



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE DIABETES INDUCIDA
POR ESTEROIDE EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
CRISTIAN ALEJANDRO DIMAS RAMÍREZ

TUTORES DE TESIS
DRA. ANA BARRERA VARGAS
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA,
INCMNSZ

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS MÉDICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
INCMNSZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



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.

HOJA DE FIRMAS

Tesis para obtener el título de especialista en medicina interna.

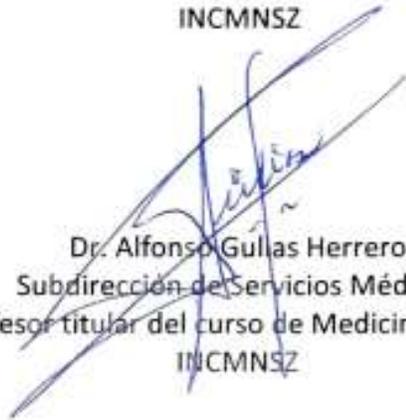
"Factores asociados con el desarrollo de diabetes inducida por esteroide en pacientes con nefropatía lúpica"



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Dirección de Enseñanza
INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Alfonso Gullas Herrero
Subdirección de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna
INCMNSZ



Dra. Ana Barrera Vargas
Departamento de Inmunología y Reumatología
INCMNSZ



Dr. Cristian Alejandro Dimas Ramírez
Residente de cuarto año de Medicina Interna
INCMNSZ

ÍNDICE

1.	Resumen.....	4
2.	Marco teórico.....	5
3.	Planteamiento del problema y justificación.....	8
4.	Objetivos.....	9
	4.1 Objetivo primario	9
	4.2 Objetivos secundarios	9
5.	Metodología.....	10
6.	Resultados.....	11
	6.1 Epidemiología	11
	6.2 Variables basales de riesgo clásicas	11
	6.3 Variables relacionadas con lupus	11
	6.4 Variables de nefropatía lúpica	12
	6.5 Variables relacionadas con actividad de lupus	12
	6.6 Variables del control metabólico	12
	6.7 Variables de la inducción	12
	6.8 Análisis de regresión logística	12
	6.9 Seguimiento a tres años	13
7.	Discusión.....	14
8.	Conclusiones.....	17
9.	Anexos.....	18
10.	Referencias bibliográficas.....	21

1. Resumen

A pesar de los bien conocidos efectos adversos de los glucocorticoides, actualmente estos medicamentos continúan siendo empleados en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) y son fundamentales en el tratamiento de inducción de nefropatía lúpica (NL). Una de las complicaciones asociadas con el uso de glucocorticoides es la diabetes inducida por esteroide (SID por sus siglas en inglés). Sin embargo, la información relacionada con esta condición en pacientes con LEG es aún escasa. El objetivo del presente estudio fue determinar los factores asociados con el desarrollo de SID en pacientes que reciben tratamiento de inducción para NL.

Métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado a una cohorte retrospectiva en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México. El análisis incluyó pacientes con diagnóstico de NL con biopsia renal entre 2012 y 2017, quienes recibieron tratamiento de inducción con esteroides y que tuvieron un seguimiento de al menos un año posterior al inicio de la inducción. Se excluyeron pacientes con el diagnóstico previo de diabetes mellitus (DM). Se analizaron diferencias entre el grupo de casos nuevos de SID y el grupo control. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables asociadas con el desarrollo de SID.

Resultados. Se incluyeron 358 pacientes con NL, de los cuales 35 (9.77%) desarrollaron SID (casos). Se seleccionaron 2 controles para cada caso (n=70). De las características basales al inicio de la inducción, el grupo de pacientes que desarrolló SID tenía mayores factores de riesgo metabólico (índice de masa corporal, dislipidemia) comparado con el grupo control. El puntaje metabólico para la resistencia a la insulina (METS-IR) fue también mayor en los pacientes con SID. En relación con las variables asociadas con LEG, el grupo de SID presentó menor cuenta de linfocitos, mayor relación de neutrófilos/linfocitos, así como una puntuación más alta en las escalas de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) y SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index). Interesantemente, la dosis acumulada de esteroide previa a la inducción fue mayor en los controles. Finalmente, en relación al tratamiento de inducción, un mayor porcentaje de los pacientes que presentaron SID recibieron tratamiento de inducción con bolos de esteroide y un menor porcentaje recibieron antimaláricos. En el análisis de regresión logística, solo el puntaje de SLICC-DI permaneció significativo, pero se encontró una tendencia para los índices de SLEDAI y METS-IR para ser factores de riesgo, así como para el uso de antimaláricos para ser protector. Finalmente, se analizó la proporción de pacientes que continuaron cumpliendo los criterios para DM tras 3 años de seguimiento. Esto se encontró en 11.4% de los casos, y ninguno de los controles.

En conclusión, el desarrollo de SID en pacientes que recibieron tratamiento de inducción para NL está asociado tanto con factores de riesgo metabólicos clásicos, como con factores específicos de LEG. El uso de antimaláricos durante la inducción podría asociarse con un efecto protector. Se debe estar atento ante la posibilidad de esta complicación con el objetivo de implementar estrategias de detección y tratamiento apropiadas.

2. Marco teórico

Los glucocorticoides, también conocidos como esteroides, actualmente representan uno de los grupos de medicamentos más usados para el tratamiento de muchas de las enfermedades reumatológicas. Son utilizados en dosis altas para el tratamiento de exacerbaciones o actividad grave, y en dosis más bajas para el tratamiento crónico. Es de resaltar también que son un pilar en el tratamiento de inducción de la NL activa.¹ En un estudio publicado en el año 2000 de la cohorte de lupus Hopkins se reportó que solo 11% de los pacientes nunca habían sido tratados con esteroide.² Por lo anterior, es bien conocido por los médicos que su administración se asocia con múltiples efectos adversos a corto y largo plazo.

