

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI



## Frecuencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en personas con inmunodeficiencia común variable

### TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA

#### ALUMNO:

Dr. Jorge Fabián Pimentel González  
Médico Residente de Medicina interna  
Matrícula: 98389704  
CURP: PIGJ89815HDFMNR00  
Tel. Cel.: 044 (55) 80 95 44 44 e-mail: [jorfapigongc@gmail.com](mailto:jorfapigongc@gmail.com)

#### TUTORES:

Dr. Luis Alberto Guízar García  
Médico Internista Adscrito al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI  
Tel. Cel.: 044 (55) 2101 1645 e-mail: [guizar\\_unam@hotmail.com](mailto:guizar_unam@hotmail.com)

Dra. Maura Estela Noyola García  
Médico Internista Adscrito al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI  
Tel. Cel.: 044 (55) 4944 1132 e-mail: [mnoyola.g@gmail.com](mailto:mnoyola.g@gmail.com)

Dr. Juan Carlos Anda Garay  
Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.  
Tel Cel.: 044 (55) 3522 2320 e-mail: [juan.andag@imss.gob.mx](mailto:juan.andag@imss.gob.mx)

Dra. Nora Hilda Segura Méndez  
Jefe de servicio de Inmunología y Alergia del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI  
Tel.: 5627 6900 ext. 21546 e-mail: [norasegura@yahoo.com](mailto:norasegura@yahoo.com)

CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Frecuencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en personas con  
inmunodeficiencia común variable**



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DR. LUIS ALBERTO GUIZAR GARCÍA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DRA. NORA HILDA SEGURA MENDEZ**  
JEFE DE SERVICIO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 24 de mayo de 2019

**Dr. Luis Alberto Guizar Garcia**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en pacientes con inmunodeficiencia común variable en el Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI** 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-2019-3601-088

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

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# ÍNDICE

PORTADA	1
DICTAMEN APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA	3
ÍNDICE	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	26
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	28
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	29
FINANCIAMIENTO	30
IMPLICACIONES ÉTICAS	31
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	53

## ABREVIATURAS

<b>AR</b>	<b>Artritis reumatoide</b>
<b>ATP</b>	<b>Adult Treatment Panel</b>
<b>CVID</b>	<b>Inmunodeficiencia común variable</b>
<b>DM2</b>	<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>
<b>EA</b>	<b>Espondilitis anquilosante</b>
<b>ES</b>	<b>Esclerosis sistémica</b>
<b>HDL</b>	<b>Colesterol de alta densidad</b>
<b>HECMN</b>	<b>Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>Modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina</b>
<b>IDF</b>	<b>Federación Internacional de Diabetes</b>
<b>Ig</b>	<b>Inmunoglobulina</b>
<b>IL</b>	<b>Interleucina</b>
<b>IMC</b>	<b>Índice de Masa Corporal</b>
<b>LES</b>	<b>Lupus eritematoso sistémico</b>
<b>NCEP</b>	<b>National Cholesterol Education Program</b>
<b>PCR</b>	<b>Proteína C reactiva</b>
<b>PTH</b>	<b>Hormona paratiroidea</b>
<b>SM</b>	<b>Síndrome metabólico</b>
<b>SRA</b>	<b>Sistema renina-angiotensina</b>
<b>TNFa</b>	<b>Factor de necrosis tumoral alfa</b>

## **Frecuencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en personas con Inmunodeficiencia común variable.**

### **Resumen**

#### **Antecedentes:**

Las principales causas de morbimortalidad en pacientes con inmunodeficiencia común variable son infecciones, seguidas de los padecimientos autoinmunes. Con la implementación de terapias antibióticas y remplazo inmunológico, la mortalidad ha cambiado de padecimientos infecciosos a procesos autoinmunes y neoplásicos.

Al padecer un estado inflamatorio crónico, consideramos que estas personas presentan mayor riesgo cardiovascular.

**Objetivo:** Definir la frecuencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico de los pacientes que padecen CVID adscritos al servicio de Inmunología del HECMN Siglo XXI.

**Pacientes, material y métodos:** Estudio transversal de los pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencia Común Variable adscritos al servicio de Inmunología y Alergias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó somatometría y se solicitó la determinación de laboratorio de los siguientes parámetros: glucosa, niveles de insulina, perfil de lípidos y vitamina D. Se concentró el registro de los datos en una hoja de cálculo para facilitar su manejo. Con ellos resultados, se clasificó los pacientes según la presencia de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

**Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva a partir de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y medidas porcentuales para las variables cualitativas. Se hizo análisis de correlación lineal bilateral en las variables identificadas con mayor frecuencia. Se descartó normalidad con prueba de Shapiro-Wilk. Se aplicó la prueba de correlación de Spearman para el análisis de las variables.

**Resultados:** Los pacientes con CVID presentan una frecuencia menor de SM comparado con la población general, con base en la definición propuesta por la IDF. La alteración metabólica asociada identificada con mayor frecuencia fue la hipoalfalipoproteinemia. La frecuencia de RI es proporcionalmente mayor que la población mexicana. Existe correlación directa entre las concentraciones séricas de vitamina D y de HDL. No existe correlación entre RI, SM o sus componentes.

**Conclusiones:** La RI es un factor de riesgo cardiovascular y metabólico con alta prevalencia en la población con CVID que se sospecha poco y se trata menos. Tanto la RI como la hipovitaminosis D representan objetivos terapéuticos para la prevención de efectos adversos cardiovasculares.

## **ALUMNO**

Jorge Fabián Pimentel González

Matricula: 98389604

Matrícula UNAM:

Correo electrónico: [jorfapigongc@gmail.com](mailto:jorfapigongc@gmail.com)

Teléfono: 55 80 95 44 44

Residente de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dr. Luis Alberto Guízar García

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

Jefe de servicio de Inmunología y alergia del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Maura Estela Noyola García

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **DATOS DE LA TESIS**

Título: Frecuencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Número de páginas: 57

Año 2019

Registro: R-2019-3601-088

# INTRODUCCIÓN

## **Inmunodeficiencia común variable.**

La inmunodeficiencia común variable (CVID) fue descrita inicialmente en 1953 como parte del espectro de las agammaglobulinemias. El término “variable” hace alusión a la amplia variedad en sus formas de presentación clínica, principalmente relacionadas con fenómenos inmunológicos, como son infecciones y trastornos autoinmunes. El diagnóstico se basa en el hallazgo de deficiencia de anticuerpos en presencia de alteraciones clínicas por este trastorno. Por lo regular, se emplea la definición de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias: edad mayor a 2 años, niveles de inmunoglobulina (Ig)G e IgA menor a 2 desviaciones estándar ajustada para la edad, ausencia de isohemaglutininas o respuesta a vacunación y habiendo descartado otras posibles causas de hipogammaglobulinemia<sup>1</sup>. Constituye un grupo de padecimientos que tiene como común denominador una alteración en la producción de anticuerpos sin una etiología establecida. Comprende la inmunodeficiencia primaria sintomática más prevalente, con una incidencia estimada de 1:10000 a 1:50000 en varias series de casos<sup>2</sup>, sin una clara predisposición por género o la edad, aunque presenta una distribución bimodal, con un primer pico entre los seis y los diez años y el segundo entre los 18 y los 25 años<sup>3</sup>, aunque el inicio de los síntomas presenta un pico de incidencia entre la segunda y tercera década de la vida<sup>4</sup>. Según algunos reportes, a pesar de ser el trastorno por inmunodeficiencia primaria más frecuente, existe un retraso significativo en el diagnóstico, en relación con la falta de sospecha del diagnóstico, la dificultad de acceso a los métodos adecuados de estudio inmunológico y lo poco específico de sus manifestaciones, con un rango de 4 a 5 años para lograr establecer el diagnóstico<sup>5</sup>.

## La CVID en México

En México, en el año 2010, la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias, en su segundo reporte, informó una incidencia de 0.16 a 0.24 por cada 100 000 habitantes, sin distinciones entre sexo en los adultos<sup>6</sup>.

En el año 2016, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, daba tratamiento a 35 casos de pacientes con inmunodeficiencia primaria, de los cuales 31 pacientes (88.5%) padecían CVID y cuatro (11.5%) agammaglobulinemia de Bruton. Durante el seguimiento, cuatro pacientes fallecieron a consecuencia de hemorragia intracraneal asociada a traumatismo craneoencefálico y púrpura trombocitopénica idiopática; un paciente falleció a consecuencia de hemorragia digestiva mayor asociada a síndrome de Evans como complicación de linfoma no Hodgkin; otro paciente falleció por suicidio asociado a trastorno depresivo mayor y solo uno falleció a consecuencia de un proceso infeccioso que condicionó sepsis<sup>7</sup>.

La CVID es un padecimiento crónico que se caracteriza por una regulación inapropiada del sistema inmunológico, así como de un estado inflamatorio persistente, que destaca por un incremento en la producción de citocinas (IL-2, IL1-b, IL-6, IL-8, Factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$  por sus siglas en inglés], entre otras)<sup>8, 9, 10</sup>. Estas se incrementan en otros trastornos inflamatorios crónicos, como el síndrome metabólico (SM), y se ha logrado relacionar un incremento en las concentraciones séricas con un incremento en el riesgo de padecer eventos cardiovasculares mayores<sup>9</sup>.

