



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIDA POR EL ÍNDICE DE HOMA – IR
(MODELO HOMEOSTÁTICO PARA EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA), EN
LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE ENERO A
DICIEMBRE DE 2019**

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

**PRESENTA:
DRA. MICHELLE PATRICIA LOEZA URIBE**

**ASESOR:
DR. PEDRO JOSÉ ALBERTO RODRÍGUEZ HENRÍQUEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA – DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA**

Ciudad de México, Febrero de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

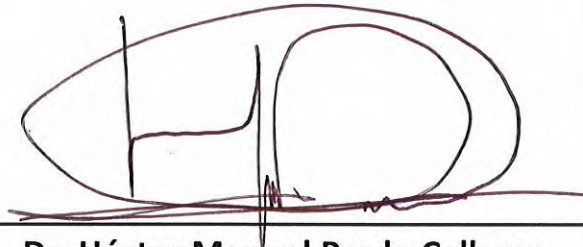
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

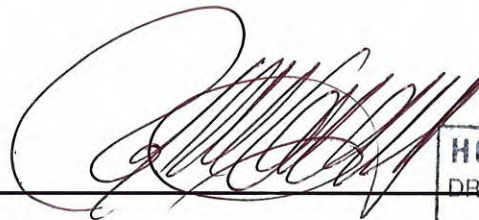
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

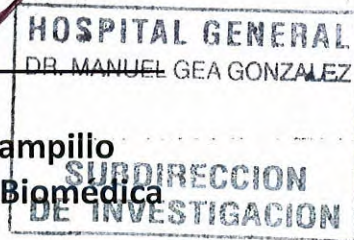
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

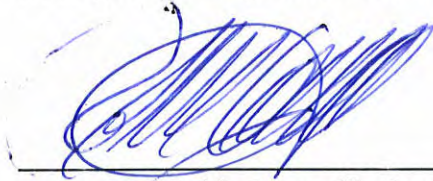


Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefa de la División y Profesor titular del Curso de Medicina Interna



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Médico Adscrito al Servicio de Reumatología, División de Medicina Interna

Este trabajo de tesis con número de registro: **14 – 62 – 2021** presentado por la **Dra. Michelle Patricia Loeza Uribe** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **Dr. Pedro José Rodríguez Henríquez** con fecha **octubre de 2021** para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Médico Adscrito al Servicio de Reumatología

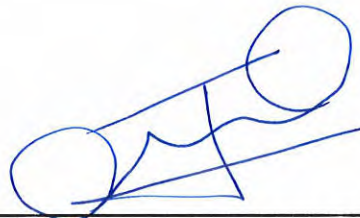
FRECUENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIDA POR EL ÍNDICE DE HOMA – IR (MODELO HOMEOSTÁTICO PARA EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA), EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE ENERO A DICIEMBRE DE 2019

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna, bajo la dirección del Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y Médicos Adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Pedro José Alberto Rodríguez Henríquez
Investigador Principal



Dra. Michelle Patricia Loeza Uribe
Investigador Asociado Principal

ÍNDICE

1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	6
- Justificación	
- Objetivos	
3. Materiales y métodos.....	10
- Análisis estadístico	
4. Resultados.....	11
5. Discusión.....	12
6. Conclusiones.....	14
7. Referencias bibliográficas.....	15
8. Tablas y Figuras.....	17

RESUMEN

Rodríguez Pedro, Loeza Michelle

INTRODUCCIÓN: La resistencia a la insulina (RI) es una situación clínica que suele acompañar a enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (AR). Ésta entidad, juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, el cual se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Éstas últimas son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con AR. La prueba de elección para cuantificar la resistencia a la insulina es la pinza euglucémica hiperinsulinémica; sin embargo, por ser un método invasivo se han utilizado índices más simplificados dentro de los cuales se encuentra un modelo matemático llamado HOMA - IR. Se ha evidenciado que en sujetos con AR tanto a mayor tiempo de evolución como a mayor grado de actividad de la enfermedad, la RI es más común.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la frecuencia de RI medida por el índice de HOMA – IR, en los pacientes con AR del servicio de consulta externa de Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González (HGDMGG) de enero a diciembre de 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional – descriptivo, transversal y retrolectivo. Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico de AR del Servicio de consulta externa de Reumatología del HGDMGG de enero a diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron pacientes hombres y mujeres, de edad ≥ 18 años con diagnóstico de AR que contaran con determinación de insulina. Se consideró resistencia a la insulina un índice de HOMA – IR > 2.6 .

RESULTADOS: En la población estudiada se demostró la presencia de RI en el 51.7%. La edad promedio fue de 56.7 años ± 12 . Hubo más mujeres (N=53, 88.3%) que hombres (N=7, 11.6%). El peso medio fue de 67.6 kg ± 12.3 . La talla promedio fue de 1.52 m ± 0.08 . Se documentó un IMC promedio de 29.2 kg/m² ± 5 . Los pacientes se clasificaron en: peso normal (18.3%), sobrepeso (46.6%), obesidad grado I (23.3%), obesidad grado II (10%) y obesidad grado III (1.6%). El promedio de insulina basal fue 13.07 $\mu\text{U/mL} \pm 7.66$. La glucosa fue de 104 mg/dL ± 15 . Se obtuvo un HOMA – IR promedio de 3.5 ± 2.4 . El colesterol promedio fue de 193 mg/dL ± 41 , HDL de 45 mg/dL ± 13 , LDL de 118 mg/dL ± 36 y triglicéridos de 176 mg/dL ± 65 . En cuanto a su AR, se observó que el 53.3% de ellos se encontraban con remisión de la enfermedad, 20% con actividad baja, 25% con actividad moderada y solo 1.7% con actividad alta. En cuanto al tratamiento el 36.6% se encontraba con monoterapia, 46.6% con doble terapia y 13.3% con triple terapia.

CONCLUSIONES: El presente estudio demostró una frecuencia del 51.7% de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de consulta externa de Reumatología del HGDMGG. El hecho de que se haya detectado resistencia a la insulina en poco más de la mitad de pacientes apoya a la búsqueda intencionada de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: ARTRITIS REUMATOIDE, RESISTENCIA A INSULINA, ÍNDICE HOMA

INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que se caracteriza por sinovitis persistente, erosiones óseas y compromiso funcional. Se asocia a muerte prematura ya que el riesgo cardiovascular de estos pacientes es similar al de los pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes con AR sufren de una aterosclerosis acelerada debido a la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales incluyendo: inflamación sistémica y resistencia a la insulina (RI).^{1,2}

La RI es un estado patológico en que existe pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, resultando en concentraciones séricas altas de insulina y glucosa. Es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, diabetes y síndrome metabólico. Su principal determinante es la obesidad aunque también se han visto asociados la edad, el estilo de vida sedentario y la hipertensión arterial. Se ha descrito una conexión importante entre la RI y la inflamación crónica. En estados de RI se han encontrado niveles altos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 y 8 (IL – 6, IL – 8) y de proteína C reactiva, un reactante de fase aguda inespecífico. Algunas adipocinas (citocinas secretadas por los adipocitos) como la leptina, la adiponectina y la resistina, tienen propiedades proinflamatorias y se relacionan con estados de RI.³

