



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

Tesis para obtener el título de Especialista en Endocrinología pediátrica:

**“EL ESTIMADOR DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA DE PUNTO ÚNICO (SPISE)
COMO PREDICTOR DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES
PÚBERES CON SOBREPESO Y OBESIDAD”**

Presenta:

Dr. Edmundo Gutiérrez Rosas
Médico Residente de 2do año de endocrinología pediátrica
UMAE HG CMN La Raza
Teléfono: 5559475683
Correo electrónico: mundo_gtz@hotmail.com

Tutora y asesora metodológica:
Dra. Lorena Lizárraga Paulin
Jefa de servicio endocrinología pediátrica
UMAE HG CMN La Raza
Teléfono: 57 24 59 00. Ext. 23499
Correo Electrónico: anerolin74@gmail.com

Registro institucional: R 2024-3502-204

Ciudad de México, 2024



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.

"EL ESTIMADOR DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA DE PUNTO ÚNICO (SPISE) COMO PREDICTOR DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES PÚBERES CON SOBREPESO Y OBESIDAD"

AUTORIZADO POR



DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "L. Lizárraga Paulín", is written over a horizontal line.

DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN

INVESTIGADORA PRINCIPAL Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "E. Gutiérrez Rosas", is written over a horizontal line.

DR. EDMUNDO GUTIÉRREZ ROSAS

MÉDICO RESIDENTE DE 2DO AÑO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2024-3502-204

CIUDAD DE MÉXICO 2024



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 13 de agosto de 2024

Doctor (a) Lorena Lizarraga Paulin

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **El Estimador de sensibilidad insulínica de punto único (SPISE) como predictor de resistencia a la insulina en pacientes púberes con sobrepeso y obesidad** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-3502-204

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Avilés Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir



ÍNDICE

HOJA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO	11
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

HOJA DE ABREVIATURAS

ADA: Academia Americana de diabetes

AUC: Área bajo la curva

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

cHDL: Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad

Curva ROC: Receiver operating characteristic

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

E: Especificidad

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición continua

FID: Federación Internacional de Diabetes

GLUT-4: Transportador de glucosa tipo 4

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR: Homeostasis model of assessment- insulin resistance

IMC: Índice de masa corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

LDL: Lipoproteína de baja densidad

QUICKI: Quantitative insulin-sensitivity check index

RI: Resistencia a la insulina

S: Sensibilidad

SPISE: Estimador de Sensibilidad Insulínica de Punto Único

UMAЕ HG CMN La Raza: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

RESUMEN

TÍTULO: “El Estimador de sensibilidad insulínica de punto único como predictor de resistencia a la insulina (SPISE) en pacientes púberes con sobrepeso y obesidad”.

Autores: Gutiérrez-Rosas E. ¹, Lizárraga-Paulin L. ². ¹ Residente de 2do año de endocrinología pediátrica UMAE HG CMN La Raza, ² Jefe de servicio endocrinología pediátrica UMAE HG CMN La Raza

ANTECEDENTES: La RI se caracteriza por una capacidad de respuesta a la insulina disminuida. Durante la pubertad hay una reducción del 25-50% en la sensibilidad a la insulina. El estándar de oro es la técnica del clamp hiperinsulinémico-euglucémico. Su uso se limita a la investigación al ser un método invasivo y costoso, por lo que el índice de HOMA, es el más utilizado para el diagnóstico de RI. El método SPISE es una herramienta novedosa y sencilla para estimar RI a través del IMC, triglicéridos y HDL. **OBJETIVO:** Establecer el punto de corte del SPISE para el diagnóstico de RI en pacientes púberes mexicanos con sobrepeso u obesidad. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron todos los expedientes de pacientes púberes mexicanos con sobrepeso u obesidad atendidos en el servicio de endocrinología de la UMAE HG CMN La Raza de enero del 2019 a marzo del 2024, quienes contaban con valoración bioquímica del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Se recabaron las características poblacionales y los resultados de laboratorio. Se realizó una curva ROC mediante el programa estadístico R, posteriormente se estableció el punto de corte del SPISE para el diagnóstico de RI (índice de HOMA ≥ 3.43). **RESULTADOS:** En 505 pacientes (14 años (8-18 años), 57% mujeres, 80% Tanner III-IV, obesidad 80%, se encontró una prevalencia de RI del 84% (n=424), glucosa alterada en ayuno en el 8% (n=38), hipertrigliceridemia 41% (n=205) y HDL bajo 54% (n=273). Un SPISE de 4.3 mostró la sensibilidad (48.11%) y especificidad (82.72%) más alta para establecer el diagnóstico de RI, AUC de 0.70. Para los hombres se encontró un punto de corte ≤ 5.3 , (S 74.29%, E 48.84% y las mujeres se encontró un punto de corte ≤ 4.3 , (S 48.11%, E 82.72%). **CONCLUSIONES:** El SPISE surge como un método novedoso para el diagnóstico de RI presentó una buena especificidad, pero una baja sensibilidad. Es necesario continuar con la validación de métodos accesibles para el diagnóstico de RI en población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a la insulina, SPISE, HOMA, pediatría

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Introducción

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública mundial más graves del siglo XXI, la cual ha ido en aumento en los últimos años. México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil y el segundo en obesidad en adultos, superado solo por Estados Unidos. ⁽¹⁾