Dentro de los eventos considerados como daño en pacientes con LEG, asociado con el uso de esteroides, se ha reportado una asociación estadísticamente significativa con: cataratas (RR 1.7), necrosis avascular (RR 1.6), fractura por osteoporosis (RR 1.9), enfermedad arterial coronaria (RR 1.7) y DM (RR 1.5).² La presentación de efectos adversos pudiera ser dependiente de la dosis, ya que se ha encontrado que los pacientes que son tratados con dosis medias y altas de esteroides presentan una mayor acumulación de daño, cuantificada en el índice SLICC-DI, en comparación con pacientes que no usan estos fármacos. Dicha asociación no parece encontrarse en pacientes tratados con dosis bajas de esteroides.^{3,4} Es por ello que a pesar de ser necesaria su prescripción con el fin de controlar la actividad de la enfermedad, existe cada vez una mayor tendencia a disminuir en lo posible el tiempo de uso y la dosis empleada, manteniendo un equilibrio entre el daño y el beneficio esperado.⁵ En el caso de la terapia de inducción en pacientes con NL comienza a encontrarse evidencia de que puede ser similar en eficacia el uso de prednisona en dosis altas (1 mg/kg/día) que en dosis más bajas (0.3 a 0.5 mg/kg/día), a pesar que la heterogeneidad de los criterios de remisión entre los estudios dificulta una adecuada comparación entre los mismos.⁶

El uso de esteroides sistémicos se ha asociado con el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con diabetes preexistente (denominada hiperglucemia inducida por esteroides), así como diabetes de nuevo inicio (SID) en pacientes sin este diagnóstico previo.⁷ Dicho efecto adverso pareciera deberse a los efectos genómicos de los esteroides, al igual que otros efectos secundarios, y, a pesar de en un inicio considerarse dependientes de la dosis y tiempo de uso, ^{6,8} hoy en día existe duda acerca de esta relación. La razón de momios con el uso de esteroides para el desarrollo de diabetes de nuevo inicio se ha reportado entre 1.36 y 2.31, dependiendo de la población estudiada.⁹

En el particular caso de pacientes con enfermedades reumatológicas, se ha comenzado a reconocer que el riesgo de desarrollar DM es aún mayor a otros grupos de paciente con el empleo de esteroides. En un estudio retrospectivo de 102 pacientes con artritis reumatoide tratados con esteroides, se encontró una incidencia de SID de 8.8% (9 de 102 pacientes). Sin embargo, destacó el hallazgo de que solo un paciente fue diagnosticado y manejado durante seguimiento clínico habitual, y en ninguno de los pacientes se había evaluado factores de riesgo previos para DM.¹⁰ El escrutinio y tratamiento inicial de dicha complicación recién van tomando importancia entre reumatólogos y demás médicos, y no existe de momento un consenso o guía de manejo en específico para esta entidad. La EULAR en su consenso basado en la evidencia de la terapia con glucocorticoides a dosis medias a altas, solo menciona que se debe realizar un monitoreo del control glucémico al inicio y durante el tratamiento con esteroides, y que la frecuencia del mismo dependerá de la dosis y tiempo de uso.¹¹

Existe duda acerca de si los factores de riesgo para el desarrollo de SID son similares a los descritos clásicamente para el desarrollo de DM tipo 2, ya que la evidencia es de baja calidad y contradictoria. En los reportes de pacientes con diversas enfermedades tratadas con esteroides (neurológicas, renales, trasplantes) se ha reconocido a la dosis y tiempo de uso de esteroide como los principales factores, siendo también relevantes la edad y el índice de masa corporal (IMC).⁹ En contraste, en un estudio de casos y controles enfocado en encontrar diferencias en las características basales y desenlaces de pacientes con SID y pacientes con DM tipo 2, se encontró que los primeros tenían menor peso e historia familiar de DM, y presentaron menos complicaciones micro y macrovasculares, sin diferencia en la presentación de síndrome metabólico.¹²

Al analizar específicamente pacientes con enfermedades reumatológicas, los hallazgos también son variables. En un estudio de casos y controles de dichos pacientes en tratamiento con esteroides, se analizaron los factores predisponentes para el desarrollo de diabetes y se compararon con los de aquellos que no presentaron dicha complicación. La dosis acumulada de esteroide fue el único factor significativamente asociado con el desarrollo de diabetes.¹³

Con el fin de intentar explicar las alteraciones provocadas por los esteroides en el control del metabolismo de la glucosa, se han realizado múltiples estudios enfocados en la fisiopatogenia de dicha entidad. El efecto de los glucocorticoides en el metabolismo de la glucosa resulta de múltiples mecanismos que convergen en dos principales alteraciones: la disfunción de las células beta pancreáticas y la resistencia a la insulina en diversos tejidos.

Durante el uso inicial de esteroide, la aparición de hiperglucemia favorecida por el esteroide parece deberse a una reducción de la sensibilidad a insulina y la capacidad de secreción de insulina por el páncreas. En un estudio que evaluó el efecto en ratas de la administración enteral de dexametasona en la captación de glucosa en el músculo estriado, se encontró que ésta se encontraba disminuida debido a una menor presencia del transportador GLUT-4 en la membrana, a pesar de su contenido aumentado en el tejido total. Se concluyó que el esteroide inhibió el transporte a la membrana celular de GLUT-4, lo cual provocaba resistencia a la acción de la insulina, ya que dicho transportador es el principal involucrado en la captación de glucosa por los tejidos sensibles a insulina (músculo estriado, cardíaco y tejido adiposo).¹⁴ Se ha encontrado que esta resistencia a la acción de la insulina sobre la presencia del transportador GLUT-4, no solo es debida a un efecto directo de los glucocorticoides en el músculo, sino también indirectamente al influir en el metabolismo de lípidos y proteínas, que interfiere a su vez con la acción de la insulina.¹⁵

El aumento de la glucosa plasmática también se debe al efecto conocido de los glucocorticoides en favorecer la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado. En un estudio en el cual se evaluó el efecto *in vivo* en ratas de la administración de dexametasona intramuscular sobre la gluconeogénesis, se encontró que dicho proceso se ve favorecido por un aumento en la carboxilación del piruvato, paso inicial en la síntesis de glucosa a partir de piruvato.¹⁶ De esta manera, los glucocorticoides aumentan la producción de glucosa directamente a través de la gluconeogénesis, e indirectamente al inducir resistencia a la acción de la insulina en el hígado.¹⁵

Dentro de la investigación del efecto en humanos de los esteroides exógenos, en un estudio realizado en 20 hombres sanos en quienes se evaluó el efecto de la administración por 3 días de dosis bajas (2 mg por día) contra dosis altas (6 mg por día) de dexametasona, se encontró que en el grupo de dosis altas se producía una alteración en la tolerancia a la glucosa, manifestada como resistencia a la insulina y leve hiperglucemia. Esto se debió a un desbalance entre la resistencia a la acción de la insulina para favorecer la captación de glucosa, y la respuesta compensatoria pancreática en su producción.¹⁷ Es de resaltar que este estudio se realizó en sujetos sanos, sin embargo, se ha encontrado que la compensación pancreática al aumento de la resistencia a la insulina inducida por los esteroides no sucede, incluso con dosis bajas, en pacientes susceptibles al desarrollo de DM: familiares en primer grado de pacientes con DM,¹⁸ o sujetos con alteración en la secreción de insulina.^{19,20} Por tal motivo, se especula que el efecto hiperglucémico de los esteroides en cursos cortos se puede deber al aumento en la resistencia a la insulina en los tejidos, sobre todo en sujetos con una alteración previa en la respuesta del páncreas a la hiperglucemia.