En los pacientes con AR, también hay un aumento de los niveles séricos de las citocinas previamente mencionadas (especialmente el TNF α), lo que indica la existencia de vías de señalización comunes. El TNF α : induce la síntesis de SOCS3 (un inhibidor de la vía de señalización de la insulina), disminuye la expresión del receptor de insulina IRS-1 y del transportador de glucosa Glut 4, también reduce los niveles circulantes de adiponectina cuya función es incrementar la sensibilidad a la insulina. Además el TNF α se encarga de estimular la lipólisis, lo que propicia la liberación de los ácidos grasos libres y esto a su vez inhibe los efectos celulares de la insulina. De igual manera, el TNF α inhibe la síntesis del receptor de peroxisoma – proliferador activado gamma (PPAR γ) el cual juega un rol esencial en la adipogénesis y por lo tanto en la sensibilidad a la insulina.^{4,5}

La RI es un factor de riesgo conocido para desarrollar diabetes tipo 2 (DT2), hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad vascular aterosclerótica y eventos coronarios. Por lo antes mencionado, la detección oportuna de RI resulta un tema interesante que ha dado pauta a múltiples investigaciones que tienen como fin desarrollar una herramienta capaz de identificar esta entidad patológica. La pinza euglicémica – hiperinsulinémica (PEH) desarrollada en 1979 por De Fronzo y

colaboradores, es considerada la prueba de elección para evaluar la sensibilidad a la insulina. La prueba consiste en administrar vía intravenosa simultáneamente (sitios distintos): (a) Insulina hasta mantener niveles de 100 mcU/mL en un transcurso de 2 horas y (b) Glucosa 2mg/kg/min a una velocidad de infusión variable. La infusión de insulina induce hipoglucemia, la cual es compensada con la infusión de glucosa de tal manera que se alcanza la euglucemia. Al haber hipensulinemia la secreción pancreática de la misma se inhibe, de tal manera que la infusión de glucosa responde únicamente a la demanda originada por el consumo tisular frente a la insulina exógena.⁶

La PEH resulta una prueba costosa y de larga duración, lo que la hace poco rentable para la práctica clínica. Esto último ha permitido el desarrollo de índices que evalúan la sensibilidad y/o resistencia a la insulina utilizando niveles séricos de: insulina, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL entre otros. Algunos ejemplos de estos índices son: HOMA – RI (modelo de homeostasis y resistencia a la insulina), índices: QUIKI, Matsuda, Mc Auley, Belfiore, Avignon entre otros. El modelo HOMA – RI fue desarrollado en 1985 por Matthews y colaboradores, cuantifica la resistencia a la insulina así como la función de las células β pancreáticas a partir de concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. Los niveles de insulina dependen de la respuesta de las células β a las concentraciones séricas de glucosa, mientras que las concentraciones de glucosa están reguladas por la producción de glucosa en el hígado (mediada por la insulina). Por lo tanto la función deficiente de las células β , reflejará una respuesta disminuída de éstas para la secreción de insulina estimulada por la glucosa. De manera similar, la resistencia a la insulina se refleja en la disminución del efecto supresor de la insulina sobre la producción de glucosa hepática.^{7,8}

El índice de HOMA es un modelo matemático que representa la homeostasis entre glucosa e insulina. La RI estimada mediante este método se correlaciona con la obtenida mediante la pinza euglucémica ($R_s = 0.88$, $P < 0.0001$ y $r = 0.73$, $p < 0.0001$). La fórmula utilizada es: $HOMA - IR = (\text{insulina en ayuno mIU/L}) * (\text{glucosa en ayuno mg/dL}) / 405$. Por otra parte el HOMA 2 es un modelo computarizado no lineal, cuya versión actualizada (1996) toma en cuenta: las variaciones en la resistencia a la glucosa hepática y periférica así como las pérdidas renales de glucosa. El modelo computarizado puede utilizarse para determinar la sensibilidad a la insulina (%S) y la función de la célula β (% B) a partir de concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayuno. El punto de corte del índice HOMA para identificar resistencia a la insulina varía en diversas poblaciones según la edad, origen étnico, sexo,

estado de salud entre otros, y va desde 1.7 en población japonesa hasta 3.8 en una población francesa.^{9,10}

En el 2018 se llevó a cabo un estudio en el INCMNSZ que evaluó el desempeño de diferentes índices subrogados para evaluar resistencia a la insulina considerando como referencia la PEH en 57 individuos mexicanos no diabéticos. El punto de corte de HOMA con mejor sensibilidad obtenido en dicho estudio fue de 1.22, sin embargo, presentó muy baja especificidad (48.8%). Existe otro estudio llevado a cabo en el 2015 en el estado de Aguascalientes cuyo objetivo fue determinar la sensibilidad, especificidad y valores de corte para el índice de HOMA en un total de 1096 sujetos (548 sanos y 548 resistentes a la insulina). Se utilizó la prueba de tolerancia a la glucosa con determinaciones de insulina cada hora, como punto de referencia validado. Se determinó que utilizar 2.49 como punto de corte tuvo buena sensibilidad (95.8%) y especificidad del (97.62%) para el diagnóstico precoz de resistencia a la insulina.^{11,12}

Se ha observado que la RI es mayor en sujetos con AR (51 – 58%) que en sujetos sanos (19%). Hay controversia sobre si la actividad de la enfermedad se relaciona con el grado de resistencia a la insulina. De acuerdo a un estudio realizado por Shahin y colaboradores (2010) la resistencia a la insulina fue mayor en pacientes que experimentaban un alto grado de actividad de la enfermedad. En dicho estudio se evidenció que el 72.7% de los pacientes con AR tuvieron un HOMA anormal (> 2.114). El valor de HOMA promedio en pacientes con AR fue de 4.6, mientras que en los controles (sujetos sanos) fue de 0.4. De manera similar, el subgrupo de AR de sujetos que tenían un DAS 28 > 5.5 puntos mostró un HOMA promedio mayor (6.9) en comparación del subgrupo con DAS 28 < 5.5 (HOMA promedio 2.99). El estudio en cuestión además demostró una correlación positiva entre el índice de HOMA y niveles de: triglicéridos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, colesterol LDL así como índice de masa corporal y puntuación de DAS 28. Por otra parte se observó una correlación negativa entre el valor de HOMA y los niveles de colesterol HDL.^{13,14}