## **Síndrome metabólico**

En 1920, el médico suizo Kylin, describió por primera vez una serie de alteraciones metabólicas que se relacionaban directamente con el incremento en el riesgo cardiovascular, dentro de estas destacó la hipertensión arterial sistémica, hiperglucemia y la gota. En 1988, Reaven observó que algunos factores de riesgo como dislipidemia, hipertensión e hiperglicemia solían aparecer comúnmente agrupados; denominó a esta agrupación Síndrome X y la reconoció como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>11, 12</sup>.

El SM es un padecimiento que integra la expresión fenotípica resultante de las alteraciones causadas por la acumulación de grasa intraabdominal y la resistencia a la insulina. Sus desenlaces son la diabetes tipo 2 (DM2), la aterosclerosis y otros procesos degenerativos (ej. deterioro cognitivo, neoplasias, esteatohepatitis no alcohólica)<sup>11</sup>.

La claridad del concepto ha sido difícil de traducir en definiciones operacionales. Las primeras definiciones fueron diseñadas con intuición, sin usar datos poblacionales para decidir sus componentes y el peso que se le asigna a cada uno, es decir, las diferentes asociaciones de los elementos de este síndrome tienen distinto valor predictivo para la enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>. En la actualidad sabemos que la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, la DM2, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL y la elevada concentración de colesterol se puede explicar debido a la resistencia a la acción de la insulina sobre los hidratos de carbono y el metabolismo lipídico. Sin embargo, debido a la complejidad de este padecimiento, el programa Adult Treatment Panel (ATP)-III prefiere el término SM, ya que evita que referirse a la resistencia a la insulina como la causa única de este síndrome<sup>14</sup>.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés)<sup>15</sup> reunió a un grupo de trabajo con el fin de establecer una definición de SM. Este grupo definió el SM como la presencia de obesidad central y dos de los siguientes cuatro factores: aumento en los niveles de triglicéridos, disminución de los niveles de colesterol de alta densidad (HDL), aumento en las cifras de presión arterial o diagnóstico de hipertensión arterial e hiperglucemia en ayuno o diagnóstico de DM2. La IDF reconoce que el SM es un agrupamiento de los factores de riesgo cardiovascular más peligrosos y estima que cerca del 25% de la población mundial lo padece. Establece que este grupo de personas tiene de dos a tres veces más riesgo de fallecer por un infarto cardiaco o cerebral y cinco veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus que la población general. En su definición se identifican dos mecanismos patológicos para el desarrollo del síndrome: la resistencia a la insulina y la obesidad central, aunque los mecanismos moleculares que asocian estas dos entidades no están bien definidos<sup>16, 17</sup>. La obesidad se encuentra frecuentemente acompañada de hipertensión, intolerancia a carbohidratos y dislipidemia, sin embargo, existen poblaciones con una prevalencia de obesidad muy baja en las que se ha reportado que el índice de masa corporal (IMC) >30 KG/m<sup>2</sup> no se encuentra asociado con la enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>. Debido a esto, surge el cuestionamiento si este grupo de pacientes obesos no tienen niveles tan elevados de inflamación y daño endotelial como los descritos en los pacientes con SM.

### **Síndrome metabólico en México**

Nuestro país tiene una elevada prevalencia de obesidad (29.9% de la población adulta, ENSANUT 2006), sin embargo, la prevalencia de SM es aún mayor (42,3% en adultos) lo que traduce una deficiencia del conocimiento preciso de esta asociación. Se sabe que

el 70-80% de sujetos obesos tienen SM, mientras que se estima que un 30% de sujetos sin obesidad presentan este síndrome. Aguilar-Salinas reportó una prevalencia nacional del 27.7% en 2003, similar a lo reportado en una población mexicana residente en Estados Unidos de América (31.1%), sin embargo, un hallazgo importante es que la prevalencia se modifica considerablemente si se usan diferentes definiciones<sup>19</sup>.

Por otra parte, González-Villalpando y Lorenzo estudiaron la prevalencia de SM en la Ciudad de México, en un periodo de dos años (1997 – 1999). Encontraron una prevalencia de 39.9% para el género masculino y 59.9% para el femenino. A pesar de que la prevalencia de obesidad central en este periodo incrementó de forma considerable (con un incremento del 2.8% en hombres y 4% en mujeres), esto no modificó la prevalencia del SM, ya que hubo mejor control en los niveles de triglicéridos y cifras de presión arterial<sup>20</sup>.

### **Resistencia a la insulina**

Incluye un amplio espectro de definiciones. El concepto fisiopatológico establece que el organismo tiene una respuesta disminuida a determinadas concentraciones séricas de insulina, sin embargo, una definición clínica más aplicable es la respuesta subnormal del organismo a los efectos hipoglucemiantes de la insulina endógena o exógena<sup>21</sup>. Un efecto comúnmente observado a los inicios del tratamiento con insulina exógena, debido a que esta era obtenida de especies no humanas, lo que generaba una respuesta inmunológica con síntesis de anticuerpos específicos contra la hormona. En la actualidad, las causas secundarias de resistencia prevalecen sobre las genéticas. En estas se incluyen la obesidad central, el estrés crónico (por secreción de hormonas contrarreguladoras), el uso de medicamentos, la inactividad, el embarazo, la respuesta inmunológica y otras

como uremia, cirrosis, cetoacidosis. Se puede establecer la presencia de resistencia a la insulina con base en parámetros clínicos, sin embargo, para fines de investigación, existen diversas técnicas para clasificar la severidad de esta<sup>22</sup>: La prueba de pinzamiento con hiperglucemia o hiperinsulinemia, considerada como la prueba estándar de oro para evaluar la respuesta del organismo a la insulina, sin embargo, es una prueba costosa y técnicamente complicada, lo que dificulta su aplicación en el contexto clínico; el modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) es una prueba relativamente sencilla que ha mostrado una adecuada correlación con la prueba estándar de oro. Su limitante consiste en una amplia variabilidad genética entre diversas etnias<sup>23</sup>.

### **Resistencia a la insulina en México**

México se caracteriza por altas prevalencias de padecimientos metabólicos con altos índices de riesgo cardiovascular asociados. Tan solo en 2017, ocupaba el quinto lugar a nivel mundial en prevalencia de diabetes mellitus con un estimado de 12.056 millones de personas.

En 2003, un grupo de investigadores mexicanos definió la prevalencia de resistencia a la insulina en 13.61% siguiendo los criterios de la OMS y en 26.6% con los criterios de la National Cholesterol Education Program (NCEP)- III. La amplia diferencia se explica por la diferencia en los criterios que se requieren para establecer el diagnóstico y una tasa de semejanza moderada entre ambas definiciones<sup>24</sup>.

## Vitamina D

En años recientes, la vitamina D ha resurgido como objetivo de estudio debido al aumento en la incidencia de deficiencia de vitamina D y sus alteraciones como problema de salud a nivel mundial y el descubrimiento de que la forma activa de la molécula ejerce acciones extraesqueléticas, incluyendo efectos antineoplásicos, inmunorreguladores y antiinflamatorios<sup>25</sup>.

Puede ser obtenida a través de la dieta, aunque la principal fuente de esta vitamina es a través de la piel<sup>25, 26</sup>.

A través de mecanismos de señalización aun no identificados con exactitud, la vitamina D es capaz de incrementar la absorción intestinal de calcio, a nivel renal incrementa la reabsorción de calcio y la excreción de fosfatos y a nivel óseo, depende de la señalización de la hormona paratiroidea (PTH) para ejercer sus acciones osteoclásticas u osteoblásticas<sup>27</sup>.

Sin embargo, como ya se mencionó, en años recientes, se ha forjado interés en el estudio de la vitamina D a partir de sus acciones no metabólicas. Se han descrito vías de señalización nuclear, mediadas por la unión de la forma activa a receptores citoplasmáticos y nucleares, capaces de regular el ciclo, la apoptosis y la diferenciación y proliferación celular<sup>27, 28</sup>.

A nivel inmunológico, la vitamina D es capaz de incrementar la proliferación y capacidad de respuesta de la inmunidad innata, así como disminuir la producción y diferenciación de las células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T CD4+ y CD8+)<sup>27</sup>.

## MARCO TEÓRICO:

La prevalencia de SM y la RI en trastornos inflamatorios crónicos ha sido estudiado previamente. En 2006, Malesci y colaboradores estudiaron la epidemiología del SM en diversos padecimientos reumáticos, caracterizados por un estado inflamatorio crónico, como son la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la espondilitis anquilosante (EA), confirmando que la prevalencia de SM fue más alta en las personas con estos trastornos que en la población general<sup>29</sup>. Por otra parte, un grupo de investigadores griegos concluyeron lo mismo en 2008<sup>30</sup>, estudiando, además, los mecanismos fisiopatológicos relacionados entre los padecimientos reumáticos y el SM.

Actualmente existe una tendencia de cambio en las causas de mortalidad de los pacientes con CVID, gracias a una disminución en el retraso del diagnóstico de la enfermedad, la identificación de factores de riesgo, la mejoría en los esquemas de tratamiento antibiótico y el uso de terapias de reemplazo inmunológico. Por ejemplo, Cambray-Gutiérrez y colaboradores, en 2016, documentaron cuatro defunciones en 35 pacientes con CVID tras cuatro años de seguimiento, solo una de ellas asociada a un proceso infeccioso<sup>7</sup>. Con la implementación de estas medidas, es esperado que los pacientes con CVID tengan una esperanza de vida más prolongada y una mortalidad disminuida de etiología infecciosa. Diversos estudios en poblaciones chinas, hindúes y mexicanas, han estudiado las características clínicas e inmunológicas en la CVID, coincidiendo en la presencia de complicaciones gastrointestinales (gastritis crónica, atrofia de vellosidades, enfermedad inflamatoria intestinal), trastornos inmunológicos (anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmune) respiratorios (asma,

bronquiectasias, enfermedad pulmonar granulomatosa, rinosinusitis crónica y neumonía recurrente) y una mayor incidencia de padecimientos neoplásicos.