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición continua (ENSANUT) en el periodo de 2020-2022 a partir de una muestra de 6,950 escolares y 5,421 adolescentes se estimaron la prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional. Se reportó una prevalencia de sobrepeso en escolares del 19.2% y de obesidad del 18.1%. Para los hombres se observó un incremento de 5.8 puntos porcentuales en la prevalencia de obesidad de 2006 al 2020-2022, mientras que para los adolescentes se reportó una prevalencia para el sobrepeso de 23.9% y de obesidad del 17.2%, en ambos sexos con un incremento de 5 puntos porcentuales del 2006 al 2020-2022. ⁽²⁾

Los niños con sobrepeso y obesidad tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y tienen más probabilidades de contraer padecimientos crónico-degenerativos a partir del desarrollo de RI, la cual es un factor de riesgo asociado al desarrollo de diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Esto ha generado interés en la búsqueda de métodos para evaluar la RI en la edad pediátrica.

Sensibilidad a la insulina

La sensibilidad a la insulina se refiere a la eficiencia de la hormona para reducir las glucemias a través de su captación por el músculo y tejido adiposo, incrementando la producción hepática de glucógeno y reduciendo la producción de glucosa.

Niveles elevados de insulina son la característica clásica del paciente con RI como compensación a los niveles elevados de glucosa, sin embargo, la medición única de insulina en ayuno no permite de manera confiable el desarrollo o presencia de RI. ⁽³⁾

Resistencia a la insulina (RI)

La RI se caracteriza por una capacidad de respuesta a la insulina disminuida en órganos metabólicamente activos como el hígado, músculo y tejido adiposo, lo que

provoca que ésta no realice con normalidad sus funciones afectando distintos órganos, provocando una disminución de la captación de glucosa por el músculo y tejido adiposo, reduciendo la producción pancreática de glucagón e incrementando la producción hepática de glucosa.

Cuando existe una función anormal en las vías de señalización o un exceso de glucosa como en la RI, no hay un aprovechamiento adecuado de la glucosa y el metabolismo celular cambia hacia vías alternas para la obtención de energía, siendo las principales causas subyacentes de alteración en la función del tejido adiposo, obesidad, inflamación, dislipidemia, producción de especies reactivas de oxígeno, aterosclerosis, disfunción endotelial e hipertensión, todas ellas ligadas al desarrollo de enfermedad cardiovascular. ⁽⁴⁾

La RI se asocia a inflamación subclínica, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y alteración en el metabolismo de los carbohidratos, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos metabólicos como la enfermedad coronaria, síndrome metabólico, enfermedad hepática no alcohólica y diabetes mellitus tipo 2. ⁽⁵⁾

La RI se encuentra relacionada a la obesidad, aunque no todos los obesos la tienen. La RI puede ocurrir en personas no obesas. ^(5,6,7) También ocurre durante procesos fisiológicos normales como la pubertad o el embarazo.

Durante la pubertad hay una reducción del 25-50% en la sensibilidad a la insulina con recuperación una vez termina la pubertad ⁽⁸⁾. El incremento compensatorio en la secreción de insulina en personas afroamericanas o hispanas puede incrementar el riesgo de desarrollar DM2. ⁽⁶⁾

Hasta el momento no existen estándares definidos de sensibilidad a la insulina en la población pediátrica para la RI, esto se debe a las diferentes técnicas para medir la sensibilidad a la insulina, la falta de estudios de cohorte suficientes para establecer distribuciones normales para la sensibilidad a la insulina y la falta de estudios longitudinales adecuados que asocien las definiciones de RI a complicaciones a largo plazo.⁽⁷⁾

Métodos para valorar resistencia a la insulina

Existen en la actualidad diversos métodos para valorar la RI, principalmente en adultos, sin embargo, el aumento considerable del sobrepeso y obesidad ha provocado que se investiguen puntos de corte para la población pediátrica.

El estándar de oro para el diagnóstico de la RI es la técnica del clamp propuesta por DeFronzo y colaboradores en 1979.

Clamp hiperinsulinémico/hiperglucémico

Existen 2 variantes para esta técnica:

Clamp hiperinsulinémico: Se basa en el concepto de que, bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante.

La meta del clamp es aumentar la concentración de insulina en 100 mcU/ml sobre el valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dl mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa, es indispensable alcanzar un periodo de por lo menos 30 minutos donde la variación de glucosa sea menor al 5%, usualmente durante los últimos 30 minutos del clamp.

Clamp hiperglucémico: Permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia. La meta es aumentar la concentración plasmática de glucosa a 125 mg/dl sobre la concentración basal y mantenerla durante dos horas. Con este método el páncreas es sometido a un reto, lo que permite evaluar la secreción bifásica de insulina in vivo. Es más sencillo que el clamp hiperinsulinémico, porque no se requiere la administración de insulina exógena.