Gorica y colaboradores en el 2021 estudiaron a 127 pacientes no diabéticos (90 con AR y 37 sanos o controles) evidenciando que los pacientes con AR tuvieron un índice de HOMA 2 mayor que los controles. El análisis multivariado reveló que: el DAS 28, el recuento de articulaciones dolorosas, la evaluación global del paciente y los niveles de metaloproteinasa de matriz 3 (MMP3) fueron predictores positivos significativos para un mayor índice de HOMA 2. Tras comparar todos los factores de riesgo

relacionados al desarrollo de RI, la actividad de la enfermedad resultó un factor importante. Los pacientes con un DAS 28 VSG ≥ 5.1 tuvieron un HOMA 2 mayor que los controles (1.2 a 2.5 vs 0.8 – 1.4). En paciente con DAS 28 VSG < 5.1 no hubo dicha diferencia frente a los controles (HOMA2: 0.9 – 1.9 vs 0.8 – 1.4). Los autores concluyeron que la actividad de la AR es un factor de riesgo independiente para alteración del metabolismo de la glucosa. El DAS 28 así como niveles de PCR, se relacionan a un mayor grado de inflamación y por lo tanto traducen una mayor actividad de la enfermedad.^{15,16.}

JUSTIFICACIÓN:

La resistencia a la insulina es una situación clínica que suele acompañar a enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Esta entidad, juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico. El cual se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, las cuales son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con AR^{17,18.}

La RI se correlaciona con algunos marcadores inflamatorios tales como: TNF α , IL 6, IL 8 y PCR. El estándar de oro para cuantificar la resistencia a la insulina es la pinza euglucémica hiperinsulinémica; sin embargo, por ser un método invasivo se han utilizado índices más simplificados dentro de los cuales se encuentra un modelo matemático llamado HOMA - IR. El punto de corte más aceptado para definir RI por índice de HOMA es > 2.6 , sin embargo, se requieren más estudios en población mexicana. Se ha evidenciado que en sujetos con artritis reumatoide tanto a mayor tiempo de evolución como a mayor grado de actividad de la enfermedad, la RI es más común ^{19,20.}

En México existe poca información sobre la relación existente entre la resistencia a la insulina y la artritis reumatoide. Conocer la frecuencia de la RI podría dar pauta a una mayor vigilancia y a la búsqueda intencionada de esta entidad en los pacientes con AR así como de otros factores de riesgo cardiovascular asociados (sobrepeso, obesidad y dislipidemias). Esta información podría servir como base para plantear estudios prospectivos para obtener un mejor entendimiento del desempeño de los FARMEs sobre la resistencia a la insulina.

OBJETIVOS:

EL objetivo principal de este trabajo fue determinar la frecuencia de resistencia a la insulina medida por el índice de HOMA – IR, en los pacientes con artritis reumatoide del servicio de consulta externa de

Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero a diciembre de 2019. Los objetivos secundarios fueron: 1.) Describir las características secundarias de la población estudiada (edad, sexo, peso, talla, IMC, actividad de la enfermedad, tiempo de diagnóstico y terapéutica utilizada). 2.) Definir las principales características bioquímicas de la población estudiada (Glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada colesterol total, colesterol de baja densidad, colesterol de alta densidad, triglicéridos, PCR y VSG).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional – descriptivo, transversal y retrolectivo. Se incluyeron 60 expedientes de pacientes con diagnóstico de AR del Servicio de consulta externa de Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero a diciembre de 2019.

Los criterios de inclusión fueron expedientes de pacientes hombres y mujeres, de edad mayor o igual a 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios clasificación de la ACR/EULAR 2010 que contaran con determinación de niveles séricos de insulina, atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de enero a diciembre de 2019.

Los criterios de exclusión fueron: expedientes de pacientes que no contaran con información completa requerida para este estudio, pacientes con diagnóstico de diabetes documentada en notas médicas, historia clínica o por historial de laboratorio y pacientes en tratamiento con corticoesteroides y/o metformina.

Se consideró la presencia de resistencia a la insulina con un índice de HOMA – IR: >2.6 . Se describió la actividad de la AR por la escala DAS – 28 PCR tomando en cuenta los siguientes puntos de corte <2.6 : remisión, $2.6 - <3.2$: actividad baja, $3.2 - \leq 5.1$: actividad moderada y >5.1 : actividad alta.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó estadística descriptiva: Se describieron las variables dimensionales con medias y desviación estándar, mínimo, máximo y rango intercuartil de acuerdo a su distribución; la cual se valoró con la prueba de Shapiro-Wilk. Para las variables no dimensionales se usaron frecuencias y porcentajes.

Se llevó a cabo estadística inferencial y análisis bivariado: Para la comparación entre los grupos se usó T de Student o análisis de varianza (ANOVA) para las variables dimensionales con distribución

normal y prueba U de Mann-Whitney o suma de rangos de Wilcoxon para distribución no paramétrica, según correspondió. Para variables no dimensionales se usó X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher según correspondió.

Todos los valores de p se calcularon a dos colas y se consideraron como significativos cuando el valor de p fuera ≤ 0.05 . Para el análisis se utilizó el programa IBM SPSS Statistics, versión 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS:

Se solicitaron y revisaron 290 expedientes de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en el Servicio de consulta externa de Reumatología de enero a diciembre de 2019. Se incluyeron datos de 60 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron un total de 230 pacientes por no cumplir con los criterios previamente mencionados (**Diagrama de flujo 1**).

La edad promedio de los pacientes fue de 56.7 años (DE \pm 12) con un mínimo de 25 años y un máximo de 84 años. Hubo un mayor número de mujeres (N=53, 88.3%) en comparación con hombres (N=7, 11.6%). Se encontró en promedio un tiempo de diagnóstico de la enfermedad de 18.05 años (DE \pm 10.89) con un mínimo de 2 y un máximo de 46 años. El peso medio fue de 67.6 kg (DE \pm 12.3) siendo el mínimo 39kg y el máximo 98 kg. La talla promedio fue de 1.52 m (DE \pm 0.08) siendo el mínimo 1.36 m y el máximo 1.69 m. Se documentó un índice de masa corporal (IMC) promedio de 29.2 kg/m² (DE \pm 5) con un mínimo (Mín) de 21.1kg/m² y un máximo (Máx) de 45.4 kg/m². Según el valor de IMC los pacientes se clasificaron en: peso normal (N= 11, 18.3%), sobrepeso (N= 28, 46.6%), obesidad grado I (N=14, 23.3%), obesidad grado II (N=6, 10%) y obesidad grado III (N=1, 1.6%). Ningún paciente se clasificó con peso bajo (**Tabla 1**).

En cuanto a los parámetros bioquímicos se encontró en promedio un nivel de insulina basal de 13.07 μ U/mL (DE \pm 7.66) con un mínimo de 3.57 μ U/mL y un máximo de 40.95 μ U/mL. La glucosa media en ayuno fue de 104mg/dL \pm 15 (Mín= 68 mg/dL, Máx=146 mg/dL). Se obtuvo un índice de HOMA – IR promedio de 3.5 \pm 2.4 (Mín= 0.6, Máx=12.4). Se documentó resistencia a la insulina (HOMA >2.6) en 31 pacientes (51.7%). El valor promedio de HbA1c fue 5.6% \pm 2.4 (Mín= 4.1%, Máx=6.4%). (**Tabla 1**).