En 2016, Patuzzo y colaboradores analizaron los mecanismos moleculares por los cuales se generan fenómenos autoinmunes, neoplásicos e inflamatorios en pacientes con CVID<sup>31</sup>. Describieron, entre otros, el desarrollo de trastornos linfoproliferativos, granulomatosos, infiltrativos e inflamatorios crónicos, caracterizados por hallazgos histológicos de infiltración linfoide y sobreexpresión de citocinas inflamatorias a partir de linfocitos Th1, como son IL-12 e interferón gamma. Por otro lado, Laura Berrón, en 2017, describió la expresión clínica de estas alteraciones<sup>4</sup>. Identificó que las manifestaciones más frecuentes son procesos infecciosos, neumopatías crónicas y fenómenos autoinmunes. Cambray, Herrera y colaboradores, en 2016, publicaron las características clínicas de la población con inmunodeficiencia adscrita al servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Especialidades de CMN SXXI<sup>7</sup>, encontrando las siguientes alteraciones asociadas: 4 de 35 pacientes (11.4%) presentó una neoplasia asociada: Linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide crónica, cáncer de páncreas y cáncer papilar de tiroides; 8 pacientes presentaron enfermedades autoinmunes asociadas con afectación hematológica y gastrointestinal. 17 pacientes (48.5%) presentaron trastornos funcionales digestivos. Estos hallazgos están en relación con lo publicado por otros autores en población asiática y europea, tanto adulta como pediátrica<sup>2, 5, 27, 32, 33, 34</sup>. Sin embargo, no se reconoce la presencia de alteraciones metabólicas o la relación con SM y el riesgo cardiovascular.

Lian-Jun, Yu-Chuan y Xin-Min estudiaron las características clínicas de 40 pacientes diagnosticados con CVID en China<sup>35</sup>. En su estudio, describen 6 grupos principales de

manifestaciones clínicas: infecciones, complicaciones pulmonares, procesos linfocíticos infiltrativos o granulomatosos policlonales, autoinmunidad, trastornos gastrointestinales y neoplásicos. Concluyen que la esperanza de vida de los pacientes ha incrementado significativamente en las últimas 3 décadas gracias a la implementación de una adecuada terapia de remplazo inmunológico, así como la identificación precoz de las comorbilidades, sin embargo, no se reconoce el incremento del riesgo cardiovascular de esta población.

Gathmann, Mahlaoui y colaboradores analizaron las características clínicas y su relación con el tratamiento en 2212 pacientes con diagnóstico confirmado de CVID registrados en la Base de Datos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID), que incluye a diversos países europeos<sup>36</sup>, encontrando diversas asociaciones entre los niveles de IG, la edad de inicio de los síntomas, el género y la presencia de diversas enteropatías, trastornos autoinmunes y bronquiectasias, así como una mayor sobrevida en aquellos pacientes que fueron diagnosticados en etapas tempranas de la vida, incluso antes de manifestar alteraciones. También encontraron que aquellos pacientes con niveles más altos de IgG presentaban menor incidencia de infecciones severas. Sin embargo, no se especifica las causas de mortalidad.

Varzaneh, Keller y colaboradores, en 2014<sup>9</sup>, analizaron los mecanismos fisiopatológicos y los niveles séricos de diversas citocinas proinflamatorias en pacientes con CVID, en general encontrando niveles elevados de estas, principalmente de IL-2, IL-6, IL-8, TNFa entre otras, con lo cual concluyen que estas alteraciones pueden contribuir de forma significativa a los mecanismos de inmunodeficiencia y regulación inmune, siendo potenciales objetivos de tratamiento. En varios estudios clínicos, los niveles de proteína

C reactiva (PCR) e IL-6 son comúnmente empleados como marcadores de inflamación relacionados con la enfermedad arterial coronaria en estadios iniciales<sup>37</sup>.

Goncalves, Hix y colaboradores<sup>8</sup> relacionaron un decremento en los niveles séricos de c-HDL y apo-A1 con un riesgo cardiovascular alto en pacientes con CVID. Estos hallazgos tienen relación con lo descrito por Puz y colaboradores<sup>10</sup>, quienes establecieron una relación entre el aumento de citocinas proinflamatorias y un riesgo cardiovascular incrementado, determinado por la presencia de estenosis carotídea asociada a aterosclerosis acelerada<sup>38</sup>. Este hallazgo ha sido relacionado por múltiples investigadores como un potente predictor de eventos cardiovasculares independiente de otros factores de riesgo en diversas poblaciones<sup>34</sup>.

Algunos estudios han encontrado que el TNF-alfa ejerce una fuerte inhibición de la actividad promotora de la adiponectina<sup>39</sup>, lo que podría explicar la relación inversa entre la grasa visceral y los niveles circulantes de adiponectina. También se ha observado que esta hormona inhibe la producción de los receptores clase A-1 de los macrófagos dando por resultado una importante disminución de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, lo que inhibe la formación de células espumosas<sup>40</sup>. La identificación de un estado inflamatorio crónico, en el que se ven involucradas múltiples vías metabólicas en el organismo, y su relación con la fisiopatología del SM, DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular establece el camino para el desarrollo de nuevas estrategias tanto preventivas como terapéuticas.

En los últimos años, la suplementación con vitamina D ha sido objetivo de estudio como potencial agente reductor de riesgo cardiovascular. Existen mecanismos fisiopatológicos que relacionan las alteraciones en la vitamina D con la enfermedad coronaria y varios estudios observacionales sugieren una relación inversa entre el riesgo cardiovascular y las concentraciones de vitamina D<sup>41</sup>.

Análisis en murinos nocaouts permiten mostrar que la vitamina D está involucrada en la regulación del sistema renina angiotensina (SRA) y en los procesos generadores de aterosclerosis. A nivel cardíaco, la vitamina permite disminuir la acción de las metaloproteinasas e incrementar la concentración de inhibidores tisulares de las mismas, el impacto final es una reducción en la remodelación hipertrófica del corazón. A nivel vascular se han descrito mecanismos que favorecen la calcificación de los vasos periféricos, con una relación directa con los niveles séricos de vitamina D<sup>42</sup>.

A nivel pancreático, la expresión de receptores de vitamina D y de la enzima 1alfa-hidroxilasa ayudan a regular la secreción de insulina. Teóricamente, la vitamina D influye sobre la regulación de los flujos de calcio a través de la membrana celular, lo cual, además de modificar la secreción de insulina, también influye sobre los mecanismos apoptóticos celulares, contrarrestándolos. Sin embargo, no existen estudios experimentales con la potencia estadística suficiente para demostrar el impacto que tienen estos mecanismos fisiopatológicos *in vivo*<sup>43</sup>.

Como ya se mencionó, diversos estudios han establecido el impacto de la deficiencia de vitamina D en otros sistemas no relacionados con el metabolismo del calcio y han sido pocos los estudios sobre el efecto de la suplementación de la vitamina en personas con deficiencia<sup>44</sup>. El estudio VITAL pretende esclarecer esta duda<sup>45</sup>.

Los marcadores del SM pueden incrementar el estrés oxidativo y reducir los mecanismos de defensa antioxidantes<sup>46, 47</sup>. Este incremento en el estrés oxidativo empeora la función endotelial, favorece la inflamación, trombosis y aterosclerosis, que culmina en un incremento en la enfermedad vascular<sup>48, 49</sup>.

Al momento, no hay datos en la literatura médica respecto a la relación o la prevalencia de la RI o el SM en pacientes con CVID, sin embargo, existe evidencia de que las personas con este tipo de inmunocompromiso expresa factores moleculares que corresponden a un estado inflamatorio crónico y que estos factores incrementan la RI y el riesgo cardiovascular<sup>8, 9, 10, 27, 37, 39, 46, 47</sup>. Por ello, la finalidad de este protocolo es definir la frecuencia de la RI y el SM en personas con CVID.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En los pacientes que padecen CVID adscritos al servicio de Inmunología y Alergia del HE CMN Siglo XXI, ¿cuál es la frecuencia de RI y SM?

## JUSTIFICACIÓN

El síndrome metabólico representa un problema de salud pública a nivel mundial. Enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus y la dislipidemia son consideradas una pandemia. En México, forma parte de los factores de riesgo cardiovascular con mayor prevalencia, y su relación con el incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares es directa. Si bien la obesidad es una entidad asociada al síndrome metabólico, existen otros padecimientos inflamatorios crónicos que también incrementan están relacionados y comparten mecanismos fisiopatológicos con esta.