A través de esta técnica se estableció que la RI está determinada principalmente por la respuesta del músculo esquelético, con el 75% de la glucosa administrada utilizada, mientras solo el 2-3% por el tejido adiposo. ⁽⁸⁾

A pesar de ser el estándar de oro, su uso se limita a la investigación al ser un método invasivo, complejo, difícil de realizar en población pediátrica y costoso, por lo que se han desarrollado otros métodos indirectos como el índice de HOMA (Homeostasis Model Assessment), QUICKI (Quantitative Insulin Check Index), I/HOMA, log(HOMA) que se obtienen a partir de la medición en ayuno de glucosa e insulina. Sin embargo, su pulsatilidad, vida media corta de entre 4 y 6 minutos, la dificultad para almacenamiento, limitación para su uso extendido y su medición esta pobremente estandarizada, provocando diferentes resultados para una misma muestra en todos los niveles de atención genera problemas para su determinación e interpretación de resultados.

La utilidad de la medición de la insulina basal como método para valorar la RI a través del análisis de correlación con el clamp hiperinsulinémico se ha reportado como baja. ⁽⁹⁾ Estudios realizados en cohortes mayores a 50 pacientes han reportado correlaciones entre 0.42-0.91 entre el clamp hiperinsulinémico y la insulina basal. ^(10,11)

En el estudio de cohorte más grande descrito recientemente la correlación fue de 0.42 en pacientes con una edad media de 13 años (n= 323) y 0.29 para la edad media de 15 años (n=300) con una mejor correlación en los pacientes obesos. ⁽¹⁰⁾ Todos estos estudios han demostrado la pobre sensibilidad de la insulina basal para valorar la sensibilidad a la insulina, por lo que esta no debe ser utilizada en la práctica clínica.

Índice de HOMA-IR

Propuesto por Mathews y colaboradores en 1985, es en la actualidad el método más utilizado en la población pediátrica para el diagnóstico de RI a través de la siguiente fórmula:

HOMA-IR= [insulina plasmática en ayuno (μ U/ ml) X glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)] \div 22.5.

Se han establecido diferentes puntos de corte, primero a través de estudios realizados exclusivamente en adultos donde se ha establecido de manera casi universal en valor \geq 2.5 para establecer el diagnóstico de RI, sin embargo, a través estudios realizados en población pediátrica y particularmente en pacientes púberes se ha observado que el valor es superior para esta población, por lo que se han realizado múltiples trabajos de investigación para encontrar el mejor punto de corte.

En el 2005 Keskin y colaboradores realizaron un estudio en 57 pacientes púberes obesos (edad media 12.04 años) a quienes se les realizó una carga oral de glucosa a través de la cual se estableció el diagnóstico de RI si la suma de los niveles de insulina durante la carga oral de glucosa era de 300 μ U/ml (se realizaron mediciones a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos), estableciendo 3.16 como punto de corte para diagnosticar RI en adolescentes. ⁽¹²⁾

En el 2006, Gracia Cuatrero y colaboradores realizaron un estudio en 372 niños de ambos sexos y diferentes estadios puberales con un índice de masa corporal normal determinándose los valores de glucemia, insulina, péptido C, índice de HOMA y QUICKI. Encontrando que el valor del HOMA-IR aumenta en relación con la edad y el estadio puberal más avanzado, estableciendo el punto de corte en el percentil 90

(≥ 3.43) de manera global, para hombres (≥ 2.89) y para mujeres (≥ 3.79) estableciendo un valor para cada estadio puberal para cada sexo. ⁽¹³⁾

Índice de Matsuda

Desarrollado en 1999 por Matsuda y DeFronzo como un índice de sensibilidad a la insulina obtenido a partir de las determinaciones de glucosa e insulina derivadas de una curva oral de glucosa a través de la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de Matsuda} = 10,000 \div \sqrt{[(\text{IPA} \times \text{GPA}) \times (\text{xGPC} \times \text{xIPC})]}$$

Dónde:

IPA= insulina plasmática en ayuno en $\mu\text{U}/\text{ml}$

GPA= glucosa plasmática en ayuno en mg/dl

xGPC= promedio de la concentración de glucosa plasmática en todos los puntos de la curva

xIPC= promedio de la concentración de insulina plasmática en todos los puntos de la curva.

Este método ha reportado niveles de correlación aceptables contra el clamp hiperinsulinémico en adultos; sin embargo, hasta el momento no se tienen puntos de corte para la población pediátrica.

Índice de QUICKI

Se basa en un modelo logarítmico calculado a través de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente ecuación:

$$\text{QUICKI} = 1/[(\log \text{ insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U}/\text{ml}) + \log \text{ glucosa plasmática en ayuno } (\text{mg}/\text{dl}))]$$

Se han reportado coeficientes de correlación con el clamp que van desde 0.43 hasta 0.91 para QUICKI y de -0.53 a -0.91 para HOMA en población pediátrica, sin embargo, en el 2005 Keskin demostró que el índice de HOMA superaba al índice QUICKI con una S del 76 y una E del 66%, con un valor corte de 3.16. ⁽¹²⁾

Índice triglicéridos/HDL

Es un método económico en comparación con los métodos que utilizan valores de insulina sérica. Existen diferentes estudios que han demostrado su utilidad. Behiry et al. en un estudio comparativo realizado en 2019 con 90 niños con sobrepeso u

obesidad en una clínica de obesidad pediátrica, tomando como diagnóstico de RI un índice de HOMA ≥ 4 , encontrando como punto de corte un índice triglicéridos/HDL ≥ 1.36 para establecer RI con una S del 85.7% y una E del 66.7% con una adecuada correlación positiva con respecto al índice de HOMA. ⁽¹⁴⁾