A diferencia de los estudios previos donde se evaluó la respuesta pancreática posterior al uso de esteroides con la administración intravenosa de glucosa, en otro ensayo posterior se evaluó dicha respuesta de una forma más fisiológica. En hombres sanos que recibieron una dosis única de 75 mg de prednisolona o 2 semanas de dosis diarias de 30 mg, fueron evaluadas diferentes funciones de la respuesta pancreática a una comida estandarizada. Se encontró que, además de inducir resistencia a la insulina, los esteroides también comprometían la función pancreática, alterando distintos parámetros relacionados con la secreción de insulina. Las únicas diferencias entre los resultados del ensayo de dosis única y el de 2 semanas, fueron que en el primero se observó una mayor hiperglucemia sin aumento concomitante del péptido C. Se planteó que la respuesta compensatoria a la hiperglucemia con el aumento de la secreción de insulina podría recuperarse tras algunos días de continuar el tratamiento con el esteroide.²¹

Los esteroides pueden inducir la apoptosis de las células beta pancreáticas, según se ha encontrado en estudios in vitro²², lo cual a largo plazo puede alterar la secreción de insulina. Además los esteroides pueden favorecer el aumento de peso y la aparición de los componentes del síndrome metabólico, con ello aumentando la resistencia a la insulina y la presencia de hiperglucemia, sobre todo postprandial. Esto pudiera ser dependiente de la dosis a partir de cierto umbral. En un estudio de pacientes con lupus se encontró que, en comparación con dosis bajas de esteroide, la dosis medias (> 7.5 mg /día) se asociaron con mayores niveles de insulina y péptido C, así como con mayor resistencia a la insulina (evaluada con el índice HOMA).²³

A pesar de no existir una guía de práctica clínica específica de SID, los criterios para su diagnóstico utilizados en los diferentes ensayos son los mismos que los establecidos para los otros tipos de DM: glucosa plasmática en ayuno \geq a 126 mg/dl, glucosa plasmática \geq 200 mg/dl a las 2 horas posteriores a una carga de 75 g de glucosa, hemoglobina glucosilada \geq 6.5%, o glucosa plasmática al azar \geq 200 mg/dl con síntomas clásicos de hiperglucemia.²⁴ Sin embargo, se requiere adicionalmente la exclusión del diagnóstico de DM previo al uso de esteroide.⁹

3. Planteamiento del problema y justificación

Los esteroides se cuentan entre los fármacos de más amplio uso en la práctica médica. Actualmente constituyen el grupo de los medicamentos mayormente empleados en nuestra población para el manejo en pacientes con LEG, y en particular en el tratamiento de inducción de NL. La NL probada con biopsia se presenta en cerca del 29% de los pacientes con LEG, e incluso corresponde a un mayor porcentaje de las enfermedades glomerulares secundarias en población latina.²⁵

Parte de los efectos adversos de los esteroides incluyen el desarrollo de DM en pacientes sin el diagnóstico previo (SID). La incidencia reportada de SID depende de la población estudiada, métodos de detección y criterios de diagnóstico, sin embargo se considera una complicación frecuente (hasta 25.9%). A pesar de su presentación frecuente, la información relacionada con esta condición en pacientes con LEG es aún escasa, sobre todo la relacionada con los principales factores de riesgo. En los reportes de pacientes con otras enfermedades tratadas con esteroides se ha reconocido a la dosis y tiempo de uso de esteroide como los principales factores de riesgo. Sin embargo, existe duda acerca de si otros factores de riesgo que participan son similares a los descritos clásicamente para el desarrollo de DM tipo 2, ya que la evidencia es contradictoria y de baja calidad.

El escrutinio y tratamiento inicial de dicha complicación recién va tomando importancia entre reumatólogos y demás médicos, y no existe de momento un consenso o guía de manejo en específico para esta entidad. Un mayor conocimiento de la forma de presentación y los factores de riesgo de SID permitirá implementar mejores estrategias de detección y tratamiento de esta complicación en pacientes con LEG.

4. Objetivos

4.1 Objetivo primario

Determinar los factores asociados con el desarrollo de SID en pacientes que reciben tratamiento de inducción para NL.

4.2 Objetivos secundarios

1. Conocer la incidencia de SID en pacientes con NL.
2. Analizar las diferencias entre las características basales, de tratamiento y del seguimiento de pacientes que desarrollan SID y controles que no la desarrollan.
3. Determinar factores predictores del desarrollo de SID.

5. Metodología

Tras obtener la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), y en acuerdo con la Declaración de Helsinki, se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles anidado a una cohorte retrospectiva de pacientes con NL, en el INCMNSZ, en la Ciudad de México. Los pacientes pertenecientes a dicha cohorte se reclutaron entre 2012 y 2018. Los criterios de inclusión fueron: adultos de al menos 18 años de edad, diagnóstico de NL con biopsia renal compatible, y tratamiento de inducción con esteroide para NL. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de diabetes mellitus previo al inicio del tratamiento de inducción, y pérdida del seguimiento antes de 1 año. El criterio de eliminación fue no contar con expediente clínico completo para recabar las variables comprendidas en el estudio.

Se realizó la revisión de expedientes físico y electrónico del INCMNSZ (SOTECI, Labsis, SIPAM) con el fin de obtener información acerca de las características basales, del tratamiento y seguimiento. La información fue recolectada en una hoja de datos SPSS Statistics 25.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se agruparon de acuerdo a la condición acerca de si cumplían los criterios de la ADA 2021 para diabetes mellitus, prediabetes o no cumplían ninguno, en el plazo de 1 año de seguimiento. Posterior a ello, se realizó un análisis de diferencias entre dos grupos: los pacientes que desarrollaron SID, que se consideraron como los casos, y pacientes que no desarrollaron dicha complicación, que se definieron como los controles. Se eligieron 2 controles por cada caso, pareados de acuerdo a la fecha de la biopsia renal. Las variables para el análisis de las diferencias entre los dos grupos de investigación se agruparon en: factores de riesgo clásicos, características de lupus basales, características de NL basales, características de actividad de lupus, características del control metabólico y características del tratamiento de inducción.