La Inmunodeficiencia común variable es un padecimiento con un amplio espectro de manifestaciones clínicas asociadas a la regulación inapropiada del sistema inmunológico. Hasta hace algunas décadas, previo al advenimiento de la terapia de remplazo humoral, los pacientes presentaban una alta mortalidad asociada a padecimientos infecciosos oportunistas. Actualmente, gracias al uso terapéutico de inmunoglobulinas intravenosas y subcutáneas, los pacientes logran expectativas de vida más largas, con menor incidencia de infecciones oportunistas, un fenómeno similar a la transición epidemiológica que actualmente vive el país. Esto ha dado pauta a que otros padecimientos inflamatorios incrementen su prevalencia, modificando el perfil de morbimortalidad de los pacientes. Considerando que se encuentran en un estado inflamatorio crónico, con alteraciones en la regulación inmunológica, se puede asumir un incremento del riesgo cardiovascular y en la mortalidad por estas causas. Por esta razón, es necesario estudiar la prevalencia de alteraciones metabólicas. Es este trabajo se plantea un incremento en la frecuencia de síndrome metabólico y otras alteraciones debido al estado inflamatorio crónico, que genera impacto en la mortalidad general de esta población. Con un cambio en el enfoque

de la mortalidad, se podrían implementar estrategias de prevención dirigidas que permitan mejorar la calidad y esperanza de vida, así como reducir los costos relacionados con la prevención secundaria y la rehabilitación.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

México presenta una alta mortalidad por causas cardiovasculares isquémicas. En 2016, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) registró 685,766 defunciones, de las cuales 97,743 (14.2%) fueron de causa isquémica y 88,526 (12.9%) relacionadas con neoplasia. La CVID presenta mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de ambos: el incremento en la producción de IL-2, IL-6 y TNFa y la ausencia de puntos de regulación de la reproducción celular. Consideramos que los pacientes con CVID tienen una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y, por lo tanto, mayor riesgo de mortalidad cardiovascular similar al de otros padecimientos con contexto inflamatorio crónico. De ser así, podría tratarse de objetivos terapéuticos con la finalidad de reducir el riesgo de muerte cardiovascular.

## **OBJETIVOS**

En pacientes con diagnóstico de CVID adscritos al HE CMN Siglo XXI, describir la frecuencia de RI y SM.

### **Objetivos secundarios**

En pacientes con diagnóstico de CVID adscritos al HE CMN Siglo XXI:

Definir los niveles séricos de vitamina D

Establecer la frecuencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D

Identificar la relación entre los niveles de vitamina D, la RI y el SM.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Universo de trabajo:**

Incluye a todos los pacientes con el diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia primaria adscritos a esta unidad.

### **Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de CVID.

### **Lugar de realización:**

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Diseño del Estudio: Estudio Transversal de Frecuencia**

- a) Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
- b) Por la obtención de la información: prolectivo
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal de frecuencia

### **Criterios de Inclusión y exclusión**

#### **Inclusión:**

Pacientes con diagnóstico de CVID que reciben tratamiento de remplazo inmunológico en el servicio de Inmunología y alergias del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

#### **Exclusión**

Personas que no acepten ingresar en el estudio.

Personas que retiren su consentimiento en cualquier momento del estudio.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad. Se ajusta con la talla de la persona y se relaciona con incremento del riesgo cardiovascular.	Con la persona usando la menor cantidad de ropa posible y en ayuno, se mide usando un estadímetro calibrado.	Cuantitativa continua	Kilogramos (Kg)
Talla	La distancia entre el plano de sustentación y el vértex craneal. Se usa para ajustar el peso del individuo	Con la persona estando sin calzado, se mide usando un estadímetro calibrado.	Cuantitativa continua	Metros (m)
Circunferencia de cintura	Medición del perímetro del abdomen, tomando como referencia anatómica la cicatriz umbilical. Se relaciona con la cantidad de tejido adiposo acumulado a nivel abdominal.	Con la persona estando en posición anatómica y con el abdomen desnudo, se mide la circunferencia del abdomen con una cinta métrica elástica, usando la cicatriz umbilical como ecuador.	Cuantitativa discreta	Centímetros (cm)
Obesidad	Padecimiento crónico de etiología multifactorial, caracterizada por un balance energético positivo y acumulación de tejido adiposo.	Se establece como punto definitorio un IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> .	Cualitativa	Si/No
Presión arterial	La fuerza que ejerce el flujo sanguíneo en las paredes internas de los vasos arteriales. Las cifras elevadas se relacionan directamente con un incremento en el riesgo cardiovascular.	Cifras de presión arterial sistólica y diastólica obtenidas con base en la técnica establecida por la European Society of Cardiology.	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mmHg)
Glucosa	Concentración de glucosa libre en suero, plasma o sangre total.	Cifra obtenida del procesamiento de una muestra de sangre de un individuo en ayuno de 6 horas mínimo.	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Colesterol de alta densidad	La concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Transportan moléculas de colesterol para su metabolismo hepático y relacionan de forma inversa con el riesgo cardiovascular.	Cifra obtenida del procesamiento de una muestra de sangre de un individuo en ayuno mínimo de 6 horas.	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)
Triglicéridos	Molécula de almacén de energía, con alto contenido de carbono. Se	Cifra obtenida del procesamiento de una muestra de sangre de un	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro (mg/dL)

	conforman por una molécula de glicerol esterificado con tres grupos acil.	individuo en ayuno mínimo de 6 horas.		
Insulina	Hormona producida en las células beta del páncreas con la capacidad de modificar las concentraciones séricas de glucosa. Tiene acciones anabólicas. Niveles altos son resultado de resistencia a sus efectos.	Cifra obtenida del procesamiento de una muestra de sangre de un individuo en ayuno mínimo de 6 horas.	Cuantitativa continua	mU/L
Vitamina D	Hormona derivada del colesterol que tiene efectos en el metabolismo mineral, principalmente de calcio. Niveles bajos están relacionados a diversos trastornos inflamatorios.	Cifra obtenida del procesamiento de una muestra de sangre de un individuo en ayuno mínimo de seis horas. Se agrupará a los pacientes en cuatro grupos con base en los niveles obtenidos.	Cuantitativa continua	ng/dL
HOMA IR	Puntaje obtenido de dividir entre 405 el producto de multiplicar los niveles de insulina y glucosa séricos. Sirve para determinar la severidad de la resistencia a la insulina.	Se realizará el cálculo con las determinaciones aleatorias de los niveles séricos de insulina y glucosa de los pacientes que no se encuentren en tratamiento con insulina.	Cuantitativa continua	Puntaje
Síndrome metabólico	Presencia de obesidad central o IMC mayor a 30 y dos de las siguientes variables: hipertrigliceridemia o tratamiento para esta, hipoalfalipoproteinemia o tratamiento para esta, glucemia alterada en ayuno o DM2, presión arterial >130/85 o hipertensión arterial.	Con base en la definición de la IDF, la presencia de obesidad central (IMC <30kg/m <sup>2</sup> o Circunferencia de cadera >90cm) y dos de los siguientes: Hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial, glucosa alterada en ayuno.	Cualitativa	Si/No
Resistencia a la insulina	Trastorno endócrino-metabólico con múltiples etiologías caracterizado por disminución de la respuesta fisiológica a la insulina. Generalmente se presenta con hiperinsulinemia.	Se establece el diagnóstico con un HOMA IR mayor o igual a 2.	Cualitativa	Si/no

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

En la primera sesión a partir del inicio de este estudio, se solicitó consentimiento informado para participación en este estudio. Una vez obtenido el consentimiento, se extrajo una muestra de sangre por flebotomía convencional y se realizó antropometría por el personal de enfermería debidamente capacitado o los investigadores durante la segunda sesión. La muestra de sangre fue procesada en los laboratorios de la unidad y los resultados fueron recabados a través del sistema en línea interno al lugar de trabajo. Una vez obtenida la información, se ingresaron a una base de datos electrónica para el cálculo de los diferentes índices, así como las variables estadísticas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Al ser una población limitada, se tomó el total de personas con COVID como universo y población de trabajo. Se realizó estadística descriptiva a partir de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y medidas porcentuales para las variables cualitativas.

Se hizo análisis de correlación lineal bilateral en las variables identificadas con mayor frecuencia. Se aplicó la prueba de correlación de Spearman para el análisis de las variables al ser un estudio con un universo de estudio limitado (distribución no normal). Se descartó normalidad con prueba de Shapiro-Wilk. Se estableció significado estadístico con un valor de  $p$  menor a 0.05.

Los datos serán ingresados en el programa Excel de Microsoft Office 360 para facilitar su manejo y serán analizados con la ayuda del programa SPSS de IBM en su versión 23.

# **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

## **Recursos humanos:**

### **Tutor de la Investigación: 3**

- Revisión de la metodología de la investigación
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

### **Alumno de especialidad: 1**

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración de protocolo
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

## **Recursos Materiales:**

Se usó un equipo de cómputo y software (Office 360, SPSS v23.0). Proporcionado por el investigador.

Equipos de cómputo localizados en las diferentes oficinas dentro del hospital que estén conectados a la red intrahospitalaria para obtener la información del expediente electrónico.

## **FINANCIAMIENTO**

No se requiere financiamiento adicional, ya que la información requerida será obtenida del expediente electrónico de la unidad hospitalaria.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

**Riesgo de la investigación:** Se trata de un protocolo de diseño transversal, en el que se realizará antropometría y obtención de una muestra de sangre por punción simple, por lo que se considera que será un estudio sin riesgo para los individuos en estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

**Contribuciones y potenciales beneficios:** Las personas participantes podrán obtener diagnósticos que potencialmente modifican el tratamiento y el pronóstico a mediano y largo plazo.