Método SPISE

Tiene su origen en el 2016 por Paulmich y colaboradores quienes, a partir de 2 estudios, uno en adultos y otro en adolescentes del equipo de investigación del Beta-Cell Function in Juvenile Diabetes (n=29) demostraron que el índice de SPISE tenía una mejor área bajo la curva ROC que el índice triglicéridos/HDL, comparable con el índice de Matsuda e igual al QUIKI y el HOMA. ⁽¹⁵⁾

Fue desarrollado a partir del índice triglicéridos/HDL como una herramienta para estimar RI a través de la medición de lípidos los cuales se encuentran disponibles en la gran mayoría de hospitales a diferencia de otros índices que utilizan métodos poco disponibles como la insulina, péptido C o ácidos grasos libres. ⁽¹⁵⁾

$$\text{SPISE} = [600 \times \text{HDL}^{0.185} \div (\text{TG}^{0.2} \times \text{IMC}^{1.338})]$$

Dónde:

HDL-C= colesterol HDL plasmático en ayuno en mg/dl

TG= triglicéridos plasmáticos en ayuno en mg/dl

IMC= índice de masa corporal en kg/m²

Este método ha sido validado en población hispana, particularmente en adolescentes chilenos, en donde se calculó el punto de corte del SPISE para el síndrome metabólico de acuerdo con la definición de la IDF/AHA/NHBLI y para la RI de acuerdo con el índice de HOMA-IR. ⁽¹⁶⁾

JUSTIFICACIÓN

A consecuencia del incremento en la incidencia de obesidad, se han reportado un gran número de casos en la población pediátrica de RI, siendo esta última una de las principales causas subyacentes de dislipidemia, aterosclerosis, disfunción endotelial, síndrome metabólico y DM2.

Hasta el momento existen diferentes métodos para establecer el diagnóstico de RI, sin existir un punto de corte universal en la población pediátrica. La gran mayoría se basan en la medición de insulina, hace que estos métodos sean costosos y poco accesibles a unidades médicas de primer nivel de atención.

No existen puntos de corte establecidos en pediatría y múltiples estudios han demostrado que este depende del sexo y del estadio puberal.

En el 2006, surge el método SPISE a partir del índice triglicéridos/HDL y ha sido validado como un método útil para diagnosticar RI al compararlo con otros métodos, tales como el HOMA-IR, índice de Matsuda y QUICKI.

Consideramos que, al encontrarnos en un país con la incidencia más alta de obesidad infantil, es necesario contar con un punto de corte del SPISE ya que es una herramienta más accesible y económica para su uso en primeros niveles de atención, al compararla con los índices diagnósticos actuales.

Hasta el momento no existe algún estudio en población pediátrica mexicana en el cual se utilice el SPISE como método diagnóstico de RI a pesar de existir evidencia suficiente sobre su utilidad.

OBJETIVO

Establecer el punto de corte del SPISE para el diagnóstico de RI en pacientes mexicanos púberes con sobrepeso y obesidad.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de la consulta externa de endocrinología pediátrica de enero del 2019 a marzo del 2024 en la UMAE HG CMN La Raza con diagnóstico de sobrepeso u obesidad, obteniéndose los siguientes índices de RI:

- $SPISE = [600 \times HDL^{0.185} \div (TG^{0.2} \times BMI^{1.338})]$
- $HOMA-IR = [insulina \text{ plasmática en ayuno } (\mu U/ ml) \times glucosa \text{ plasmática en ayuno } (mmol/L)] \div 22.5$

Se estableció el diagnóstico de RI con un índice de HOMA-IR ≥ 3.43 de manera general, en hombres ≥ 2.89 y mujeres $\geq 3.79^{(13)}$, a partir del cual realizó una curva ROC para establecer el punto de corte del SPISE para establecer el diagnóstico de RI a través del programa estadístico R.

Trabajo aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la UMAE HG CMN La Raza con número de registro: R 2024-3502-204

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de los expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa de nuestro hospital con el diagnóstico de sobrepeso u obesidad, encontrando 737 expedientes.

Se incluyeron expedientes de pacientes de los que se obtuvieron características generales (edad y sexo), somatometría (peso, talla) para calcular el IMC y estudios de laboratorio (glucosa e insulina para el cálculo del HOMA-IR y HDL, triglicéridos que junto con el IMC se utilizaron para calcular el SPISE).

Se eliminaron 232 expedientes (31.4%): 227 pacientes con estadio Tanner I y 5 al no corroborarse sobrepeso u obesidad.