Se realizó inicialmente un análisis bivariado de las diferencias en las características ambos grupos. Para la estadística descriptiva se emplearon medidas de tendencia central. Las variables categóricas se expresaron con porcentajes y frecuencias, mientras que las continuas con media y desviación estándar. Para la comparación de variables entre los dos grupos, se aplicaron las pruebas t de Student o U de Mann Whitney según correspondiera y χ^2 de Pearson en el caso de las categóricas. Todas las variables con asociación significativa con el desarrollo de diabetes fueron exploradas en un modelo de regresión logística para evaluar su papel como potenciales predictores. Se consideró una diferencia como significativa si presentaba una p menor a 0.05.

Finalmente, para un análisis exploratorio adicional se buscó información a los 3 años tras el inicio del tratamiento de inducción, acerca de si los pacientes continuaban cumpliendo criterios de diabetes, prediabetes o ninguno, así como del uso de hipoglucemiantes.

6. Resultados

6.1 Epidemiología

Inicialmente se incluyeron en total 358 pacientes con NL, sin diagnóstico previo de diabetes. Éstos se dividieron en tres grupos de acuerdo a los criterios de la ADA 2021 para diabetes y prediabetes. El primer grupo se componía de pacientes que cumplieron criterios para el diagnóstico de diabetes. El segundo grupo incluía los pacientes que cumplieron los criterios para prediabetes. Y el tercer grupo lo integraban los pacientes que no pudieron ser diagnosticados con diabetes, ni con prediabetes.

Se encontró una incidencia de 35 pacientes que cumplieron criterios de diabetes mellitus dentro del primer año de seguimiento posterior al inicio de la inducción (9.77%), así como 89 pacientes que cumplieron criterios de prediabetes (25.07%). El resto de pacientes no cumplieron criterios para ninguna de las dos condiciones. La mayoría de los pacientes que se diagnosticaron con diabetes cumplieron el criterio de glucemia alterada en ayuno (94%), un paciente cumplió el criterio de glucemia al azar elevada (2.8%) y otro paciente más el criterio de hemoglobina glucosilada elevada.

Cabe recalcar que la mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de diabetes mellitus en un corto periodo tras el inicio del tratamiento de inducción: 80% se diagnosticaron dentro de las dos primeras semanas, y al mes el número ascendía a 85% de los pacientes.

Es de especial interés algunos hallazgos tras un año de seguimiento, ya que en ninguno de los pacientes que se clasificaron como casos en este estudio se había incluido el diagnóstico de SID en el expediente clínico, y por lo tanto tampoco se encontraban usando ningún tipo de fármaco hipoglucemiante al finalizar el año.

Para el análisis de las diferencias entre grupos, se consideraron como los casos a los pacientes que habían cumplido los criterios para diabetes mellitus ($n = 35$) y se eligieron 2 controles que no hubieran cumplido ninguno de los criterios para diabetes ni prediabetes, pareados por la fecha de la biopsia renal ($n = 70$). La tabla 1 muestra todas las variables que se incluyeron en el análisis de las diferencias entre ambos grupos, remarcando aquellas asociadas significativamente con el desarrollo de SID.

6.2 Variables basales de riesgo clásicas

En lo que respecta a los factores de riesgo típicamente asociados al desarrollo de DM, los pacientes con SID presentaron mayor peso, IMC e historia de dislipidemia en comparación con los controles. No se encontraron diferencias significativas en el sexo, edad, estatura, historia familiar de diabetes, estatus de fumador y la presentación de hipertensión arterial sistémica.

6.3 Variables relacionadas con lupus

En relación con las variables basales e historia de actividad de LEG, un mayor porcentaje de pacientes con SID presentaban actividad hematológica y serología diagnóstica de SAF en comparación con los controles. No hubo diferencias significativas en la presentación de otras actividades de lupus, ni en los anticuerpos específicos para el diagnóstico de SAF o la historia de trombosis. Tampoco fueron significativamente diferentes la edad al diagnóstico de lupus, el tiempo de evolución con el diagnóstico de lupus ni en el porcentaje de pacientes con uso previo de esteroide. Sin embargo, es de remarcar que la dosis acumulada de esteroide previa a la inducción fue significativamente mayor en los controles.

6.4 Variables de nefropatía lúpica

Referente a la presentación de NL, se encontró que los casos presentaron niveles de creatinina sérica significativamente más elevados, así como una menor tasa de filtración glomerular (TFG). No se observaron diferencias significativas en la proteinuria de 24 hrs, la relación proteinuria-creatinina en orina ni tampoco en la presentación de hematuria o piuria. En los hallazgos de la biopsia renal, se reportó un índice de cronicidad mayor en los casos comparado con los controles, pero sin diferencias en la clase de nefropatía ni tampoco en el índice de actividad.

6.5 Variables relacionadas con actividad de lupus

Con respecto a la actividad de la enfermedad, en los pacientes que presentaron SID se encontró una menor cuenta de linfocitos, mayor relación neutrófilos/linfocitos y mayor porcentaje de pacientes con niveles bajos de complemento C3. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con complemento C4 bajo, la cuenta de leucocitos, la relación plaquetas-linfocitos, así como los niveles de anticuerpos anti-DNA de cadena doble. Adicionalmente, en comparación con los controles, los pacientes con SID presentaron puntajes más elevados en los índices de SLEDAI y SLICC-DI.

6.6 Variables del control metabólico

En el caso de las variables relacionadas con el control metabólico, los pacientes con SID mostraron significativamente mayores niveles de glucosa y triglicéridos, así como menores niveles de HDL. No se encontraron diferencias en los niveles de LDL. Con las variables previas, y tras el cálculo del índice METS-IR, se encontró que los casos presentaban significativamente un mayor puntaje, y un mayor porcentaje se encontró con puntaje mayor a 50.

6.7 Variables de la inducción

Finalmente, acerca del tratamiento de inducción, a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de casos se les administraron bolos de esteroide. El uso de antimaláricos durante la inducción (cloroquina/hidroxiclороquina) fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron SID, pero no hubo diferencia en el empleo de otros medicamentos para el tratamiento de inducción.

6.8 Análisis de regresión logística

Se utilizó la regresión logística condicional para calcular la razón de momios usando cuatro niveles de ajuste: (1) no ajustado, (2) ajustado por edad, sexo, sobrepeso y dosis acumulada de esteroide, (3) agregando comorbilidades metabólicas y medicamentos, y finalmente (4) agregando el ajuste mutuo para el número de complicaciones agudas y crónicas de lupus. La variable que se mantuvo con asociación significativa con el desarrollo de SID en el modelo de regresión logística fue el índice SLICC-DI (RM 3.64 IC 95% 1.90 a 6.28, $p < 0.0001$), y se encontró una tendencia hacia un mayor riesgo con el índice SLEDAI (RM 1.13 IC 95% 0.99 – 1.28, $p 0.06$), y METS-IR (RM 1.06 IC 95% 0.99 a 1.13, $p 0.067$). Cabe recalcar que el uso de antimaláricos mostró una tendencia hacia un efecto protector contra el desarrollo de SID (OR 0.32, 95%CI 0.08-1.2, $p 0.09$).