**Confidencialidad:** Se garantiza a los participantes que se mantendrá confidencialidad de la información personal en conformidad con el Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud. Medidas para mantener la confidencialidad de la información:

- 1) Las hojas de recolección de datos serán identificadas solo con las iniciales de cada participante y quedarán bajo el resguardo de los investigadores. No se utilizarán datos que puedan usarse para identificar o localizar a las personas.
- 2) La base de datos de la información recolectada no almacenará nombres ni datos de identificación personal, y será accesible únicamente para los investigadores.

**Consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar al estudio, en ésta se especifica puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

# Resultados

## Estadística descriptiva

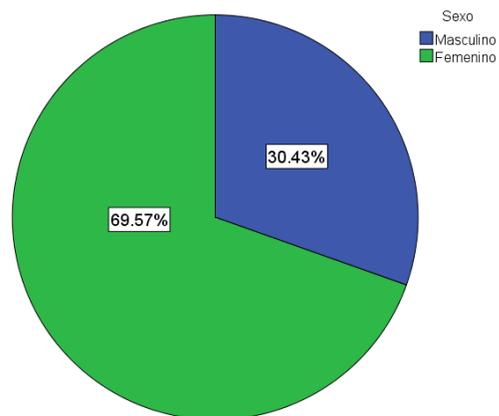
Se buscó incluir a toda la población con diagnóstico de CVID adscrita al servicio de Inmunología y Alergia del HE CMN SXXI. Se excluyó a 3 pacientes por los siguientes motivos:

Una persona cursaba con un embarazo normoevolutivo, considerado un estado de resistencia a la insulina por la presencia de hormonas contrarreguladoras placentarias.

Una paciente no acudió a las citas programadas para toma de muestra y aplicación de inmunoglobulina y a una paciente se le reclasificó como otro tipo de inmunodeficiencia selectiva durante el proceso de selección.

Se invitó a participar a un total de 25 pacientes, de los cuales 2 perdieron seguimiento o no acudieron a la cita programada en laboratorio para realizar los estudios correspondientes. Se incluyó en el análisis final a 23 personas, de las cuales 16 (69.6%) son mujeres y 7 (30.4%) son hombres. El rango de edad fue de 71, con un mínimo de 17 y una media de 36.8 años.

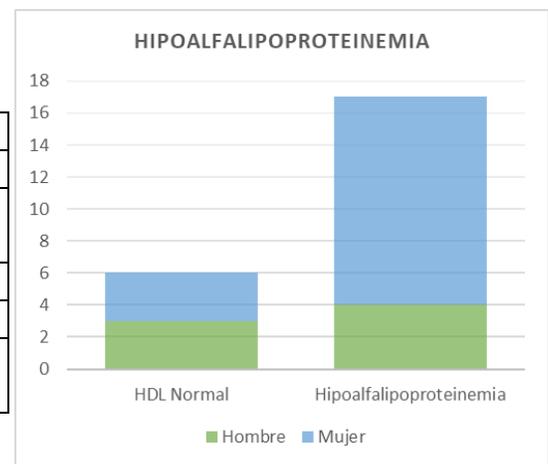
Pacientes (N=23)	Frecuencia
Sexo	
Femenino	16 (69.57%)
Masculino	7 (30.4%)
Edad	
Rango	71 (17 – 88)
Promedio	38.04



Ninguno de los pacientes era hipertenso, diabético ni tomaba medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes al momento del estudio.

De los 10 pacientes con obesidad central (criterio de la IDF mandatorio para el diagnóstico de SM), solo 2 presentaron características definitorias (8.69%). La hipoalfalipoproteinemia fue la alteración metabólica asociada a SM presente con mayor frecuencia, presente en 17 pacientes (73.91%), de los cuales, 4 (23.52%) son hombres y 13 (76.4%) son mujeres.

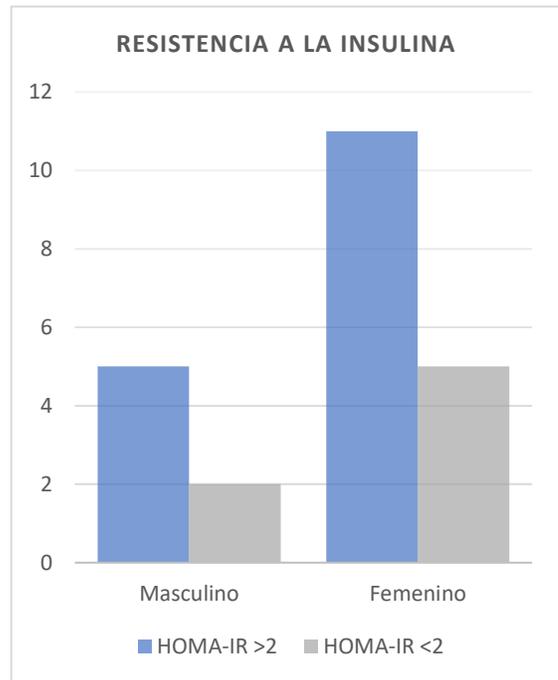
Criterio diagnóstico de SM	Hombres	Mujeres
Obesidad central	2	8
Presión arterial sistólica >130 o diastólica >85mmHg	0	1
Triglicéridos >150mg/dL	1	2
HDL-c disminuido*	4	13
Glucosa en ayuno >100mg/dL	0	1



La glucemia en ayuno presentó un rango de 72, con un mínimo de 69. La media fue de 88 mg/dL. Los niveles de insulina en ayuno tuvieron un rango de 28.88, con una mínima de 1.92. La media fue de 12.63. El cálculo de HOMA-IR presentó un rango de 10.33, con una mínima de 0.39. La media fue de 2.89.

Dieciséis pacientes presentaron RI (69.5%) de los cuales, 11 son mujeres (68.75%) y 5 (31.25%) son hombres.

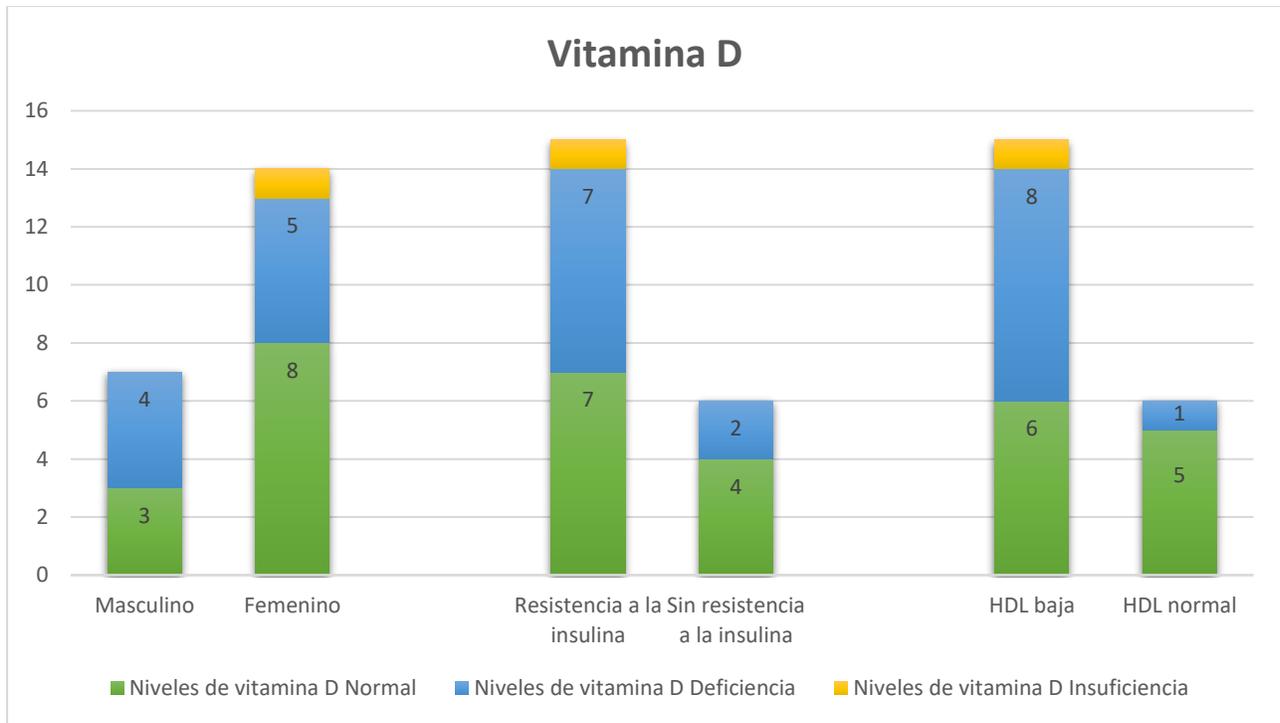
	Mínimo	Máximo	Media	DS
Glucosa en ayuno	69	141	88.0	13.72
Insulina en ayuno	1.92	30.8	12.63	7.23
HOMA-IR	0.39	10.72	2.89	2.23



N = 23	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
HOMA-IR >2	5	11	16
HOMA-IR <2	2	5	7

Respecto al estudio de la vitamina D, 12 personas presentaron niveles séricos normales (52.17%), 9 clasificaron como insuficiencia de vitamina D (39.13%) y dos personas presentaron niveles de deficiencia (8.69%).