En lo que se refiere a los parámetros inflamatorios, se encontró un nivel de proteína C reactiva (PCR) promedio de 1.91 mg/dL \pm 2.9 (Mín= 0.0 mg/dL, Máx=16.2 mg/dL). Por otro lado, el nivel medio de velocidad de sedimentación globular (VSG) fue de 13.7 mm/hora \pm 11.2 (Mín= 1.9 mm/hora, Máx=40

mm/hora). La actividad de la enfermedad medida mediante la escala DAS 28 promedio fue de 2.63 puntos \pm 0.94 (Mín= 1.2 puntos, Máx=5.22 puntos). **(Tabla 1)**.

En lo que concierne al perfil lipídico de la población estudiada se documentó en promedio: colesterol total de 193 mg/dL \pm 41 (Mín= 96 mg/dL, Máx= 288 mg/dL), colesterol HDL de 45mg/dL \pm 13 (Mín= 19 mg/dL, Máx= 88 mg/dL), colesterol LDL de 118 mg/dL \pm 36 (Mín= 51 mg/dL, Máx= 200 mg/dL) y triglicéridos de 176 mg/dL \pm 65(Mín= 65 mg/dL, Máx= 401 mg/dL). **(Tabla 1)**.

En cuanto al tratamiento se encontró que 55 (91.6%) se encontraban con metotrexate, 27 (45 %) con sulfasalazina, 16 (26.7%) con leflunomida y 5 (8.3%) con hidroxicloroquina **(Tabla 1)**. Dos pacientes (3.3%) se encontraban sin tratamiento. Del resto: 22 (36.6%) se encontraba con monoterapia, 28 (46.6%) con doble fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) y 8 (13.3%) con triple FARME (metotrexate/sulfasalazina/leflunomida) **(Gráfica 1)**. La monoterapia más utilizada fue metotrexate (N= 20, 90.9%), seguida de leflunomida (N=1, 4.5%) y sulfasalazina (N=1, 4.5%) **(Gráfica 2)**. La doble terapia más frecuentemente utilizada fue metotrexate/sulfasalazina (N=16, 57.1%), seguida de: metotrexate/leflunomida (N=6, 21.4%), metotrexate/hidroxicloroquina (N=4, 14.3%), sulfasalazina/hidroxicloroquina (N=1, 3.6%) y sulfasalazina/leflunomida (N=1, 3.6%) **(Gráfica 3)**.

DISCUSIÓN:

El trabajo en cuestión demostró la presencia de resistencia a la insulina (mediante un índice de HOMA – IR >2.6) en el 51.7% de los pacientes con artritis reumatoide del servicio de consulta externa de Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero a diciembre de 2019 **(Gráfica 4)**. Este resultado apoya lo previamente reportado en la literatura en donde se ha observado resistencia a la insulina en hasta el 31% de los pacientes con AR²¹. Como era esperado, esto se correlaciona con los niveles de HbA1c pues 28 sujetos (46.6%) tuvieron valores entre 5.7 – 6.4% correspondientes a prediabetes de acuerdo a la ADA, 2021.

Al analizar si existía alguna relación entre la resistencia a la insulina y el resto de variables (edad, los años de diagnóstico de la enfermedad, perfil de lípidos, IMC, actividad de la enfermedad y reactantes de fase aguda) no se encontró ninguna (valor de *p* sin significancia estadística) **(Tabla 2 y 3)**. En contraste con el presente trabajo en uno publicado en 2019 por Gallagher y colaboradores ²² sí se documentó un valor de HOMA – IR mayor en pacientes con AR con alta actividad de la enfermedad en comparación con los pacientes cuya enfermedad se encontraba en remisión clínica, pero no en comparación con actividad

baja o moderada. Todo lo anterior apoya a la búsqueda intencionada de la RI mediante la cuantificación de insulina basal y glucosa en ayuno, con posterior cálculo de índice de HOMA – IR, en los pacientes con artritis reumatoide.

La frecuencia de AR en mujeres fue ligeramente mayor en nuestro estudio (88.3%) de lo que reporta la literatura (75%) ²³. Es importante mencionar que en nuestra población se encontró un alta frecuencia de sobrepeso (46.7%) así como de obesidad grado I (23.3%), obesidad grado II (10%) y obesidad grado III (1.7%) (**Gráfica 5**). Nuestros resultados son similares a un trabajo en población Mexicana mestiza publicado en 2017 por Galarza – Delgado y colaboradores ²⁴, en donde documentaron sobrepeso en 44.9% de los pacientes y obesidad en hasta el 31.6%. La literatura internacional ²⁵ ha reportado frecuencia de sobrepeso u obesidad en pacientes con AR en promedio del 50%.

Galarza Delgado y colaboradores ²⁴ encontraron en una población similar a la nuestra, una frecuencia de dislipidemia del 27.1%. Existe evidencia ²⁶ de que en pacientes con AR se ha encontrado alguna dislipidemia en hasta el 53.7%, siendo la más común la hipoalfaproteinemia (HDL: <40 mg/dL) en el 41.5%, seguida por la hipercolesterolemia (colesterol total: ≥200 mg/dL) en el 8% y en último lugar la mixta (en el 4%). En nuestro trabajo se hallaron los siguientes datos: presencia de hipercolesterolemia en 20 pacientes (33.3%), hipoalfaproteinemia en 16 pacientes (26.7%), y mixta en 7 pacientes (11.7%). Finalmente 17 pacientes (28.3%) no mostraron alteraciones en las cifras de colesterol total ni colesterol HDL (**Gráfica 6**). Es importante mencionar que también la hipertrigliceridemia fue frecuente, pues se encontró en 36 pacientes (60%). No se documentó una asociación clara entre la actividad de la enfermedad y la presencia de dislipidemias.

En cuanto a la situación clínica de las pacientes, se observó que 32 (53.3%) de ellos se encontraban con remisión de la enfermedad, 12 (20%) con actividad baja, 15 (25%) con actividad moderada y solo 1 (1.7%) con actividad alta (**Gráfica 7**). No se encontraron diferencias entre el grado de actividad de la enfermedad, el sexo ni el FARME utilizado con la presencia o ausencia de resistencia a la insulina (**Tabla 3**). Se puede decir que la población en cuestión (mediante DAS – 28), se encuentra en un adecuado control de su enfermedad. Recordemos que la puntuación de DAS 28 utiliza parámetros bioquímicos (PCR o VSG). Nuestro estudio demostró niveles promedio de PCR de 1.91 mg/dL ±2.9 y de VSG 13.7 de mm/hora ±11.2; vale la pena mencionar que, ha llegado a demostrarse actividad de la

enfermedad mediante USG articular hasta del 30% en pacientes con DAS 28 en remisión o con actividad baja.