Se incluyeron 505 expedientes (14 años, 57% mujeres), con un zs para el IMC de +2.05 (0.4). De acuerdo con los grados de obesidad por la OMS, el 47% se encontraba en grado I (n=191). Clasificando su estadio puberal de acuerdo con Tanner, el 64% (n=322) se encontraba en un estadio IV. (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con sobrepeso y obesidad (N=505)

Edad (años)	14 (8-18)
Sexo	
M	287 (57%)
Peso (kg)	79.8 (\pm 19.9)
IMC (kg/m²)	31.3 (20.2-53.7)
IMC zs	2.05 (\pm 0.4)
Obesidad	404 (80%)
Grados de obesidad	
I	191 (47%)
II	127 (31%)
III	86 (21%)
Estadios de Tanner	
II	81 (16%)
III	83 (16%)
IV	322 (64%)
V	19 (4%)
RI	424 (84%)
Glucosa alterada en ayuno	38 (8%)
Hipertrigliceridemia	205 (41%)
HDL bajo	273 (54%)
H= hombres, M = mujeres, RI: resistencia a la insulina	

En cuanto a las características bioquímicas se encontró una glucosa de 87.4 mg/dl, insulina 26.7 mU/dl y triglicéridos 135.8 mg/dl. De los índices para RI, se calculó un índice de HOMA-IR de 5.72 y para el SPISE de 4.63, Se obtuvo una prevalencia para la RI del 84% (n=424), hipertrigliceridemia en el 41% (n=205) y HDL bajo en el 54% (n=273). (Tabla 2)

Tabla 2. Características bioquímicas de pacientes con sobrepeso y obesidad (N=505)

Glucosa (mg/dl)	87.4 (65-121)
Insulina (mU/dl)	26.7 (0.2-171.8)
Triglicéridos (mg/dl)	135.8 (40 -1482)
HDL (mg/dl)	39 (11.6-145.4)
HOMA-IR	5.72 (0.4-42.1)
SPISE	4.63 (\pm 1.24)
H= hombres, M = mujeres, RI: resistencia a la insulina	

En la tabla 3, se describen las características tanto de hombres (n=218) como de mujeres púberes con sobrepeso y obesidad (n=287). Dentro de las características se encontraron diferencias en el SZ del IMC, en cuanto al desarrollo puberal se encontró que el 48 y 76% de hombres y mujeres, se encontraban en estadio IV de Tanner. En cuanto a las características bioquímicas se encontró una prevalencia de 8 vs 7%, 42 vs 40%, 55 vs 53 y 80 vs 87% de glucosa alterada en ayuno, hipertrigliceridemia, HDL bajo y RI para hombres y mujeres respectivamente.

Tabla 3. Características generales de hombres vs mujeres púberes con sobrepeso y obesidad (N=505)

	Hombres (n= 218)	Mujeres (n= 287)
Edad (años)	13 (8-17)	14 (8-18)
Peso (kg)	81.89 (\pm 21.87)	78.3 (\pm 18.31)
IMC (kg/m²)	30.6 (\pm 5.4)	31.9 (\pm 5.7)
IMC SZ	2.11 (\pm 0.4)	2.01 (\pm 0.4)
Obesidad	181	223 (77.7%)
Grados de obesidad		
I	78 (43%)	113 (51%)
II	64 (35%)	63 (28%)
III	39 (22%)	47 (21%)
Estadios de Tanner		
II	49 (22%)	32 (11%)
III	55 (25%)	28 (10%)
IV	104 (48%)	218 (76%)
V	10 (5%)	9 (3%)
Glucosa (mg/dl)	88.9 (67.3-121)	85.5 (65-118)
Insulina (mU/dl)	25.3 (0.2-95.7)	27.6 (3.2-171.8)
Triglicéridos (mg/dl)	136.5 (42.8-1482.4)	135.3 (40-1038.7)
HDL (mg/dl)	39 (11.6-145.4)	39 (20.9-93.64)
HOMA-IR	5.44 (0.04-20.3)	5.93 (0.51-42.12)
SPISE	4.75 (\pm 1.29)	4.96 (\pm 1)
RI	175 (80%)	249 (87%)
Glucosa alterada en ayuno	17 (8%)	21 (7%)
Hipertrigliceridemia	91 (42%)	114 (40%)
HDL bajo	120 (55%)	153 (53%)
H= hombres, M = mujeres, RI: resistencia a la insulina		

A través de una curva ROC, se obtuvo que un SPISE ≤ 4.3 (AUC de 0.7); mostró la S (48.11%) y E (82.72%) más alta para el diagnóstico de RI en niños púberes con sobrepeso u obesidad. (VPP 93.58%, VPN 23.34%, +LR 2.78 y -LR 0.63). Se encontró una prevalencia de RI del 84%. (Figura 1).