6.9 Seguimiento a tres años

Como un análisis exploratorio, se extendió el seguimiento de los casos y controles tras tres años del inicio del tratamiento de inducción con esteroides. Se analizó si los pacientes continuaban cumpliendo los criterios para clasificarse con diagnóstico de diabetes mellitus o no, y si había una diferencia en la proporción entre el grupo de casos y el de los controles. La proporción de pacientes que continuaron cumpliendo los criterios para diabetes mellitus tras tres años de seguimiento fue del 11.4% en el grupo de los casos, y ninguno cumplió los criterios en el caso de los controles (OR 20.1 IC 95% 1.05 – 385, p 0.01).

7. Discusión

Este es el primer estudio que evalúa la presentación y factores asociados con el desarrollo de SID en población latina, así como también es el primer estudio en pacientes con NL enfocado en dicha complicación.

La incidencia de SID en esta población fue de 9.77%, así como la incidencia de prediabetes fue de 25.07%. En la población en específico de pacientes con lupus, la incidencia de SID se ha reportado previamente entre 0.4% y 25.9%, dependiendo de los estudios usados para la detección, el momento de la evaluación, así como la población estudiada.^{26, 27, 28, 29} En el caso de pacientes con nefropatías primarias se reportó una incidencia del 40%, y los factores que se asociaron significativamente con mayor riesgo fueron mayor edad y mayor índice de masa corporal. Cabe recalcar que el método de detección fue la presencia de glucosuria significativa, y la medición de glucemia postprandial.³⁰ Cuando se estudió una población compuesta de pacientes no expuestos previamente a esteroides con enfermedades reumatológicas, así como nefropatías primarias, y realizando la detección mediante glucemia en ayuno y postprandial, se reportó una incidencia de 65.6% de pacientes con diabetes de nuevo inicio.

En el presente estudio, una mayor edad, tasa de filtrado glomerular y hemoglobina glucosilada se asociaron significativamente con mayor riesgo del desarrollo de esta complicación.³¹ Es así que el porcentaje de pacientes que desarrollaron SID en este estudio es similar a lo reportado previamente en pacientes con lupus, sin embargo pareciera ser mucho menor a lo reportado en estudios con poblaciones diferentes. Esto puede deberse en gran medida a los métodos usados para la detección. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con glucemia en ayuno, sin embargo, pareciera que el empleo adicional de glucemia postprandial aumenta la tasa de detección, como sucedió en los dos últimos estudios.^{30, 31} La edad pudiera también ser un factor importante en la incidencia, sin embargo, como ya se mencionó, la presentación de SID fue similar a otros estudios previos de pacientes con LEG, a pesar de que la media de edad es menor en nuestro estudio.

Con respecto a la presentación de prediabetes, nuestro estudio encontró una incidencia del 25.07%, sin embargo, se desconoce si debido a los métodos de detección existe una incidencia subestimada de diabetes mellitus que se catalogaron como casos de prediabetes. En un estudio prospectivo que buscó la incidencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa de pacientes con nefropatía en tratamiento con esteroides, se encontró una incidencia de 18.15% de diabetes, y 17.16% de prediabetes, usando glucemia en ayuno y curva de tolerancia oral a la glucosa en el seguimiento. La glucosa en ayuno, y el cambio en dicho parámetro a los 3 meses fueron los predictores más importantes del desarrollo de diabetes.³²

Merece especial mención el hallazgo de que al año de seguimiento ninguno de los casos había sido diagnosticado con SID en su seguimiento clínico habitual, y tampoco se encontraban usando algún fármaco hipoglucemiante. Esto nuevamente pone de manifiesto la poca atención de los médicos en los años anteriores hacia dicho diagnóstico, y su alta incidencia, así como de la deficiencia en las estrategias de tamizaje. Esto no es un caso único, sino que destaca la baja tasa de detección de pacientes con SID en cohortes de pacientes con LEG que buscaron la relación del uso de esteroides con el aumento del daño irreversible cuantificado por SLICC-DI. En los mismos se reportó una incidencia menor al 5%^{4, 33}, notablemente menor a la reportada por estudios con enfoque en diabetes mellitus, probablemente debido a que los primeros no fueron diseñados para la búsqueda intencionada de dicha complicación.

Así mismo, se considera de gran relevancia el hecho de que un porcentaje significativamente mayor de los casos se mantuvieron cumpliendo criterios de diabetes tras tres años de seguimiento, ya que en ninguno de los controles se encontró algo similar. Esto pudiera significar que el presentar una alteración en el metabolismo de la glucosa al utilizar dosis altas de esteroides inicialmente es un factor de riesgo muy importante en las alteraciones permanentes que llevan al diagnóstico de DM y el requerimiento de medicamentos hipoglucemiantes.

Los factores de riesgo que se han reportado en diferentes poblaciones de pacientes con lupus son variados y no han sido constantes en los diferentes estudios. En un estudio realizado en Irán, se reportaron que la edad (OR 1.07), historia familiar de diabetes (22.7) y el uso de micofenolato de mofetilo (5.1) eran predictores del desarrollo de diabetes.²⁸ Otro estudio

en Malasia encontró que los factores de riesgo que se asociaron con el desarrollo de diabetes fueron el uso de prednisona ≥ 1 mg/kg/día (OR 7.6), el número de sistemas afectados por lupus (2.2), circunferencia de cintura (1.1) y el nivel de triglicéridos (4.25), y por el contrario el uso de hidroxicloroquina tuvo un efecto protector (OR 0.11).²⁹ Otro estudio llevado a cabo en Corea en pacientes que se sometieron a dosis altas de esteroide, encontró que una mayor edad (OR 1.08), la historia familiar de diabetes (10.2), mayor dosis promedio de prednisona previa al estudio (1.09) y el uso de micofenolato de mofetilo (4.8) se asociaban significativamente con el desarrollo de diabetes.²⁷ Nuestro estudio analizó múltiples variables relacionadas con factores de riesgo clásicos metabólicos, de actividad de lupus y del tratamiento de inducción. Con ello se replicaron algunos hallazgos de los reportes previos, y se encontraron nuevas características que tienen relevancia y pueden monitorizarse. Dentro de los factores más importantes se encontró: el peso, IMC, la presencia de dislipidemia, glucemia en ayuno y el índice METS-IR (factores metabólicos); una mayor actividad de lupus manifestada como linfopenia, C3 bajo y mayores índices de SLEDAI y SLICC-DI (factores relacionados con lupus); y el uso de bolos de esteroide, así como un efecto protector del uso de antimaláricos (factores relacionados con la inducción).