El tiempo promedio en años de diagnóstico de artritis reumatoide fue de 18.05 años (DE±10.89) con un mínimo de 2 y un máximo de 46 años, lo que demuestra la diversidad de la población atendida en la consulta de Reumatología. Debido a que el metotrexate es una piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad ²⁷ era esperado encontrar que fuera el fármaco más utilizado en hasta el 90% de los casos, seguido de sulfasalazina (45%), leflunomida (26.7%) e hidroxicloroquina (8.3%). Dos pacientes se encontraban sin tratamiento, pero en remisión de la enfermedad. No se encontró diferencia significativa entre el uso de FARMES y la presencia de resistencia a la insulina

CONCLUSIONES:

El presente estudio demostró una frecuencia del 51.7% de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide del Servicio de consulta externa de Reumatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. La frecuencia detectada fue mayor a la reportada en otros estudios (31%); sin embargo, es importante mencionar que aquel reporte no incluyó población mexicana por lo que resulta poco comparable. El hecho de que se haya detectado resistencia a la insulina en poco más de la mitad de pacientes apoya a la búsqueda intencionada de esta entidad mediante la cuantificación de insulina basal y glucosa en ayuno, con posterior cálculo de índice de HOMA – IR, en los pacientes con AR. Si bien se trata de un estudio descriptivo, no se encontró relación alguna entre la presencia o ausencia de resistencia a la insulina y el resto de variables, aunque se requieren de estudios analíticos para asumir dicha conclusión.

De manera secundaria se describieron características clínicas y bioquímicas de la población estudiada. Se detectó que hasta el 81.7% de los pacientes presentaron sobrepeso/obesidad. Se encontraron diversas alteraciones en el perfil lipídico siendo las más comunes: hipertrigliceridemia (60%), hipercolesterolemia (33.3%) e hipoalfaproteinemia (26.7%). Ambos hallazgos son relevantes debido a que representan factores de riesgo cardiovascular modificables, sabiendo que la principal causa de mortalidad en pacientes con AR es la asociada a eventos cardiovasculares. La mayoría de pacientes evidenció un adecuado control de la enfermedad: remisión (53.3%) y actividad baja (20%).

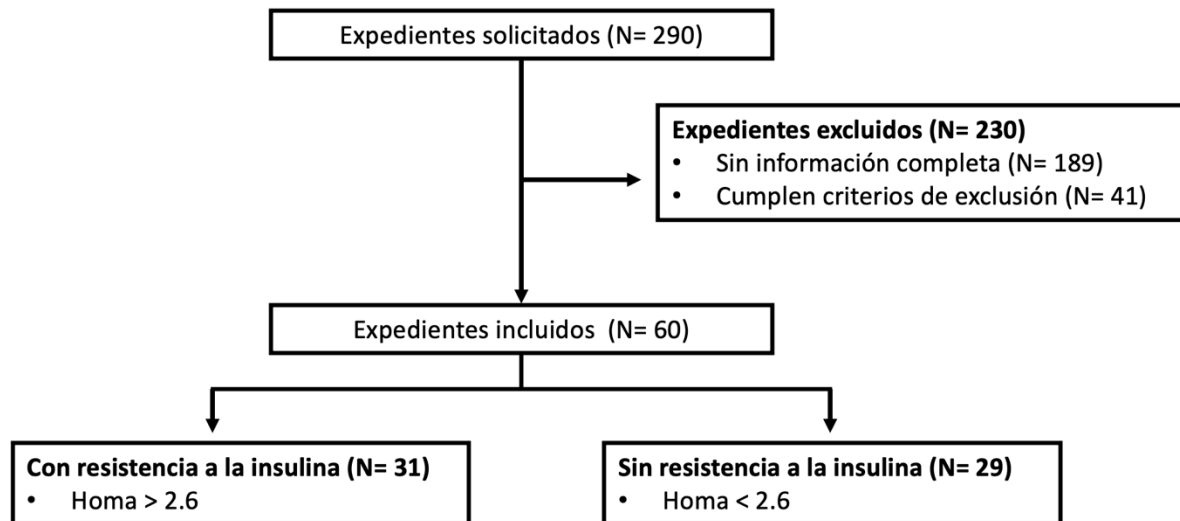
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease – modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 685 – 699.
2. Ferraz I, Díaz F, González C y González MA. Resistencia insulínica y artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 7 (2): 124 – 129.
3. Wasko M, Kay J, Hsia E and Rahman M. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63 (4): 512 – 521.
4. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H and Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance and diabetes. *Joint Bone Spine.* 2017; 84: 411 – 416.
5. Gayoso P, Otero A, Rodríguez M, Gude F, García F, De Francisco A et al. Insulin resistance (HOMA – IR) cut – off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross -sectional study. *BMC Endocrine disorders.* 2013; 13 (47): 1 – 10.
6. Wallace T, Levy J and Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27 (6): 1487 – 1495.
7. Gutch M, Kumar S, Mohd S, Keshav K and Guptta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19 (1). 160 – 164.
8. Matthews D, Hosker JP, Rudenski A, Naylor V, Treacher and Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412 – 419.
9. Charmaine S, Xie W, Johnson W, Cefalu W, Redman L and Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic – euglycemic clamps. 2012; 35: 1605 – 1610.
10. Song Y, Cheol Y, Yup H, Young C. Comparison of the usefulness of the updated Homeostasis Model Assessment (HOMA 2) with the original HOMA 1 in the prediction of the type 2 diabetes mellitus in Koreans. *Diabetes Metab J.* 2016; 40: 318 – 325.
11. Almeda P, Bello O, Caballeros C, Gómez D, Viveros T, Vargas A et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gaceta Med Mex.* 2018; 154 (suppl 2): S50 – S55.
12. Tavares EJ, Ávila A, Vallín E, Rosas A, Rojas J, Bermúdez H et al. Sensitivity, specificity and cut-off values for HOMA formula; insulin resistance diagnostic tool in Aguascalientes. *Lux Médica.* 2015; 31 (10): 73 – 85.
13. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A and Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin biochem.* 2010; 43: 661 – 665.
14. Verma A, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Masroor M, Alsahli M et al. Association of rheumatoid arthritis with diabetic comorbidity: Correlating accelerated insulin resistance to inflammatory responses in patients. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 809 – 820.

15. Ristic G, Subota v, Stanisavljevic D, Vojvodic D, Ristic A, Glisic B et al. Impact of disease activity on impaired glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23 (95): 1 – 11.
16. Tang Q, Li X, Song P and Xu L. Optimal cut – off values for homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA – IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015; 9 (6): 280 – 385.
17. Manrique S, Mena N, Ureña I, Rioja J, Valdivielso P, Ginel L et al. Cumulative inflammatory burden and obesity as determinants of insulin resistance in patients with established rheumatoid arthritis: cross – sectional study. *BMJ Open.* 2021; 11: 1 – 10.
18. Qi H, Li Q, Rentfro A, Fisher S and McCormick J. The definition of insulin resistance using HOMA – IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS ONE.* 2011; 6 (6): 1 – 4.
19. Chung C, Oeser A, Solus J, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008; 196: 756 – 763.
20. Orr C, Najm A, Young F, McGarry T, Binięcka M and Fearon U. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS 28 – CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front. Med.* 2018; 5 (185): 1 – 8.
21. Giles J, Danielides S, Szklo M, Post R, Petri M et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: Disease – related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatology.* 2015; 67 (3): 626 – 636.
22. Gallagher L, Cregan S, Binięcka M, Cunningham C, Veale D, Kane D, Fearon U y Mullan R./ 2020/ Estudio de cohorte
23. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955 – 2007. *Arthritis Rheum.* 2010 26; 62 (6): 1576 – 82.
24. Galarza D, Azpiri J, Colunga I, Cárdenas J, Vera R, Wah M et al. Prevalence of comorbidities in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017. 1 – 5.
25. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Valsa A, Buch M et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross – sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 62 – 68.
26. Erum U, Ahsan T and Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with Rheumatoid Arthritis. 2017; 33 (1):227 – 230.
27. Fraenkel L, Bathon J, England B, St Clair W, Arayssi T, Caradang K et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021 (7); 924 – 939.