Deficiencia de vitamina D			
	Normal	Insuficiencia	Deficiencia
<b>Masculino</b>	3	4	0
<b>Femenino</b>	9	5	2
<b>HOMA-IR &lt;2</b>	5	2	0
<b>HOMA-IR &gt;2</b>	7	7	2
<b>HDL normal</b>	5	1	0
<b>HDL baja</b>	7	8	2



### Estadística analítica

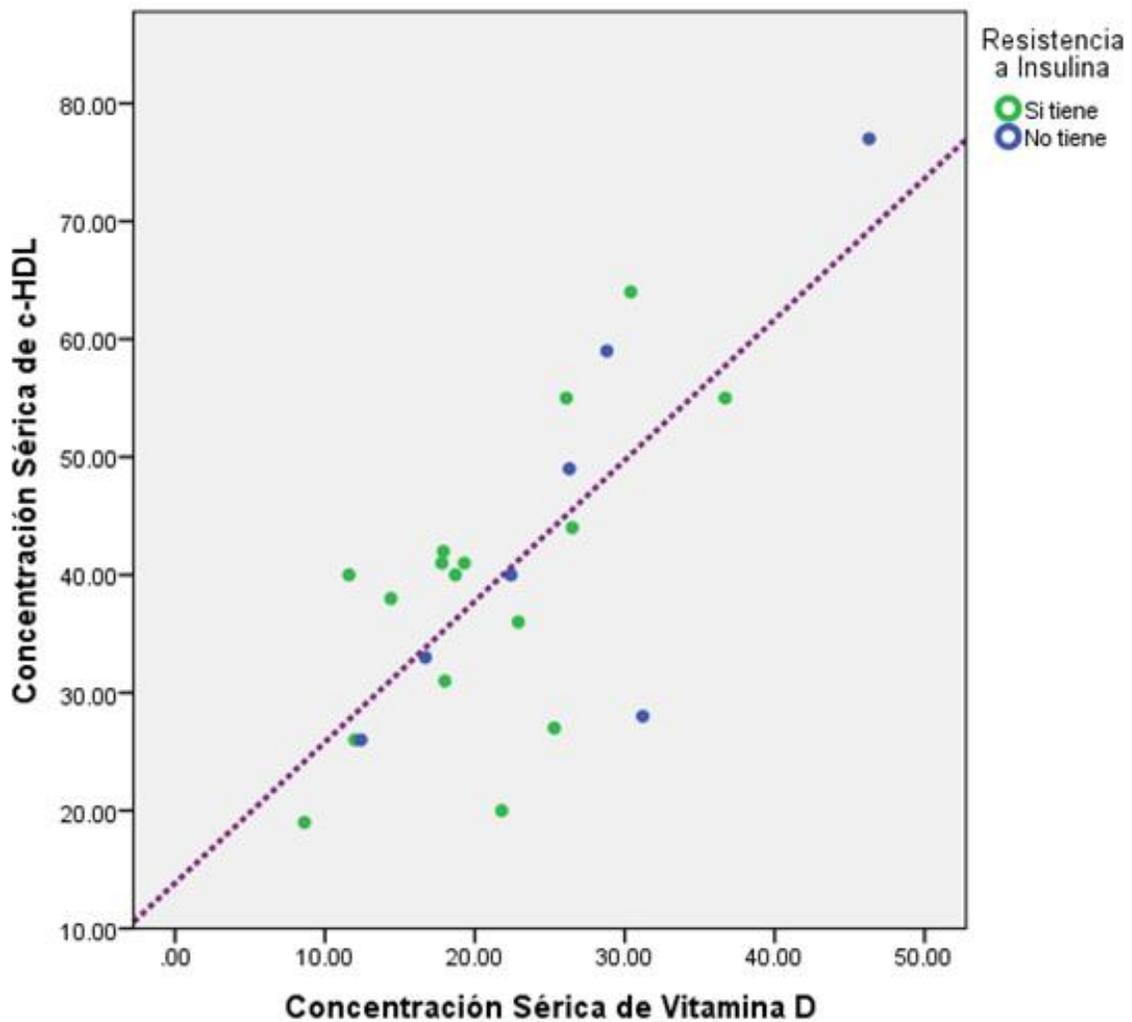
Se sometió a análisis por rho de Spearman lineal bilateral las variables alteradas más prevalentes (deficiencia de vitamina D, hipoalfalipoproteinemia y RI).

Se observó una correlación directa positiva (0.629) entre las concentraciones séricas de vitamina D y la concentración de colesterol HDL ( $p=0.001$ ), con una mayor fortaleza de asociación en personas que no padecían resistencia a la insulina. No hubo correlación significativa entre las otras variables analizadas.

### Correlaciones

		HDLCuanti	VitDCuanti	HOMAIR	
Rho de Spearman	Colesterol HDL	Coef. de correlación	1.000	<b>.629**</b>	-.081
		Sig. (bilateral)	.	<b>.001</b>	.713
		N	23	<b>23</b>	23
	Vitamina D	Coef. de correlación	<b>.629**</b>	1.000	-.205
		Sig. (bilateral)	<b>.001</b>	.	.349
		N	<b>23</b>	23	23
	HOMA-IR	Coef. de correlación	-.081	-.205	1.000
		Sig. (bilateral)	.713	.349	.
		N	23	23	23

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



## DISCUSIÓN

Este estudio describe la frecuencia de SM y RI en pacientes con CVID. No existen estudios previos en este tema, sin embargo, se han descrito los mecanismos fisiopatológicos que podrían asociar las enfermedades inflamatorias crónicas (como padecimientos reumatológicos) con las alteraciones metabólicas aquí estudiadas.

Encontramos una frecuencia menor de SM (8.69%) que en la población general mexicana (26-30%), en sintonía con lo reportado por Zonana y sus colaboradores<sup>55</sup>. Relacionamos la baja frecuencia al hecho de que la mayoría de los pacientes estudiados presentaban perímetros abdominales por debajo de lo requerido para cumplir la definición de la IDF (ajustado a género y población, aunque puede obviarse si el IMC es mayor a 30kg/m<sup>2</sup>) y, por lo tanto, no fue posible establecer el diagnóstico de SM. Los pacientes pueden presentar niveles elevados de TNF $\alpha$ , también conocida como caquexina, la cual predispone a presentar pérdida de peso a través de un mecanismo hiporexigénico y termorregulador<sup>53, 54</sup>. Por otro lado, la RI (que es una hormona anabólica), impide la captación de carbohidratos y formación de triglicéridos por parte del tejido adiposo visceral y abdominal, lo cual explica, en parte, nuestros hallazgos. Al analizar los ítems requeridos para el diagnóstico de SM, encontramos que la hipoalfalipoproteinemia es la alteración metabólica asociada a SM presente con mayor frecuencia (73.91%), incluso mayor que lo reportado en la población general mexicana por otros investigadores (62.7%)<sup>63</sup>. La relación hombre-mujer se mantiene. Particularmente en lo que se refiere a este trastorno, otros investigadores han logrado establecer diferentes tipos de relaciones entre niveles bajos de colesterol HDL, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina como marcadores predictores de resistencia a la insulina o eventos cardiovasculares. Desde

1994, Karhapaa y sus colaboradores<sup>64</sup> encontraron que las personas con niveles bajos de colesterol HDL presentaban alteraciones en los mecanismos de oxidación de la glucosa, lo cual puede interpretarse como una correlación bilateral (es decir, como causa y consecuencia). En una revisión hecha por unos investigadores holandeses<sup>65</sup> se confirma esta relación. Dentro del mecanismo fisiopatológico se describe la interacción de niveles altos de insulina sérica (propios de la RI) con un incremento en la lipólisis en el tejido adiposo y aumento en la concentración de colesterol VLDL, así como los posibles mecanismos genéticos (primordialmente) asociados. Por último, un grupo de investigadores mexicanos concluyeron que el índice de triglicéridos/colesterol HDL puede ser utilizado como un marcador de riesgo para el desarrollo de RI en sujetos aparentemente sanos<sup>66</sup>.

A diferencia de la población mexicana, las personas con CVID presentaron una frecuencia mucho mayor de RI (69.5 vs 36%)<sup>24</sup>, sin tener alteraciones en las glucemias basales (glucemia en ayuno promedio 87.6mg/dL, desviación estándar 13.25 mg/dL) o requerimiento de fármacos para control glucémico. Así mismo, el análisis estadístico no mostró correlación significativa entre el grado de RI y otras alteraciones metabólicas relacionadas al SM. No hay estudios que describan este hallazgo en las personas con CVID, sin embargo, consideramos que guardan una relación estrecha con el mecanismo fisiopatológico (mediado por citocinas proinflamatorias como IL-2 o adiponectina) que produce resistencia a la insulina en pacientes con enfermedades reumáticas, como ES y AR <sup>55</sup>.