La resistencia a la insulina es uno de los factores clave que contribuyen al espectro del síndrome metabólico en pacientes con lupus.³⁴ Se ha reportado que existe una mayor presentación de dicho síndrome en pacientes con lupus, pero solo cuando se usa la definición según la OMS, cuyos criterios incluyen la resistencia a la insulina, y no cuando se hace el diagnóstico según el NCEP III, que no la incluye en sus criterios.³⁵ Un problema del diseño retrospectivo, es que la medición de insulina no se realiza de rutina en la práctica clínica en muchos de los pacientes en riesgo de desarrollar diabetes. Por ello existen índices que no utilizan dicha medición, y que correlacionan adecuadamente con la presencia de resistencia a la insulina, como lo es el METS-IR.³⁶ En este ensayo se utilizó el cálculo del METS-IR como un subrogado de la resistencia a la insulina, como fue descrito previamente. También se incluyó en el análisis una variable categórica, con la división entre pacientes con METS-IR mayor o menor a 50, ya que en el estudio de validación del METS-IR, se encontró que un valor de corte de METS-IR > 51.13 presentaba la mejor sensibilidad y especificidad para la identificación de pacientes con resistencia a la insulina.³⁶ Tanto el puntaje del METS-IR, como la proporción de pacientes que tuvieron un METS-IR mayor a 50, fueron mayores en el grupo de los pacientes que desarrollaron SID, con ello reafirmando la contribución de variables relacionadas con el síndrome metabólico.

Adicionalmente, se encontró una importante contribución de la actividad de la enfermedad en el desarrollo de diabetes, a través de los índices evaluados, así como variables de control en el seguimiento de estos pacientes. Resultados comparables se han reportado con anterioridad. En un ensayo que evaluó el efecto de una semana de tratamiento con 30 o 60 mg de prednisona en los niveles de glucosa, insulina y péptido C, se encontró que los niveles de PCR y VSG se asociaron positivamente con el desarrollo de hiperglucemia.³⁷ De esta manera surge la hipótesis de que un mayor estado inflamatorio favorece la aparición de diabetes, ya sea por un efecto directo, o por un mayor requerimiento de esteroide. Con esta premisa, se ha intentado limitar el desarrollo de SID utilizando dosis bajas de esteroide, con lo cual se controle la actividad de la enfermedad, pero sin superar la dosis umbral a partir de la cual aumenta el riesgo de presentar alteraciones en la sensibilidad a la insulina e hiperglucemia. Dicha dosis pudiera ubicarse cercana a los 7.5 mg por día del equivalente de prednisona.^{7, 23} Existe cierta evidencia desde hace varios años de que el uso de esteroides a corto plazo, e inmunomoduladores como cloroquina a mediano plazo, a través del control de la respuesta inflamatoria en pacientes con actividad de enfermedades reumatológicas, puede revertir alteraciones en metabolismo de la glucosa.^{38, 39} Por lo tanto, la estrategia de tratamiento con esteroides a dosis bajas, obteniendo el mejor perfil de riesgo para SID, pareciera estar sustentada.

Complementando el análisis de la relación entre el tratamiento con esteroide y el desarrollo de SID, resulta de interés resaltar el hallazgo de un mayor uso de bolos de esteroide en el grupo de los casos, aunque pierde su significancia tras el análisis multivariado, quizá por el hecho de que en los pacientes con una mayor actividad de la enfermedad suelen usarse con una mayor frecuencia los bolos de esteroides en el tratamiento inicial. En comparación, ninguno de los estudios previos en pacientes con lupus encontró una asociación significativa de los bolos de esteroide con un mayor riesgo de SID.^{27, 28, 29} Por lo anterior, se ha comenzado a proponer un esquema de tratamiento para pacientes con actividad lúpica,

con el empleo de bolos de forma inicial, y posteriormente continuar con dosis bajas de esteroide (< 7.5 mg de prednisona) para el control crónico.

También cabe recalcar el hallazgo del factor protector del uso de antimaláricos para el desarrollo de diabetes. Esto ha sido reportado con anterioridad, sin embargo, el mecanismo fisiológico aún está en duda. En un ensayo que incluyó 149 mujeres con lupus, se encontró que aquéllas que se encontraban tomando hidroxicloroquina tenían menor glucemia en ayuno, menor nivel de LDL, y menor resistencia a la insulina (evaluada mediante HOMA-IR).⁴⁰ Posteriormente en un análisis de una cohorte retrospectiva de 8628 pacientes con lupus de inicio reciente, se encontró que una dosis acumulada de ≥ 129 g de hidroxicloroquina se asoció con un menor riesgo (HR 0.26) de desarrollar diabetes mellitus incidente.⁴¹

Como hallazgo interesante la dosis acumulada de esteroide previa a la inducción fue menor en los pacientes que desarrollaron SID. Esto pudiera deberse al diseño del estudio y reclutamiento de pacientes. Uno de los criterios de exclusión fue la presencia del diagnóstico previo de diabetes. Sin embargo, se incluyeron pacientes sin uso previo de esteroides, como con antecedente de haberlos recibido. Por lo anterior, existe la posibilidad que dentro de los controles hubiera una gran cantidad de pacientes que ya habían sido expuestos a esteroides, pero que al no contar con factores de riesgo determinantes, tuvieran una menor probabilidad de presentar SID. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con uso previo de esteroide no fue significativamente diferente entre los grupos, por lo que se necesitan nuevos ensayos con el fin de esclarecer dicho hallazgo.