TABLAS Y FIGURAS:

- **Diagrama de flujo 1. Selección de expedientes.**



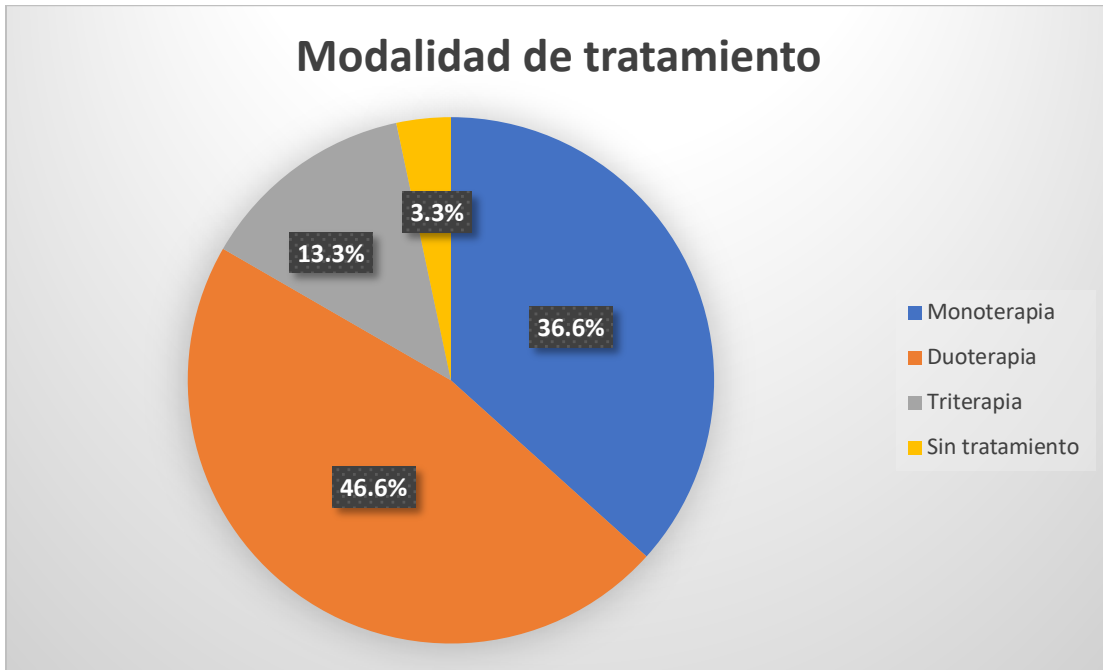
▪ **Tabla 1. Características de la población**

Características	
Edad (años)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 56.7±12 ▪ Mínima: 25 ▪ Máxima: 84
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 53 (88.3%) ▪ 7 (11.6%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mujer: ▪ Hombre: 	
Tiempo de diagnóstico (años):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 18.05 ±10.89 ▪ Mínimo: 2 ▪ Máximo: 46
Peso (kg):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 67.6±12.3 ▪ Mínimo: 39 ▪ Máximo: 98
Talla (m):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 1.52 ±0.08 ▪ Mínima: 1.36 ▪ Máxima: 1.69
Índice de masa corporal (kg/m ²):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 29.2 ±5 ▪ Mínima: 21.1 ▪ Máxima: 45.4
Peso normal	11 (18.3)
Sobrepeso	28 (46.6)
Obesidad grado I	14 (23.3)
Obesidad grado II	6 (10)
Obesidad grado III	1 (1.6)
Insulina basal (μU/mL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 13.07±7.66 ▪ Mínima: 3.57 ▪ Máxima: 40.95
Glucosa en ayuno (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 104 ±15 ▪ Mínima: 68 ▪ Máxima: 146
Índice de HOMA – IR:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 3.5 ±2.4 ▪ Mínimo: 0.6 ▪ Máximo: 12.4
Resistencia a la insulina	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presente (HOMA – IR >2.6): ▪ Ausente (HOMA – IR <2.6) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 31 (51.7) ▪ 29 (48.3)

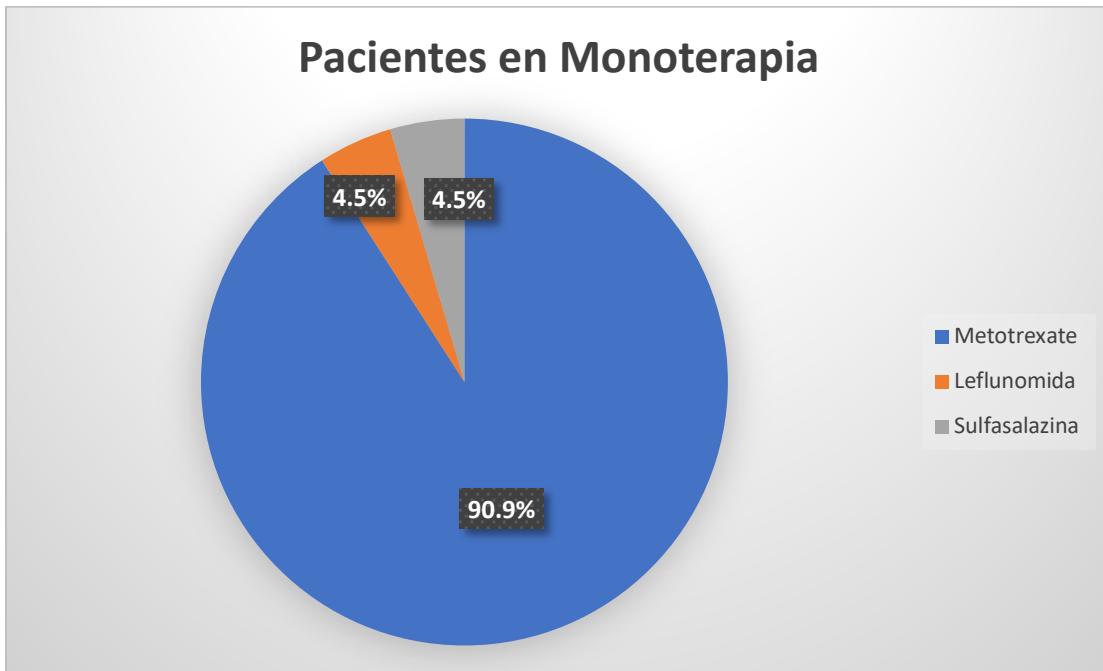
HbA1c (%):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 5.6 ±2.4 ▪ Mínima: 4.1 ▪ Máxima: 6.4
PCR (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 1.91±2.9 ▪ Mínima: 0.0 ▪ Máxima: 16.2
VSG (mm/hora):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 13.7 ±11.2 ▪ Mínima: 1.9 ▪ Máxima: 40
DAS 28:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 2.63 ±0.94 ▪ Mínima: 1.2 ▪ Máxima: 5.22
Colesterol total (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 193 ±41 ▪ Mínimo: 96 ▪ Máximo: 288
Colesterol HDL (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 45 ±13 ▪ Mínimo: 19 ▪ Máximo: 88
Colesterol LDL (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medio: 118 ±36 ▪ Mínimo: 51 ▪ Máximo: 200
Triglicéridos (mg/dL):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media: 176 ±65 ▪ Mínimo: 65 ▪ Máximo: 401
Uso de FARMES: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metotrexate ▪ Sulfasalazina ▪ Leflunomida ▪ Hidroxicloriquina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 55 (91.6) ▪ 27 (45) ▪ 16 (26.7) ▪ 5 (8.3)