La tasa de supervivencia en personas con CVID es muy variable y está en relación con el subtipo de población estudiada y la accesibilidad al tratamiento específico. Existen al

menos dos series de estudio con seguimiento por 40 años: en Nueva York, un grupo de investigadores reportó una edad promedio de defunción de 44 años para mujeres y 42 años para hombres; sin embargo, en 2019 en Italia, la edad promedio de defunción fue de 53 años para hombres y 54 años para mujeres. Cabe resaltar que el grupo italiano solo incluyó personas diagnosticadas con COVID en la edad adulta. En ambos grupos la principal causa asociada de defunción fueron las infecciones respiratorias, seguidas de varios tipos de neoplasia. 67,68

Teniendo en cuenta que estudiamos un padecimiento distinto, aunque con trasfondo proinflamatorio, nuestros resultados difieren con lo reportado por Dávalos y Peralta y sus respectivos colaboradores, dos grupos de investigadores mexicanos que estudiaron la prevalencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en pacientes con otras enfermedades en las que se ha demostrado un estado inflamatorio mediado por citocinas<sup>51,52</sup>. Las diferencias podrían estar en relación con las siguientes consideraciones: El primer grupo realizó un análisis de la bibliografía publicada hasta el 2014, en la que se incluyó a un gran número de pacientes con una amplia variabilidad demográfica. También se utilizaron múltiples definiciones para el diagnóstico de SM y RI. En nuestro estudio, no solo la población fue menor, también utilizamos una definición distinta, enfocada en la obesidad central. El segundo grupo utilizó la definición de la OMS para establecer el diagnóstico de SM, la cual se enfoca en las alteraciones de la glucemia y la presencia de RI (más que en la obesidad central) como criterio fundamental para el diagnóstico, generando una diferencia notable en la prevalencia (8.69 vs 36.4%).

Nuestros resultados muestran la misma tendencia respecto a la relación entre la Vitamina D, el perfil de lípidos y el riesgo cardiovascular, los cuales han sido estudiados

previamente tanto en población pediátrica<sup>56,57</sup> y en población adulta<sup>58-62</sup>; en ambos casos se ha documentado una correlación directa positiva, incluso con mejoría en la concentración sérica de colesterol HDL tras su suplementación<sup>58</sup>, así como su utilidad como marcador de mal pronóstico en eventos vasculares cerebrales isquémicos<sup>60</sup>. Los resultados observados en nuestro estudio permiten esclarecer dos cosas: la hipovitaminosis D es tan frecuente en nuestra población de estudio como en la población mexicana general<sup>63</sup>. La correlación directa entre la vitamina D y el colesterol HDL, reportada por otros autores, es vigente en la población con COVID<sup>43-45</sup>, y su suplementación podría mejorar el perfil lipídico de los pacientes<sup>58</sup>. Recientemente, se dieron a conocer los resultados del estudio VITAL<sup>45</sup>, un estudio aleatorizado y doble ciego que comparó la suplementación con vitamina D y Omega 3 en 26,000 personas, buscando una reducción en el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. El análisis por subgrupos mostró una clara reducción en la tasa de infartos miocárdicos (reducción hasta 77% de riesgo), principalmente en las personas de raza negra que recibieron vitamina D y omega- 3. No esperamos encontrar dicho beneficio en relación con la resistencia a la insulina, ya que no demostramos correlación significativa entre RI o el grado de resistencia y la concentración de vitamina D. El beneficio adicional de la suplementación es la mejoría en los mecanismos de regulación del sistema inmunológico<sup>27,28</sup> y reducción de la tasa de infecciones por año.

## CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que analiza la relación entre el SM y la RI en personas con COVID. Se trata de dos comorbilidades con alto impacto en el riesgo cardiovascular. Con la implementación de mayor accesibilidad al tratamiento con inmunoglobulinas en nuestro país, se espera que la mortalidad por causas infecciosas y neoplásicas disminuya y se equipare a la de la población general, primordialmente en aquella por causas cardiovasculares.

En otros padecimientos se ha investigado la relación fisiopatológica predisponente tomando como base un estado proinflamatorio mediado por citocinas y adipocinas, lo cual estableció las bases para realizar este estudio.

La frecuencia de SM presenta una amplia variabilidad en función de la definición utilizada, sin embargo y a pesar de ello, la prevalencia de este trastorno es menor en personas que padecen COVID en comparación con la población general. Por otra parte, la frecuencia de RI es notoriamente mayor que la población general y la hipovitaminosis D guarda una correlación positiva con hipoalfalipoproteinemia al igual que en otras poblaciones de estudio. Se trata de un factor de riesgo muy prevalente, pero poco diagnosticado, debido al bajo índice de sospecha. Estas tres alteraciones (hipovitaminosis D, hipoalfalipoproteinemia y RI) representan objetivos terapéuticos con fines preventivos, tanto de desarrollo de diabetes mellitus como de eventos cardio-cerebro-vasculares.

La mayor parte de nuestra población se concentra en personas menores de 30 años (52.2%). En comparación con la edad promedio de defunción reportada a nivel internacional, la prevención de cualquier causa de muerte representaría un aumento en

la sobrevida de 12 a 23 años, además de tratarse de una etapa de la vida productiva. Esto representa una triple reducción en los costos de atención, ya que: 1) se ganarían años de vida productiva, 2) se reduciría el riesgo de secuelas por eventos cardiovasculares y 3) podría reducirse el desarrollo de diabetes mellitus y todas sus complicaciones asociadas.

Con esta información, esperamos se puedan implementar acciones terapéuticas oportunas y, posteriormente, medir el impacto real del inicio de tratamiento contra este trastorno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott J, Gelfand E. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, management and treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015;35 637-658.
2. Xiao X et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* 2014.
3. O’Farril-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos. *Rev Alerg Mex* 2017;64(4):452-462.
4. Berrón-Ruiz L. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):87-108.
5. Dong J, Liang H. Adult common variable immunodeficiency. *The American journal of the medical sciences.* 2016
6. Coria-Ramirez E, Espinosa S, Espinosa F, Vargas ME. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(5):159-163.
7. Cambray-Gutiérrez JC, Herrera-Sánchez DA, Blancas-Galicia L, O’Farril-Romanillos PM. Clínica de inmunodeficiencias primarias en adultos. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex* 2016;63(4)334-341.
8. Goncalves D, Costa B, Hix s. Higher Cardiovascular Risk in Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinaemia Patients. *Ann Nutr Metab* 2015; 66:237–241

9. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets – a review of the current knowledge. *J Clin Immunol* 2014; 34:524–43.
10. Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci* 2013; 9:254–60.
11. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:9468–9415.
12. Reaven G.M., Banting. Lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetic* 1998; 37:1595–1607.
13. Cañete R., Gil-Campos M., Aguilera C.M., Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr.* 2007; 46:181-7.
14. Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H., Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetic Care* 2004; 27:2444–2449.
15. Alberti K.G.M., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
16. Speilgman B.M., Flier J.S. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-389.
17. Reaven G.M. The fourth Musketeer-from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995; 38: 3-13.
18. Tseng C.H. Body composition as a risk factor for coronary artery disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J* 2003; **26**: 479 – 484.

19. Aguilar-Salinas C, Rojas R, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research*. 2004; 35:76-8
20. Lorenzo C, Gonzalez-Villalpando C, et al. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes care* 2005; 28:2480-2485.
21. Semple R, Savage D, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2011; 32:498-514
22. Buchanan T, Watanabe R, et al. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11):4874-4876.
23. Ascaso J, Lorente R, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26(12):3320-3325.
24. Aguilar Salinas C, Rojas R, et al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program III Definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2003; 26(5):1635
25. Christakos S, Dhawan P. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *American Physiological Society*. 2016; 96:365-408.
26. St-Arnaud R, Jones G. Genetic defects in vitamin D metabolism and action. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Part 6 Parathyroid gland, calciotropic hormones, and bone metabolism. 2016. Pp 1160 – 1172.

27. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology: Adult and Pediatric. Part 6 Parathyroid gland, calciotropic hormones, and bone metabolism.* 2016. Pp 1018 - 1037.
28. Varsavsky M, Rozas Moreno P. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64:7-14.
29. Sidiropoulos P, Karvounaris S. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Research and Therapy* 2008; 10:207.
30. Malesci D, Valentini G. La syndrome metabolica nelle malattie reumatiche infiammatorie. *Reumatismo* 2006; 58(3): 169-176.
31. Patuzzo G, Barbieri A et. al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev.* (2016).
32. Abolhassani H, Amirkashani D. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013. Vol 23(5): 323-329.
33. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: Current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev. Clin Immunol* 2013;(10), 959-977.
34. Aydogan M, Eifan AO. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(4) 260-265.

35. Lian-Jun L, Yu-Chuan W. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in China. Department of Geriatrics, Chinese Medical Journal. Feb 2015.
36. Gathmann B, Mahlaoui N. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134:116-126.
37. Luc G., Bard J.M., Juhan-Vague I., Ferrieres J., Evans A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1255–1261.
38. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000087, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000087>.
39. Maeda N. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, and adipose-derived protein. Diabetes 2001; 50: 2094-2099.
40. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2002; 103: 1057-1063
41. Schnatz P, Manson JA. Vitamin D and cardiovascular disease: An appraisal of the evidence. Clin Chem. 2014;60(4):600-609.
42. Norman P.E., Powell. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2014;114:379-393.

43. El-Fakhri N, McDevitt H. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Hormone research in paediatrics*. 2014; 81:363-378.
44. Greco D, Kocyigit D, Adorni M. P. Vitamin D replacement ameliorates serum lipoprotein functions, adipokine profile and subclinical atherosclerosis in premenopausal women. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018; 28:822-829.
45. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33:159e171
46. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modification in atherosclerosis. *Physiol* 2004; 84: 1381–1478.
47. Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16: 68–85.
48. Giugliano D. Dietary antioxidants for cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 38–44.
49. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448–1454.