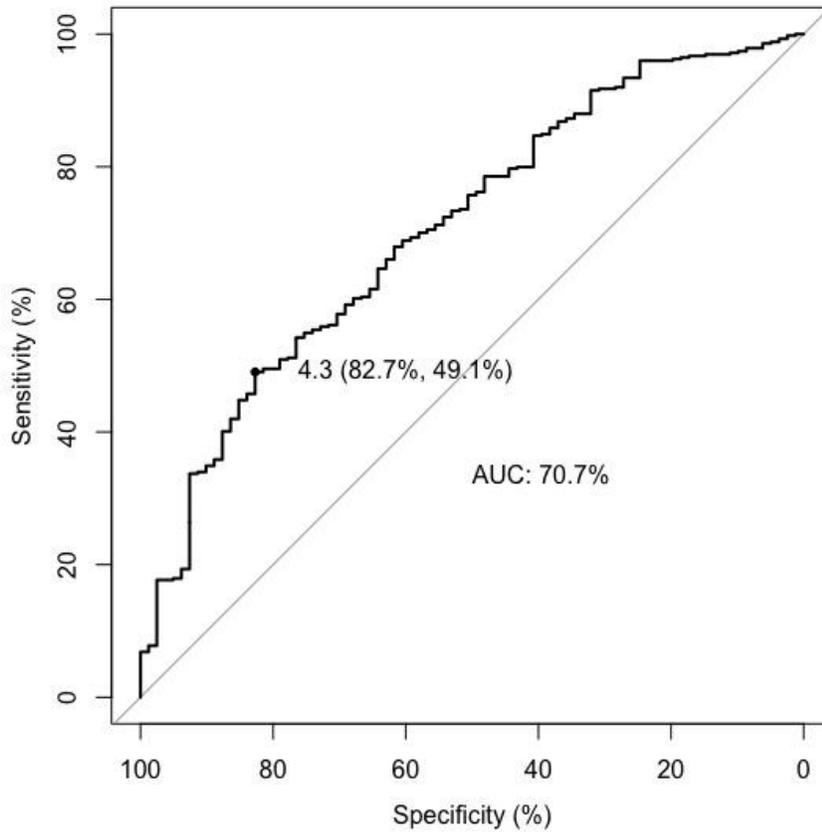


FIGURA 1: CURVA ROC GENERAL

Para los hombres se encontró un punto de corte ≤ 5.3 (AUC 0.73), mostró la S (74.87%) y E (61.29%) más alta para el diagnóstico de RI en niños púberes con sobrepeso u obesidad (VPP 92.11%, VPN 28.79%, +LR 1.93 y -LR 0.41). Se encontró una prevalencia de RI 86%. (Figura 2).

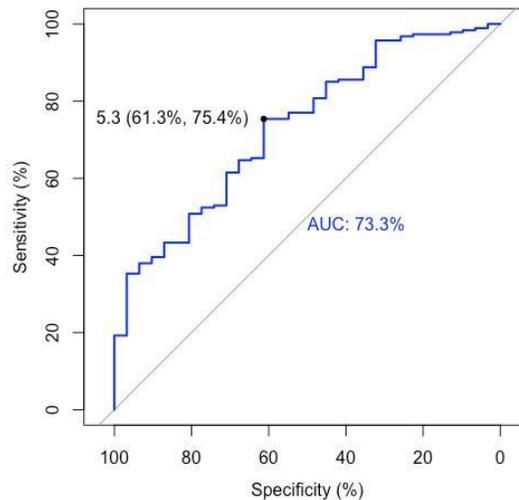


FIGURA 2: CURVA ROC HOMBRES

Para las mujeres se encontró un punto de corte ≤ 4.3 (AUC 0.7), mostró la S (51.87%), y E (80.43%) más alta para establecer el diagnóstico de RI en niñas púberes con sobrepeso u obesidad (VPP 93.28%, VPN 24.18%, +LR 2.65 y -LR 0.60), Se encontró una prevalencia de RI 84%. (Figura 3).

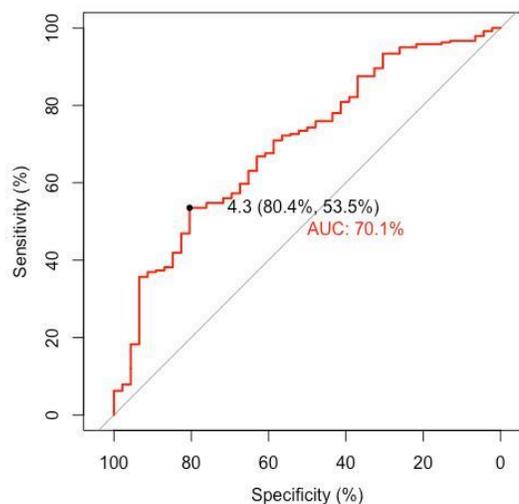


FIGURA 3: CURVA ROC MUJERES

DISCUSIÓN

La prevalencia de la obesidad en la población pediátrica en México ha ido incrementando en los últimos años, provocando un aumento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias en este grupo de pacientes. Uno de los principales factores etiopatogénicos es la RI, la cual es un factor de riesgo que se incrementa durante la pubertad por la disminución en su sensibilidad por los cambios hormonales que ocurren en esta etapa.

Existen múltiples métodos para establecer el diagnóstico de RI, debido a que por sí misma la insulina sérica no es capaz de predecir de manera adecuada la RI cuando se compara con el estándar de oro que es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, el cual es un método invasivo y poco reproducible, lo cual lo ha limitado al campo de la investigación, por lo que se han investigado métodos más sencillos, dentro de los cuales, el más utilizado en la actualidad es el HOMA-IR, que se basa en la medición de insulina y glucosa sérica, el cual ha sido validado en diferentes países, encontrando distintos puntos de corte.

En la población pediátrica no se han logrado establecer puntos de corte universales del HOMA-IR para el diagnóstico de RI en la población pediátrica, en la actualidad se considera que estos puntos de corte deben de ser específicos para el sexo y el estadio puberal.