Nota: Las variables continuas se representan en media, desviación estándar (DE), valor mínimo y máximo. Las variables categóricas se representan en número y porcentaje.

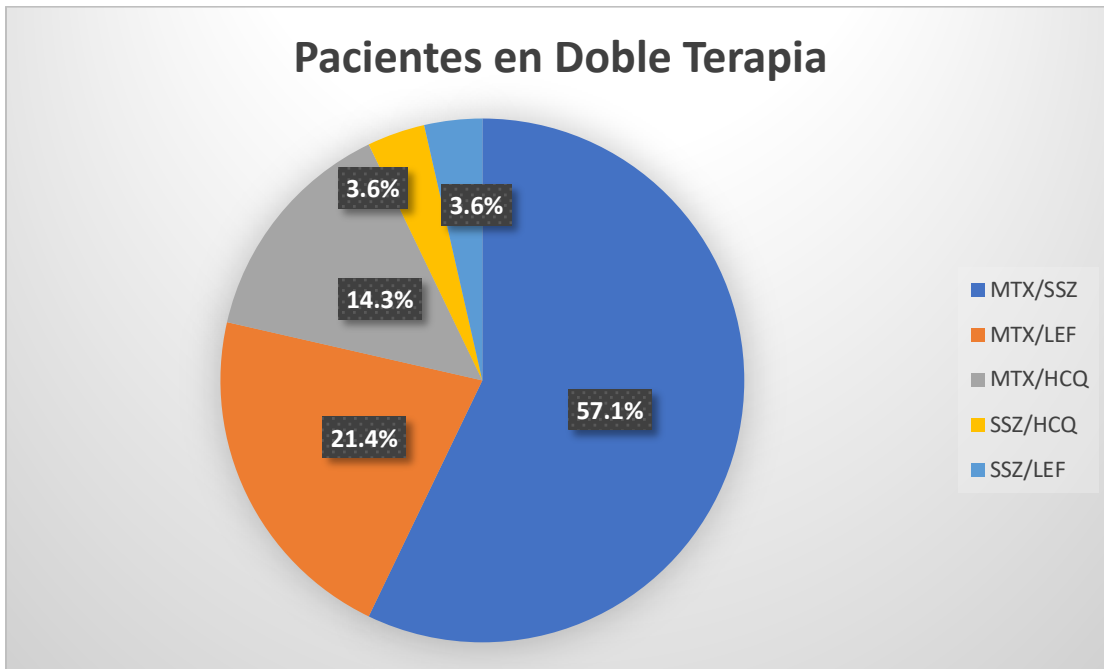
- **Gráfica 1. Modalidad de tratamiento**



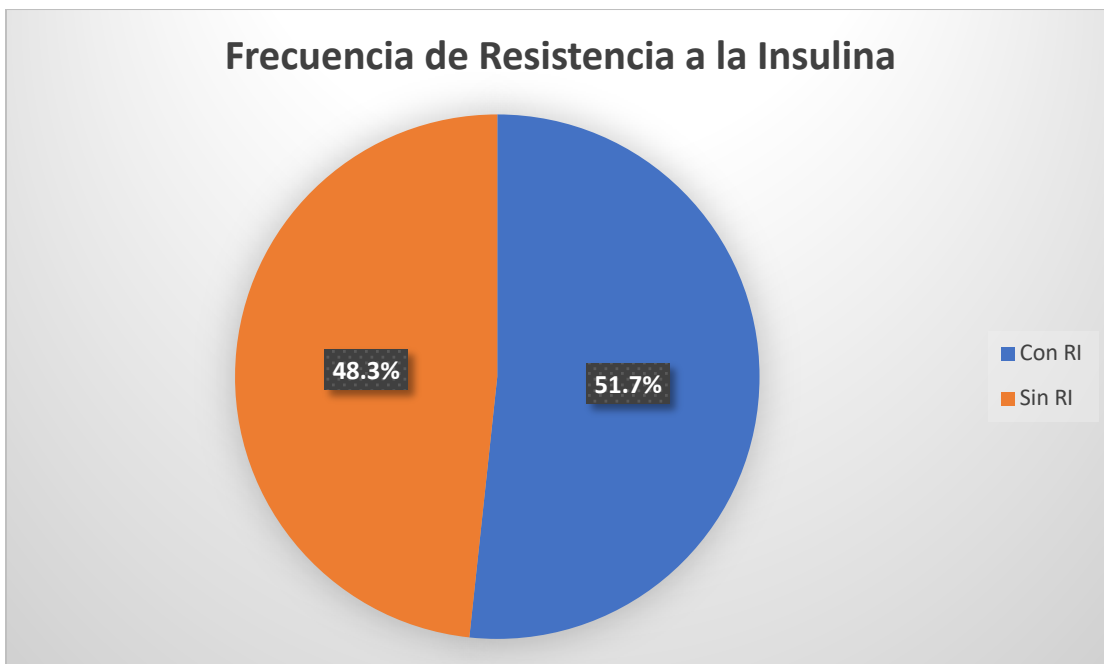
- **Gráfica 2. Pacientes en tratamiento con FARME en monoterapia**