Posterior al análisis multivariado solo el índice SLICC-DI se mantuvo con asociación significativa con el desarrollo de diabetes. No se cree que esto sea explicado por un mayor uso de esteroides previo, ya que como ya se mencionó, se encontró incluso una menor dosis acumulada de esteroides previa en aquellos que desarrollaron SID, por lo que puede ser relacionado a un mayor daño provocado por la enfermedad. Los índices SLEDAI y METS-IR se encontraron cercanos a la significancia estadística, quizá relacionado con el número de pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, se consideraron de gran relevancia ya que agrupan respectivamente un gran número de las variables relacionadas con la actividad de LEG y síndrome metabólico, ambos determinantes en el desarrollo de SID.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones. La principal es que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que el seguimiento de los pacientes se llevó a cabo según la práctica clínica habitual y no de una forma protocolizada. Es por ello que dentro de los criterios diagnósticos de diabetes establecidos por la ADA, la mayor parte de los casos cumplieron con los de glucosa alterada en ayuno, y una menor parte con hiperglucemia al azar. Ninguno fue detectado mediante curva de tolerancia a la glucosa, en parte explicado por el bajo porcentaje de pacientes a los que se les solicitó dicho estudio. Esto puede dar lugar a una menor sensibilidad para la detección de pacientes con diabetes. Un estudio reciente de pacientes con enfermedades reumatológicas encontró que los mejores momentos para la detección de diabetes en una estrategia de glucometrías 7 veces por día, son las mediciones postprandiales de la comida y la cena al tercer día de seguimiento, que correspondieron con los picos del descontrol glucémico. La medición de glucemias postprandiales elevó la tasa de detección de criterios de diabetes de 30% hasta 42%.⁴² Esto corroboró los hallazgos de reportes previos, en los que se encontró una alta tasa de detección, con la medición de glucemias post-prandiales en comparación con la baja tasa de detección si solo se hubiera usado glucemia en ayuno.^{31,43} Es por ello que la incidencia de SID en nuestro estudio pudiera estar infraestimada, por lo que un estudio prospectivo que evalué por completo los 4 criterios para el diagnóstico de diabetes podría determinar mejor la frecuencia de presentación en nuestra población.

8. Conclusiones

El desarrollo de SID en pacientes con tratamiento de inducción de NL está relacionado tanto con factores clásicos para el desarrollo de diabetes (IMC, dislipidemia, METS-IR como indicador de resistencia a la insulina), así como factores relacionados con la actividad de la misma enfermedad (SLEDAI y SLICC-DI). El uso de antimaláricos durante la inducción podría asociarse con un efecto protector.

Las alteraciones en la glucosa que llevaron al diagnóstico de SID fueron tempranas, y se mantuvieron en un gran número de pacientes incluso 3 años posteriores al inicio de la inducción. La contribución de la manera en la que se da el tratamiento con esteroides solo fue significativa en el caso de haber administrado bolos.

Se requiere de una mejor estrategia en el seguimiento de estos pacientes, que incluya una detección inicial de aquellos que presenten mayor riesgo, así como un seguimiento estrecho de los que tuvieron alteraciones tempranas en el metabolismo de la glucosa.

9. Anexos

Tabla 1. Características basales de casos de pacientes que desarrollaron SID y controles de pacientes que no desarrollaron dicha complicación.

Rasgo n=105	Casos de SID n=35	Controles n=70	p
Factores de riesgo típicos			
Sexo (mujer n, %)	29 (82.86)	66 (94.29)	0.060
Edad (años)	29.46 ± 1.76	28.54 ± 1.05	0.639
Peso (kg)	68.00 ± 2.77	61.26 ± 1.29	0.013
Altura (m)	1.59 ± 0.01	1.57 ± 0.01	0.222
IMC (kg/m ²)	26.63 ± 0.94	24.68 ± 0.50	0.048
Sobrepeso (IMC ≥25 kg/m ² ; n, %)	20 (57.14)	26 (37.14)	0.052
Historia familiar de diabetes (n, %)	20 (57.14)	34 (48.57)	0.407
Tabaquismo actual (n, %)	5 (14.29)	8 (11.43)	0.197
Historia previa de tabaquismo (n, %)	7 (20.00)	6 (8.57)	
Historia previa de hipertensión arterial (n, %)	6 (17.14)	9 (12.86)	0.554
Historia previa de dislipidemia (n, %)	10 (28.57)	7 (10.00)	0.015
Variables asociadas a LES			
Edad al diagnóstico (años)	21 (17.0-29.0)	22.5 (19.0-28.0)	0.337
Tiempo desde el diagnóstico de LES (meses)	33 (1.0-110)	21.5 (1.0-67.0)	0.315
Actividad mucocutánea (n, %)	17 (48.57)	36 (52.17)	0.728
Actividad articular (n, %)	20 (57.15)	32 (45.71)	0.270
Serositis (n, %)	7 (20.00)	13 (18.57)	0.861
Actividad renal (n, %)	29 (82.86)	60 (85.71)	0.701
Actividad hematológica (n, %)	25 (71.43)	31 (44.29)	0.009
Actividad neurológica (n, %)	3 (8.57)	3 (4.29)	0.372

Historia previa de Síndrome antifosfolípidos (n, %)	6 (17.14)	6 (8.57)	0.193
Trombosis previa (n, %)	4 (5.71)	4 (11.43)	0.298
Uso previo de esteroide (n, %)	55 (78.57)	30 (85.71)	0.380
Dosis acumulada de esteroide pre-inducción (equivalente a mg de prednisona)	8040 (600-17337.5)	13500 (3150-45530)	0.041
Anticuerpos IgM Anti-B2 Gp1 (n, %)	4 (11.76)	6 (9.09)	0.673
Anticuerpos IgG Anti-B2 Gp1 (n, %)	3 (8.82)	6 (9.09)	0.965
Anticuerpos IgM Anti-CL (n, %)	12 (35.29)	12 (18.18)	0.058
Anticuerpos IgG Anti-CL (n, %)	7 (20.59)	11 (16.67)	0.629
Anticoagulante lúpico (n, %)	8 (23.53)	7 (10.61)	0.086
Serología de síndrome antifosfolípido (n, %)	15 (44.12)	15 (22.73)	0.027
Variables asociadas a NL			
Creatinina (mg)	2.4 (1.31-3.78)	0.815 (0.63-1.5)	<0.0001
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)	29 (17.1-54.1)	98.35 (45-120.6)	<0.0001
Proteinuria en muestra de 24 horas (g)	3.325 (1.35-4.635)	3.43 (2.0-5.5)	0.3084
Proporción proteinuria-creatinina (g/g)	2.98 (1.96-7.3)	3.4 (1.73-5.82)	0.8632
Piuria (n, %)	30 (85.71)	52 (74.29)	0.182
Hematuria (n, %)	29 (82.86)	51 (72.86)	0.257
Clasificación de NL (ISN/RPS)	8 (4-8)	7 (5-8)	0.7338
Índice de actividad (puntaje)	6 (2-11)	5 (1-8)	0.0953
Índice de cronicidad (puntaje)	5 (3-7)	4 (2-6)	0.0479
Variables asociadas a actividad lúpica			
Leucocitos (células/mm ³)	8.03 ± 4.58	7.63 ± 3.65	0.6298
Linfocitos (células/mm ³)	0.92 ± 0.74	1.33 ± 0.83	0.0150
Proporción plaquetas-linfocitos (células/mm ³)	270 (107.4-406.6)	200.3 (157.5-351.1)	0.6039