EL SPISE es un método novedoso que surge a partir de la medición de HDL y triglicéridos, así como del IMC validada por Paulmichl y cols. en el 2016, para el diagnóstico de RI, a partir de un estudio realizado en una muestra de 29 pacientes (edad 15 años, z-score para el IMC de +3.3) de una cohorte de jóvenes con diabetes y obesidad, a quienes se les realizó una carga oral de glucosa y prueba del clamp hiperinsulinémico-euglucémico, encontrando que un punto de corte de 6.61 para el SPISE tenía un AUC mayor que el índice triglicéridos/HDL, similar al índice de Matsuda e igual que el índice de QUICKI y HOMA-IR. ⁽¹⁵⁾

Este método se ha utilizado en los últimos años como predictor de síndrome metabólico, hígado graso asociado a alteración metabólica y para predecir diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A través de nuestro trabajo se identificó que el SPISE es capaz de predecir RI con una buena S y E en hombre púberes con sobrepeso u obesidad, sin embargo, esto no se observó para las mujeres (S 53.5% y E 80.4%), ni cuando se evaluó la

población de pacientes en conjunto, ya que se encontró una buena E (83%), pero una baja S (59%). Esto pudiera explicarse por las diferencias entre ambos sexos, como el momento del pico del desarrollo puberal y sensibilidad a la insulina, lo cual apoya el hecho de que los puntos de corte para evaluar RI no pueden ni deben ser universales y tienen que establecerse de acuerdo con el sexo y el estadio puberal.

Uno de los hallazgos más importantes fue que encontramos una alta prevalencia de RI (84%), considerablemente mayor a la reportada en la literatura internacional (55.3%); a pesar de ser evaluada en poblaciones de características similares a la nuestra, incluso con IMC zs mayor en los otros estudios, por lo que se puede inferir que el exceso de peso y el grado de obesidad no necesariamente se correlaciona la prevalencia de RI. ⁽¹⁹⁾

El SPISE ha sido validado en población hispana, particularmente en Chile donde Burrows y colaboradores han realizado múltiples trabajos utilizando este método para evaluar RI y síndrome metabólico tanto en pacientes puberales y en adolescentes con obesidad ^(16,19)

El grupo chileno realizó el primer trabajo en 2020 en 678 adolescentes postpúberes (52% hombres, edad 16.8), con una prevalencia para RI del 17.1%; se reportó que un SPISE ≤ 6.4 es un buen método diagnóstico para RI (S 61% y E 75%).

En masculinos (edad 16.8, IMC ≥ 30 13.5%, z-score del IMC +0.57, colesterol 147.4 mg/dl, HDL 38 mg/dl, triglicéridos 71.6 mg/dl, RI 16.8%, síndrome metabólico 7.6%), se estableció que un SPISE de 5.9 presentaba un AUC de 0.8, (S 70.5% y E 83.6%) para el diagnóstico de RI.

En mujeres (edad 16.8, IMC ≥ 30 14.6%, z-score del IMC +0.74, colesterol 156.8 mg/dl, HDL 42.6 mg/dl, triglicéridos 76.1 mg/dl, RI 17.4%, síndrome metabólico 9%), se identificó que un punto de corte de 6.4 presentaba un AUC de 0.9, (S 61.4% y E de 75.1%) para RI. ⁽¹⁶⁾

Los excelentes resultados para el SPISE como método diagnóstico de RI en población pediátrica en los estudios referidos, inspiraron la realización de este trabajo para su validación en población pediátrica mexicana.

Los resultados del SPISE como método diagnóstico para RI en pacientes púberes mexicanos con sobrepeso u obesidad contrastan los ya mencionados. En nuestro trabajo se encontró una E mayor (75 vs 82.7%), pero con una S muy baja (61 vs 49.1%). Se consideró que esta diferencia en resultados podría derivarse de que los pacientes incluidos en este trabajo son pacientes referidos de un segundo nivel de

atención médica, lo cual podría generar un sesgo de selección de pacientes, además de que no se incluyeron pacientes sin sobrepeso u obesidad, lo cual se ve reflejado en la alta prevalencia de RI.

Otra explicación a esta discrepancia en los resultados obtenidos, podría ser la diferencia entre los puntos de corte utilizados como diagnóstico de RI. A pesar de que ambos se ajustaron de acuerdo con el sexo, el trabajo chileno utilizó puntos de corte para el HOMA-IR validados en su población, mientras que en nuestro trabajo utilizamos los puntos de corte propuestos por García Cuartero⁽¹³⁾, obtenidos de una muestra de 372 pacientes, considerando como punto de corte para el HOMA-IR aquellos percentil ≥ 90 de acuerdo con el sexo y el estadio puberal evaluados a través de la escala de Tanner.

En el segundo trabajo realizado por el grupo chileno se estudió una muestra de 725 niños y adolescentes de una clínica de obesidad, buscando establecer el punto de corte para el diagnóstico de RI y síndrome metabólico, encontrando para los adolescentes obesos (12.6 años, 43.1% mujeres) un punto de corte de 5.4, con un AUC de 0.8 (S 76.1%, E 77.5%) para el diagnóstico de RI. ⁽¹⁹⁾

Comparando nuestro trabajo con el previamente mencionado, en ambos se buscó establecer el punto de corte del SPISE para diagnóstico de RI a través del índice de HOMA-IR en pacientes púberes con obesidad.

En cuanto a nuestros resultados, nuevamente se encontró un AUC menor que la reportada en el estudio chileno (0.7 vs 0.8), con una sensibilidad muy baja (48.1 vs 76.1 %) y una especificidad mayor la reportada por dicho trabajo (82.7 vs 77.5 %).