- **Gráfica 3. Pacientes en tratamiento con FARME en duoterapia**



- **Gráfica 4. Frecuencia de Resistencia a la Insulina**



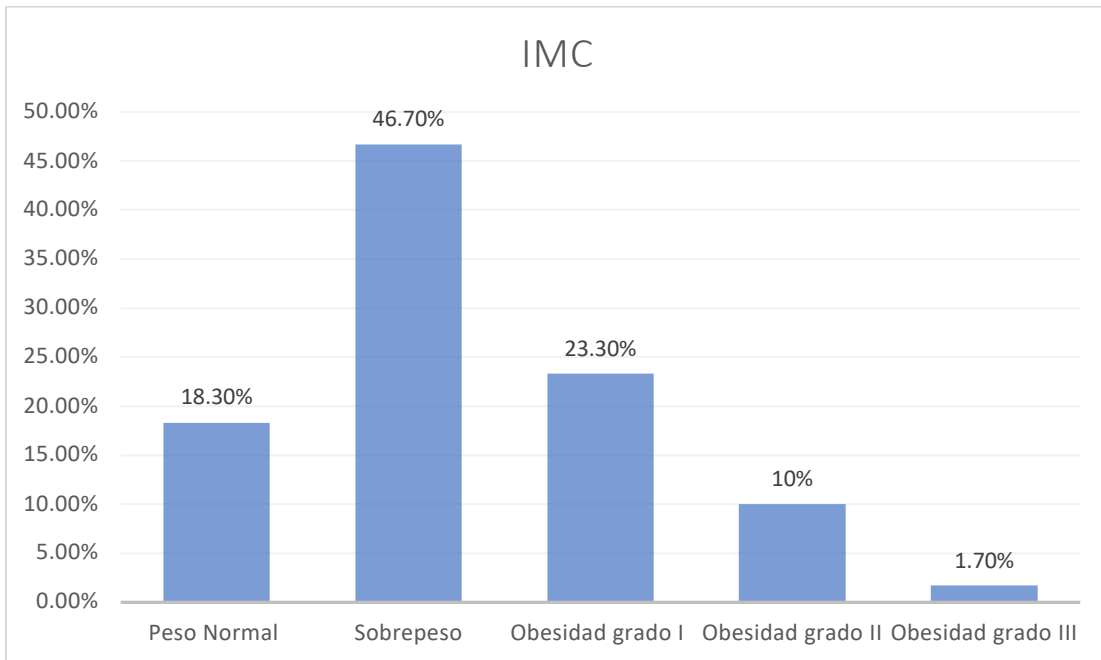
▪ **Tabla 2. Análisis univariado (variables numéricas)**

Variable	Todos (n = 60)			Sin resistencia (n = 29)			Con resistencia (n = 31)			p
	Rango Intercuartil			Rango Intercuartil			Rango Intercuartil			
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad	56	47	65	59	47	69	55	47	63	0.336
Años de diagnóstico	17	9	25	20	11	29	15	8	21	0.087
Colesterol	189	162	222	183	161	224	202	162	217	0.824
HDL	44	35	52	45	36	52	42	33	50	0.19
LDL	110.5	91	143	109	90	147	111	95	126	0.762
Triglicéridos	164	136	212	160	125	195	169	139	231	0.24
Insulina	11.095	7.38	17.36	6.98	5.53	9.87	16.82	12.55	20.49	< 0.001
Glucosa	101	94	111	97	90	103	107	96	123	0.001
IMC	28.3	25.7	32.7	27.24	25.04	30.49	29.18	25.72	33.39	0.104
Talla	1.51	1.47	1.58	1.52	1.48	1.58	1.51	1.45	1.56	0.83
Peso	66.8	59	78	63	58	76	68	61	78.5	0.214
DAS 28	2.42	1.81	3.26	2.8	1.85	3.3	2.4	1.8	3.2	0.965
VSG	9	5	21	8	5	21	9	6	21	0.651
PCR	0.71	0.31	2.4	0.63	0.27	1.57	0.88	0.44	3.1	0.169
HbA1c	5.6	5.3	6	5.5	5.1	5.8	5.8	5.5	6.2	0.008
HOMA	2.9	1.9	4.4	1.8	1.3	2.3	4.2	3.3	5.5	< 0.001

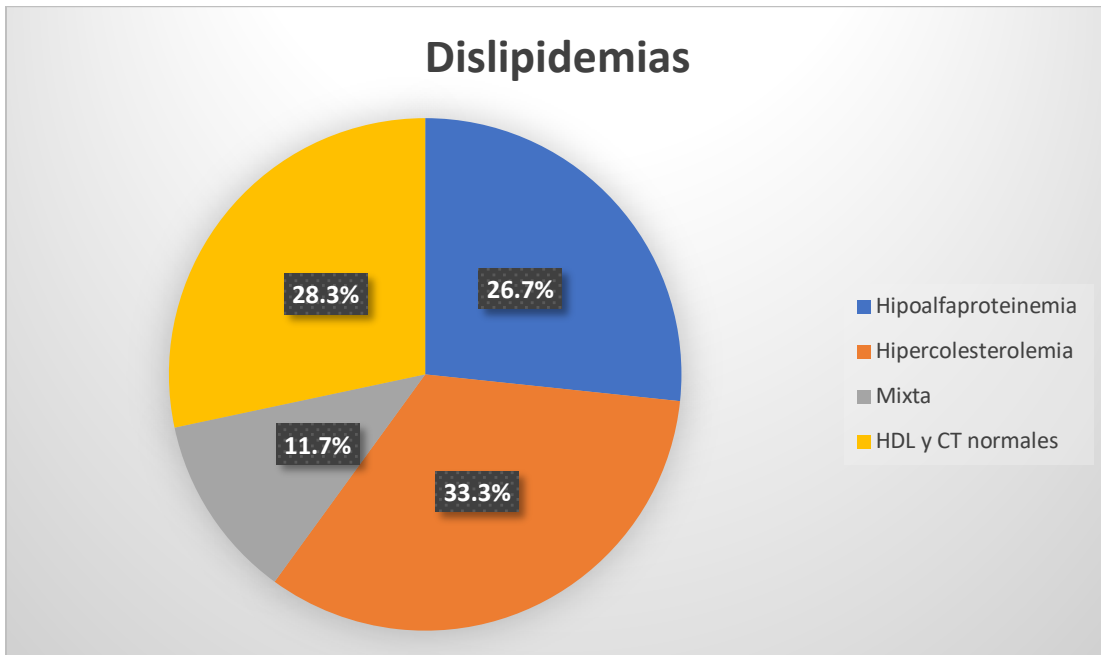
▪ **Tabla 3. Análisis univariado (variables categóricas)**

Variable	Todos (n = 60)		Sin resistencia (n = 29)		Con resistencia (n = 31)		p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo: mujer	53	88.30%	25	86.20%	28	90.30%	0.702
Metotrexate	54	90.00%	25	86.20%	29	93.50%	0.417
Sulfasalazina	27	45.00%	12	41.40%	15	48.40%	0.586
Hidroxicloroquina	5	8.30%	2	6.90%	3	9.70%	>0.99
Leflunomida	16	26.70%	8	27.60%	8	25.80%	0.876
DAS-28							
Remision	32	53.30%	14	48.30%	18	58.10%	0.565
Baja	12	20.00%	6	20.70%	6	19.40%	
Moderada	15	25.00%	9	31.00%	6	19.40%	
Severa	1	1.70%	0	0.00%	1	3.20%	

▪ **Gráfica 5. Índice de Masa corporal (Peso normal, sobrepeso y obesidad)**



▪ **Gráfica 6. Dislipidemias**



▪ **Gráfica 7. Actividad de la enfermedad**