Proporción Neutrófilos/linfocitos (células/mm³)	7.3 (4.9-15.5)	4.3 (2.9-8.3)	0.0022
Anticuerpos Anti-DNA (U/ml)	124 (46.3-692.6)	97.9 (13.7-595.2)	0.2261
C3 bajo (n, %)	30 (88.24)	48 (68.57)	0.030
C4 bajo (n, %)	30 (88.24)	55 (78.57)	0.232
SLEDAI (puntaje)	20 (16-22)	16 (14-20)	0.0024
SLICC-DI (puntaje)	2 (1-3)	1 (0-1)	<0.0001
Rasgos metabólicos basales			
Glucosa (mg/dl)	101.2 ± 23.58	86.31 ± 15.19	0.0002
Triglicéridos (mg/dl)	294.48 ± 144.27	220.36 ± 104.77	0.0063
HDL (mg/dl)	43.45 ± 17.59	52.37 ± 18.09	0.0287
METS-IR (puntaje)	47.06 ± 13.41	37.91 ± 9.17	0.0018
LDL acorde a fórmula de <i>Martin</i> (mg/dl)	150.92 ± 76.37	149.87 ± 57.19	0.9425
Variables asociadas a la inducción			
Uso de micofenolato de mofetilo (n, %)	22 (62.86)	38 (55.88)	0.497
Uso de ciclofosfamida (n, %)	10 (28.57)	22 (31.43)	0.764
Uso de azatioprina (n, %)	2 (5.71)	10 (14.29)	0.193
Uso de anti-maláricos (n, %)	21 (60.00)	56 (80.00)	0.029
Uso de bolos de esteroide (n, %)	16 (45.71)	11 (15.71)	0.001
Dosis de bolos de esteroide (equivalente a mg de prednisona)	535.71 ± 627.62	187.5 ± 443.22	0.005

Tabla 2. Variables asociadas significativamente con el desarrollo de SID de acuerdo al modelo de regresión logística.

	OR	IC (95%)	p
SLEDAI	1.13	0.99 - 1.28	0.060
SLICC-DI	3.64	1.90 - 6.98	0.000
METS-IR	1.06	0.99 - 1.13	0.067
Inducción con anti-maláricos	0.32	0.08 - 1.20	0.093
Bolos esteroide	2.21	0.55 - 8.80	0.258

10. Referencias bibliográficas

1. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272
2. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801-1808. doi:10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
3. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009;36(3):560-564. doi:10.3899/jrheum.080828
4. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Aug;53(8):1470-6. doi:10.1093/rheumatology/keu148. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24681836.
5. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(suppl_1):i114-i122. doi:10.1093/rheumatology/kew406
6. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1145-1153. doi:10.1093/rheumatology/ker410
7. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):180-189. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.180
8. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3408-3417. doi:10.1002/art.20583
9. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469-474. doi:10.4158/EP08331.RAR
10. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49:139-41.
11. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1905-1913. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203249
12. Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes?. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:910905. doi:10.5402/2012/910905
13. Raúl Ariza-Andraca C, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazar-Montufar P. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res.* 1998;29(3):259-262.
14. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, Cushman SW. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998;47(1):3-6. doi:10.1016/s0026-0495(98)90184-6
15. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81-93. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x
16. Jones CG, Hothi SK, Titheradge MA. Effect of dexamethasone on gluconeogenesis, pyruvate kinase, pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase flux in isolated hepatocytes. *Biochem J.* 1993;289 (Pt 3)(Pt 3):821-828. doi:10.1042/bj2890821
17. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2621-2626. doi:10.1210/jcem.81.7.8675587
18. Henriksen JE, Alford F, Ward GM, Beck-Nielsen H. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40(12):1439-1448. doi:10.1007/s001250050847
19. Wajngot A, Giacca A, Grill V, Vranic M, Efendic S. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low- than in high-insulin responders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(13):6035-6039. doi:10.1073/pnas.89.13.6035

20. Larsson H, Ahrén B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia*. 1999;42(8):936-943. doi:10.1007/s001250051251
21. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):729-735. doi:10.1530/EJE-09-1034
22. Ranta F, Avram D, Berchtold S, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*. 2006;55(5):1380-1390. doi:10.2337/db05-1220
23. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):483-489.
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
25. Wang H, Ren YL, Chang J, Gu L, Sun LY. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol*. 2017;33(1):17-25. Published 2017 Jul 25. doi:10.5606/ArchRheumatol.2017.6127
26. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus - analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus*. 2008;17(11):977-980. doi:10.1177/0961203308091539
27. Ha Y, Lee KH, Jung S, Lee SW, Lee SK, Park YB. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus*. 2011;20(10):1027-1034. doi:10.1177/0961203311402246
28. Yeganeh, M and Saeideh Sadeghi. Risk Factors of Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus in Systemic Lupus Erythematosus. *Galen Medical Journal*. 2013: n. pag.
29. Shaharir SS, Gafor AH, Said MS, Kong NC. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):541-547. doi:10.1111/1756-185X.12474
30. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(2):c54-c57. doi:10.1159/000097598
31. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(2):273-279. doi:10.1016/j.diabres.2015.02.010
32. Yang X, Lin X, Lu T, Chen P, Wang X, Hou FF. Fasting plasma glucose levels predict steroid-induced abnormal glucose metabolism in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Am J Nephrol*. 2015;41(2):107-115. doi:10.1159/000377642
33. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9. PMID: 12966597.
34. Chung CP, Oeser A, Solus JF, 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. doi:10.1002/art.23600
35. Chung CP, 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. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):208-214. doi:10.1136/ard.2006.054973
36. Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):533-544. doi:10.1530/EJE-17-0883
37. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):639-646. doi:10.1002/art.33378
38. Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand*. 1983;213(5):351-355. doi:10.1111/j.0954-6820.1983.tb03750.x

39. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism*. 1987;36(10):944-948. doi:10.1016/0026-0495(87)90129-6
40. Penn SK, Kao AH, Schott LL, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1136-1142. doi:10.3899/jrheum.090994
41. Chen YM, Lin CH, Lan TH, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1244-1249. doi:10.1093/rheumatology/keu451
42. Cansu GB, Cansu DÜ, Taşkıran B, Bilge ŞY, Bilgin M, Korkmaz C. What is the optimal time for measuring glucose concentration to detect steroid-induced hyperglycemia in patients with rheumatic diseases?. *Clin Biochem*. 2019;67:33-39. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.03.012
43. Ito S, Ogishima H, Kondo Y, et al. Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):52-59. doi:10.3109/14397595.2013.852855