50. Lucas M, Lee M, Lortan J. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010.
51. Dávalos A P, Flores A, Hernández P. Síndrome metabólico en artritis reumatoide. *Medigraphic: El residente*. 2014 9;3: 106-115
52. Peralta A L, Cruz M P, Olvera A. Prevalencia del síndrome metabólico y resistencia a la insulina en esclerosis sistémica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS*. 2015 53;4
53. Moller K, Ostermann A. Influence of weight reduction on blood levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and oxylipins in obese subjects. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty acids* 2016. 106: 39-49
54. Arruda A P, Milanski M, Romanatto T. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. *Endocrinology* 2010, 151(2):683-694
55. Zonana A, Santana E, Jiménez F. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Jour Clin Rheu*. 2008;14(2):74-77.
56. Tavakoli F, Namakin K, et al. Vitamin D supplementation and high-density lipoprotein cholesterol: A study in healthy school children. *Iran J Pediatr*. 2016; 26(4):e3311.

57. De Santis M, Gomes L, Alves M. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children. *Public Health Nutrition*. 2018; 21(11) 2004-2012.
58. Maki K, Rubin M, et al. Effects of vitamin D supplementation on 25-hydroxyvitamin D, high-density lipoprotein cholesterol, and other cardiovascular disease risk markers in subjects with elevated waist circumference. *International Journal of food sciences and nutrition*. 2011, 62(4): 318-327.
59. Patwardhan V, Khadilkar A, Chiplonkar S. Varying relationship between 25-hydroxy-vitamin D, high density lipoprotein cholesterol, and serum 7-dehydrocholesterol reductase with sunlight exposure. *Journal of clinical lipidology*. 2015; 9(5): 652-657.
60. Zhong C, Xu T. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency predicts poor outcome amongst acute ischaemic stroke patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *European Journal of Neurology: the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2016;23(12): 1763-1768.
61. Maghbooli Z, Khorrami-Nezhad L. Negative correlation of high-density lipoprotein-cholesterol and bone mineral density in postmenopausal Iranian women with vitamin D deficiency. *Menopause: the Journal of the North American Menopause Society* 2018; 25(4): 458-464.
62. Zimetti F, Kocyt D, Greco D. Effect of vitamin D deficiency and replacement on serum HDL cholesterol efflux capacity in premenopausal women. *Atherosclerosis* 2017; 263:e111-e282.

63. Cifuentes J, Hernández L. Hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia: Su impacto para diagnosticar síndrome metabólico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50 (3): 301-306.}
64. Karhapaa P, Malkki M. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state. *Diabetes* 1994;43:411-417
65. Li, N., Fu, J., Koonen, D. P., Kuivenhoven, J. A., Snieder, H., & Hofker, M. H. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis*, 2014;233(1), 130–138.
66. Baez BG, Zamora I, González R. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153:140-145.
67. Resnick E, Moshier E. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012;119(7):1650-1657
68. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 2012;120(9):1953.

# Anexos

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
SERVICIO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ"  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### TÍTULO DEL ESTUDIO: "FRECUENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN PERSONAS CON INMUNODEFICIENCIA COMUN VARIABLE"

**1.- Propósito del estudio:** El presente documento tiene como objetivo invitarle a participar en un estudio de investigación dirigido por el Dr. Luis Guízar García, médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, el cual incluye a la población de pacientes que padecen el trastorno inmune conocido como Inmunodeficiencia Común Variable y que reciben tratamiento en la Unidad de Terapia Avanzada del mismo hospital. El estudio tiene como propósito **conocer la cantidad de personas que padecen síndrome metabólico y/o resistencia a la insulina**, las cuales son enfermedades que alteran el metabolismo de las grasas y los azúcares en el organismo y se han relacionado con la posibilidad de presentar obesidad, diabetes, infartos cardiacos o embolias. Saber esto permitirá **iniciar tratamientos para reducir este riesgo**. La información obtenida en su expediente clínico y en las consultas previas nos permite considerarle como un buen candidato para participar en este estudio.

Le recordamos que **su participación en este estudio es totalmente voluntaria** y que no condiciona de ninguna manera el tratamiento que recibe actualmente ni a futuro. Así mismo, si en cualquier momento de la investigación decide retirar su consentimiento, puede hacerlo libremente.

El **riesgo de participar** en este protocolo es **mínimo**: únicamente es necesario realizar una punción venosa para obtener una muestra de sangre.

### 2.- Procedimientos

Si acepta colaborar en este estudio, se realizarán los siguientes pasos.

**Somatometría:** Se tomarán medidas de su estructura corporal, que incluyen peso, talla, circunferencia del abdomen y los signos vitales.

**Muestra de sangre:** Posteriormente se obtendrá una muestra de aproximadamente 10mL de sangre para su análisis dentro del laboratorio de este hospital. Se determinará la concentración de algunos elementos de la sangre que se alteran cuando la insulina del cuerpo no funciona de forma apropiada. Para obtener esta muestra es necesario que se presente con un periodo de ayuno de al menos 6 horas. Tras obtener la muestra puede continuar con sus labores habituales. Los estudios de laboratorio incluyen la medición de Glucosa, Insulina, Colesterol HDL, vitamina D y Triglicéridos.

**Análisis de datos:** Una vez reunida la información, se procesarán los datos obtenidos en programas estadísticos para establecer la relación que existe entre ellos.

**3.- Posibles riesgos y molestias:** Al momento de realizar la flebotomía, es decir, la punción en la vena para obtener la muestra de sangre, la mayoría siente un **ligero dolor o picadura** al momento de introducir la aguja. También se puede experimentar algo de sensación pulsátil en el sitio después de extraer la sangre. Es **realmente inusual** que se presenten eventos adversos o daño tras una toma de muestra, sin embargo, algunos de los riesgos son: hematomas (moretones), hemorragia (sangrado) leve, desmayo o lipotimia e infección del sitio puncionado.

**4.- Posibles beneficios que recibirá al participar:** El análisis de los resultados permitirá establecer si las personas que padecen Inmunodeficiencia Común Variable se encuentran en un riesgo incrementado de padecer enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas (tales como infartos al corazón, embolias, prediabetes o diabetes mellitus, obesidad). Los resultados serán informados a su médico tratante quien, tomando en cuenta sus antecedentes, podrá realizar ajustes a su tratamiento con la finalidad de disminuir este riesgo al menor posible. Así mismo, a futuro, otras personas con el mismo padecimiento y que compartan características podrán beneficiarse de una intervención oportuna.

**5.- Participación o retiro:** Se reitera que su participación es completamente voluntaria y no condiciona de ninguna forma la atención que recibe ni la calidad de esta. Si decide no participar, deberá firmar el consentimiento informado de forma correspondiente. Si en algún momento durante el estudio decide dejar de participar, puede retirar sus datos sin que esto afecte la atención que recibe ni la calidad de esta.

**6.- Privacidad y confidencialidad:** La información que se recupere de su expediente y se recabe en las consultas será tratada confidencialmente, al igual que los resultados del análisis de sus pruebas. En caso de publicar los resultados de este estudio (en conferencias o en revistas de índole médico), no se usará información que revele su identidad. Esta se mantendrá oculta en todo momento. Al ingresar al estudio se le asignará un número de participante que será utilizado en nuestra base de datos para identificarle y así resguardar su identidad.

**7.- Personal de contacto para dudas, aclaraciones o comentarios sobre el estudio:** Si tiene preguntas o comentarios sobre el estudio, puede comunicarse, de 9:00 a 14:00h de lunes a viernes, con el Dr. Jorge Fabián Pimentel González o el Dr. Luis Alberto Guízar García, investigadores responsables de este proyecto, al teléfono 56-27-69-00 ext. 21544 o directamente en el servicio de Medicina Interna de este hospital.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900 ext. 21216, de 9:00 a 16:00h; o si así lo prefiere al correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx). La

Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

**Declaración de consentimiento informado:**

El personal que participa en el desarrollo de este estudio me ha explicado con claridad en que consiste este. He tenido oportunidad de manifestar mis dudas y han sido resueltas de forma satisfactoria. He leído o alguien me ha leído el contenido de este documento. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este documento, estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

_____	_____	_____
Nombre del Participante	Teléfono	# de participante

_____	_____
Firma del Participante	Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

_____	_____	_____
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado	Teléfono	Matrícula

_____	_____
Firma del encargado de obtener el consentimiento	Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

_____	_____	_____
Nombre y firma del testigo 1	Fecha	Teléfono

_____	_____	_____
Nombre y firma del testigo 2	Fecha	Teléfono



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**Hoja de recopilación de datos**  
**Protocolo: Prevalencia de IR y SM en pacientes con CVID**



Nombre:		Edad:	años	Género	<b>M</b>	<b>F</b>
NSS:		Tiempo de diagnóstico CVID:				

Peso:	kg	Talla:	m	Cintura:	cm
IMC:		TA:		FC:	

Resultados de laboratorio

Glucosa		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">HOMA-IR:</div>
Colesterol Total		
C-HDL		
Triglicéridos		
Insulina		
Vitamina D		

Nombre:		Edad:	años	Género	<b>M</b>	<b>F</b>
NSS:		Tiempo de diagnóstico CVID:				

Peso:	kg	Talla:	m	Cintura:	cm
IMC:		TA:		FC:	

Resultados de laboratorio

Glucosa		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">HOMA-IR:</div>
Colesterol Total		
C-HDL		
Triglicéridos		
Insulina		
Vitamina D		