinants of presence and predictive factors of healing.** *J Am Acad Dermatol* 2009;60:426-35.

ANEXO 1

CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO

Organización Mundial de la Salud (OMS)
<p>Diabetes, glucosa alterada en ayuno, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina por HOMA y al menos 2 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Relación cintura/cadera > 0.9 en el hombre, > 0.85 en la mujer.• Tg ≥ 150 mg/dL o colesterol de HDL < 35 mg/dL en hombres y < 39 mg/dL en mujeres.• Tasa de excreción de albúmina en orina > 20 $\mu\text{g}/\text{min}$.• Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg

ANEXO 2

CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO

<p>NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III (NCEP-ATP III)</p>

Al menos 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de cintura > 102 cm hombres; > 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL.
- Colesterol de HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres.
- Presión arterial: \geq 130/85 mmHg.
- Glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl.

ANEXO 3

CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO

Grupo Europeo para Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)
<p>Insulinemia de ayunas (arriba de cuartila 75) y al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Glucosa de ayunas ≥ 110 mg/dL excluyendo diabetes.• Presión arterial: $\geq 140/90$ mmHg o con tratamiento para hipertensión arterial.• Triglicéridos > 160 mg/dL o colesterol de HDL < 40 mg/dL o con tratamiento para dislipidemia.• Circunferencia de cintura: ≥ 94 cm en hombres ≥ 80 cm en mujeres

ANEXO 4

CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO

Federación internacional de Diabetes (IDF)
Obesidad central: circunferencia de cintura ≥ 94 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres) ^a o ≥ 90 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres) ^b .
Dos o más de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none">• Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o con tratamiento (diagnóstico previo de diabetes mellitus).• Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dL o con tratamiento.• Colesterol HDL bajo: < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o con tratamiento.• Hipertensión: $\geq 130/85$ o tratamiento para hipertensión arterial.

^a Europeos, africanos del Sahara y población del Medio Oriente y oriente del Mediterráneo,

^b Sur de Asia y Centro y Sur de América.

ANEXO 6

CRITERIOS 1980 PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

El American College of Rheumatology (ACR) ha definido los criterios, con una sensibilidad del 97 % y especificidad del 98 % para esclerosis sistémica, y son los siguientes:

Criterio Mayor:

- Esclerosis proximal difusa (troncal) (piel tirante, engrosada, induración sin fóvea)

Criterios Menores:

- Esclerodactilia (solamente dedos de manos y/o pies)
- Cicatrices puntiformes digitales o pérdida de sustancia en los pulpejos digitales
- Fibrosis pulmonar basal bilateral

Los pacientes deben cumplir el criterio mayor o dos de los tres criterios menores. El fenómeno de Raynaud es observado en el 90-98 % de los pacientes con ES.

Subtipos de Esclerosis Sistémica

	Difusa	Limitada*
Compromiso de piel	Extremidades distal y proximal, cara, tronco	Distal de los codos, cara
Fenómeno de Raynaud	Comienzo dentro de 1 año o al tiempo de los cambios cutáneos	Puede preceder la enfermedad dérmica por años
Compromiso orgánico	Pulmonar (fibrosis intersticial); renal (crisis hipertensiva renovascular); gastrointestinal; cardiaco	Gastrointestinal; hipertensión arterial pulmonar después de 10-15 años de enfermedad en <10% de pacientes; cirrosis biliar
Capilares ungueales	Dilatación y pérdida capilar	Dilatación sin significativa pérdida capilar
Anticuerpos antinucleares	Anti-topoisomerasa 1	Anticentrómero

- También referido como CREST (calcinosis, Raynaud, esofágica dismotilidad, esclerodactilia, telangiectasia).

ANEXO 7

CUESTIONARIO 1

a- Datos de identificación

b- Antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular

c- Antecedentes personales de hipertensión arterial y obesidad

d- Consumo de tabaco

ANEXO 8

Carta de Consentimiento Informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
DR. ANTONIO FRAGA MOURET.

Hoja de consentimiento bajo información para participar en el protocolo: SÍNDROME METABÓLICO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.

Este documento, tiene por objeto, formalizar y hacer constar el CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION Y UTILIZACIÓN de los resultados obtenidos de los estudios realizados a pacientes con esclerosis sistémica progresiva incluidos en el protocolo antes mencionado, para los fines al investigador convenga.

El suscrito (paciente, o en su caso, familiar, tutor o representante legal) con nombre: _____ y número de seguridad social _____, en pleno uso de mis facultades mentales y en ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

Expreso mi libre voluntad de ser parte del protocolo. Se me ha explicado que estos procedimientos podrían ser útiles o no para prevenir y tratar enfermedades relacionadas a mi enfermedad de base que es esclerodermia.

Expreso mi libre voluntad para la realización de los estudios requeridos en el presente trabajo de investigación; e me ha explicado ampliamente que el estudio requiere de medidas antropométricas a mis persona como estatura, peso, circunferencia de cintura, así como la canalización de de un vena de una de las extremidades superiores para toma de muestras de sangre, pudiéndose presentar complicaciones como dolor en el sitio de punción, formación de hematoma e infección en el sitio de punción; en caso de que se me administre glucosa oral, está será una carga de 75 gramos en forma de solución, en una sola toma, con efectos adversos como malestar general, náusea, vómito y mareo, los cuales son efectos transitorios y se me ha garantizado el otorgarme asistencia médica de urgencia en caso de así requerirlo, con toma de una una segunda muestra sanguínea a las dos horas después de haberla ingerido. Todo se me realizará en en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza; objeto cumplir con la normatividad establecida en la ley de Seguro Social y sus reglamentos.

Que el médico Olga Lidia Vera Lastra, con número de matricula y número de cedula profesional quien es investigador principal en este proyecto y el médico Ana Lilia Peralta Amaro residente de la especialidad de Medicina Interna, con número de matrícula 99164696, cédula profesional, como segundo investigador, me ha proporcionado la información completa sobre mi enfermedad y estado actual, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO, haciéndome saber las opciones, posibles riesgos y complicaciones consistentes en la realización de los estudios antes señalados. Que en algunos casos a pesar de las precauciones y cuidados al realizarse los procedimientos medico-quirúrgicos e intervenciones pueden presentarse complicaciones, haciéndose hincapié que estas pueden derivarse de las condiciones previas de mi organismo y de la complejidad y severidad de la enfermedad y/o estado que presento.

Que la realización de estos estudios permite en forma simultánea la obtención de datos relevantes para la elaboración del estudio y útiles en la evaluación integral de mi estado de salud.

Se me ha garantizado salvaguarda mi intimidad, privacidad, y que no será divulgada o publicada, información alguna de mi estudio sobre mi enfermedad, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.

Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente los alcances y los riesgos, de los estudios que se me practicarán.

Ante la información proporcionada sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi enfermedad, mediante el presente escrito expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO y SIN PRESION alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos en el presente estudio. ACEPTO Y AUTORIZO se me atiendan las contingencias y emergencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse; teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad de REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO y de rehusar el a la realización de los estudios señalados inicialmente, por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, al (los) investigador (es), autoridades y personal de la salud de este Hospital.

México D.F. a _____ de _____ de 20__.

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Nombre y firma del paciente, familiar,
Tutor o representante legal

Nombre y firma del médico.
Seris y Zaachila sin número, Colonia la Raza,
Delegación Azcapotzalco, México D.F.

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

Nombre y firma del testigo.

Nombre y firma del testigo.
Seris y Zaachila sin número, Colonia la Raza,
Delegación Azcapotzalco, México D.F.