Lo que más llamó la atención fue la diferencia del IMC zs entre este trabajo y el chileno (2.05 ± 0.4 vs 3.75 ± 1.7) a pesar de la cual la prevalencia para la RI fue muy diferente (84% vs 55.3%). Esto nuevamente ejemplifica que el sobrepeso y la obesidad influyen en el desarrollo de RI; sin embargo, no todos los pacientes con sobrepeso u obesidad tendrán RI.

Una de las fortalezas de nuestro trabajo es el tamaño de la población estudiada, ya que se incluyeron 505 expedientes de pacientes púberes con sobrepeso u obesidad, siendo este el grupo con el mayor riesgo para el desarrollo de RI.

Además, es el primer estudio realizado en población mexicana, mostrando resultados prometedores para continuar con la realización de estudios similares.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio, consideramos que una de ellas es el no haber utilizado el estándar de oro para establecer el diagnóstico de RI, por lo que se utilizó el índice HOMA-IR como método diagnóstico, con el conocimiento de que no existen puntos de corte bien definidos en la población pediátrica mexicana.

Finalmente, es necesario continuar con la búsqueda de métodos sencillos y económicos que permitan identificar a aquellos pacientes con RI en población mexicana y el SPISE surge como esa herramienta diagnóstica.

CONCLUSIONES

- El método SPISE demostró ser un método con una alta especificidad para establecer el diagnóstico de RI en pacientes mexicanos púberes con sobrepeso u obesidad.
- En hombres púberes mexicanos obesos se encontró que el SPISE tiene una mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RI en comparación con lo observado en mujeres.
- El objetivo de la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas deberá ir encaminado a su aplicación en la atención primaria, en donde se cuenta con estudios básicos de laboratorio que permiten su uso, surgiendo el SPISE como este posible método. Sin embargo, consideramos que, para poder solventar el obstáculo que puede representar la complejidad de su cálculo, será necesario desarrollar herramientas tecnológicas (calculadoras médicas) que simplifiquen su aplicación.
- Es necesario continuar con la validación este tipo de pruebas en la población mexicana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estado I de S y SS de los T del. gob.mx. [citado el 10 de enero de 2024]. Sobrepeso y obesidad infantil. Disponible en: <http://www.gob.mx/issste/articulos/obesidad-infantil>
2. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humaran I, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Pública México.* el 14 de junio de 2023;65:s218–24.
3. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Méd Hosp Infant México.* octubre de 2011;68(5):397–404.
4. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* junio de 2019;234(6):8152–61.
5. Correa P, de Toro V, Zepeda D, Arriaza M, Burrows R. El Estimador de Sensibilidad Insulínica de Punto Único (SPISE) supera a marcadores antropométricos de uso rutinario en la pesquisa de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad: Un estudio en adolescentes de la Región Metropolitana.
6. GORAN MI, SHAIBI GQ, WEIGENBERG MJ, DAVIS JN, CRUZ ML. Deterioration of insulin sensitivity and beta-cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition: A longitudinal assessment. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* 2006;1(3):139–45.
7. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2010;95(12):5189–98.
8. DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia.* el 1 de abril de 1992;35(4):389–97.
9. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity: *J Hypertens.* julio de 1998;16(7):895–906.
10. Schwartz B, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of Insulin Sensitivity in Children. *Diabetes Care.* el 1 de abril de 2008;31(4):783–8.

11. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr.* enero de 2004;144(1):47–55.
12. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics.* el 1 de abril de 2005;115(4):e500–3.
13. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatría.* mayo de 2007;66(5):481–90.
14. Behiry EG, Nady NME, Haie OMA, Mattar MK, Magdy A. Evaluation of TG-HDL Ratio Instead of HOMA Ratio as Insulin Resistance Marker in Overweight and Children with Obesity. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets.* 19(5):676–82.
15. Paulmichl K, Hatunic M, Højlund K, Jotic A, Krebs M, Mitrakou A, et al. Modification and Validation of the Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio as a Surrogate of Insulin Sensitivity in White Juveniles and Adults without Diabetes Mellitus: The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE). *Clin Chem.* septiembre de 2016;62(9):1211–9.
16. Correa-Burrows P, Blanco E, Gahagan S, Burrows R. Validity assessment of the single-point insulin sensitivity estimator (spise) for diagnosis of cardiometabolic risk in post-pubertal hispanic adolescents. *Sci Rep.* el 1 de septiembre de 2020;10(1):14399.
17. Furthner D, Anderwald CH, Bergsten P, Forslund A, Kullberg J, Ahlström H, et al. Single Point Insulin Sensitivity Estimator in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol.* 2022;13:830012.
18. Barchetta I, Dule S, Bertocchini L, Cimini FA, Sentinelli F, Bailetti D, et al. The single-point insulin sensitivity estimator (SPISE) index is a strong predictor of abnormal glucose metabolism in overweight/obese children: a long-term follow-up study. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):43–51.
19. Correa-Burrows P, Matamoros M, de Toro V, Zepeda D, Arriaza M, Burrows R. A Single-Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) of 5.4 is a good predictor of both metabolic syndrome and insulin resistance in adolescents with obesity. *Front Endocrinol.* 2023;14:1078949.