

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



“Prevalencia de Resistencia a la Insulina en Pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos”

CENTRO MEDICO LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS, ISEM

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

AUTOR

M.C Luis Alberto Delgadillo Pliego

DIRECTOR DE TESIS

E.M.I Juan Antonio Avalos Ramírez

ASESORES

E.M.I Y R. Lizandra Hernández Roque

E.M.I Y E. Luis David Chávez Romero

ESP. EN M.I Rodrigo Suárez Otero

REVISORES

E.M.I Ligia del Socorro García Cáceres

E.N Héctor Ocaña Servín

E.M.I Y E. Luis David Chávez Romero

E.M.I Jesús Duarte Mote

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013

Dr. Juan Antonio Avalos Ramírez
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna
Medico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos ISEM
Tel 7221929604 Correo Electrónico: antonplay@live.com.mx

Dr. Luis David Chávez Romero
Medico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos ISEM
Tel 7222640861 Correo Electrónico: lchavezrom@yahoo.com.mx

Dra. Lizandra Hernández Roque
Medico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Especialista en Reumatología
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos ISEM
Tel 7221577408 Correo Electrónico: lizpelusa@yahoo.com.mx

Dr. Rodrigo Suárez Otero
Medico Adscrito a la Unidad de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos
Tel 7222614673 Correo Electrónico: suarezdr@prodigy.com.mx

MC. Luis Alberto Delgadillo Pliego
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos ISEM
Tel 7224745555 Correo Electrónico: luis_dp@hotmail.com

RESUMEN

Título: Prevalencia de Resistencia a la Insulina en Pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos.

Antecedentes: La resistencia a la insulina es una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Se ha estudiado que en estados relacionados con resistencia a la insulina se encuentran niveles elevados de factor de necrosis tumoral, interleucina IL-6 e IL-8¹. También es habitual en estos estados la elevación de la proteína C reactiva, el cual es un reactante de fase aguda no específico, los cuales son componentes inflamatorios en la artritis reumatoide. La resistencia a la insulina está incrementada en pacientes con artritis reumatoide y se asocia con aterosclerosis coronaria acelerada², favoreciendo un incremento en la mortalidad.

Objetivos: Determinar la prevalencia medida por índice de HOMA de resistencia a la insulina en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos. Determinar si hay correlación entre HOMA y años de diagnóstico de la Artritis Reumatoide. Determinar si hay correlación entre HOMA y actividad de la Artritis Reumatoide medida por DAS28.

Material y métodos: Se incluyeron 57 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide captados en la consulta externa de Reumatología. Incluyéndose datos antropométricos, demográficos, medición de cifras tensionales, resultados de pruebas bioquímicas, además de realizar el registro de la actividad de la enfermedad medido por el cuestionario DAS28. Se obtendrá glucosa de ayuno y determinación de insulina basal para estimación del HOMA y establecer la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con Artritis Reumatoide.

Análisis Estadístico: Se aplicó estadística descriptiva con intervalos de confianza del 95%, se reportarán las variables continuas mediante media y desviación estándar;. Se obtendrá relación entre DAS28, años de diagnóstico de la artritis reumatoide y resistencia a la insulina mediante Tau de Kendal.

Resultados: La prevalencia de resistencia a la insulina calculada en este trabajo de investigación, por medio del índice de HOMA, fue de 28.1% siendo un total de 16 pacientes con artritis reumatoide. La correlación entre resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y los años de diagnóstico de la enfermedad se obtuvo que la correlación es de 0.054, y la correlación entre HOMA y actividad de la Artritis Reumatoide medida por DAS28, se encontró que el coeficiente de correlación fue de 0.023, indicando una muy baja correlación entre estas dos variables.

Conclusiones: La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide fue de un 28.1%. No existe correlación entre resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y los años de diagnóstico de la enfermedad, así como la actividad de la enfermedad medida por DAS28.

INDICE

Marco Teórico.....	4
Introducción.....	4
Métodos de Medición de Resistencia a la Insulina.....	4
Relación entre inflamación y resistencia a la insulina.....	6
Resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular y artritis reumatoide.....	7
Planteamiento del Problema.....	10
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Hipótesis de Trabajo.....	13
Material y Métodos.....	14
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de Exclusión.....	15
Criterios de Eliminación.....	15
Operacionalización de Variables.....	16
Procedimientos de Medición.....	22
Descripción General del Estudio.....	23
Límite de Tiempo y Espacio.....	23
Procedimientos.....	23
Procesamiento de Datos y Aspectos Estadísticos.....	24
Aspectos Éticos.....	24
Recursos, Financiamiento y Factibilidad.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Anexo 1.....	35
Anexo 2.....	36
Anexo 3.....	37
Bibliografía.....	38

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La insulina es una hormona polipeptídica producida y segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas en forma de precursor inactivo llamado proinsulina. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los carbohidratos y su acción metabólica es la de mantener la homeostasis de la glucosa así como promover una utilización eficiente de esta. Su efecto máximo lo define la capacidad de respuesta de esta, mientras que la concentración de insulina necesaria para llevar a cabo la mitad de la respuesta máxima se define como sensibilidad a la insulina. La resistencia insulínica (RI) es un estado en el que una concentración alta de insulina se relaciona con una respuesta inadecuada de la glucosa con niveles normales o altos de glucemia. Es pues, una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina³.

El espectro clínico que acompaña a la RI es muy variado y viene dado por cómo actúa la insulina en diferentes tejidos dianas. Dado que esta hormona promueve la toma de glucosa en el músculo esquelético mediante la estimulación de GLUT4 (glucose transporter type 4), la RI ocasiona que esta señal se produzca de forma defectuosa, ocasionando un descenso en la captación de glucosa por el músculo. En el hígado, la insulina, de forma fisiológica, inhibe la expresión de enzimas gluconeogénicas por lo cual, en un estado de RI aumenta la síntesis hepática de glucosa. En lo que se refiere al tejido adiposo, la insulina desciende la actividad de determinadas lipasas lo que ocasiona un descenso en la producción de ácidos grasos libres: efecto antilipolítico. Por tanto, en un estado de RI, tendrá lugar un aumento de ácidos grasos libres⁴.

METODOS DE MEDICION DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Se cuentan con diferentes índices y técnicas disponibles para la determinación de la resistencia a la insulina, clasificándose como métodos directos e indirectos, por lo que se mencionara los mas utilizados, teniendo en cuenta que el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) será el índice utilizado para la realización de este estudio por lo que se describirá a continuación.

Métodos directos

1. Clamp (pinzamiento) hiperinsulinémico euglucémico⁵. Es el método de referencia para determinar la sensibilidad a la insulina en humanos. Se puede calcular la sensibilidad a la insulina (SI), bajo la ecuación:

$$SI = \text{tasa de utilización de glucosa} / (\text{glucosa} \times \text{incremento de insulina})$$

2. Test de supresión de insulina³.

Métodos indirectos

1. Modelo de análisis mínimo tras mediciones frecuentes en test de tolerancia a la glucosa endovenosa o FSIVGTT (frequently sampled intravenous glucose tolerance test)³.
2. Test de tolerancia oral a la glucosa (TOG)³. Test ampliamente utilizado para diagnosticar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo 2.
3. Índices simples de sustitución. Estos índices que usan solo glucemia e insulina plasmática son herramientas menos costosas que se pueden utilizar en estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y práctica clínica.
4. 1/insulinemia en ayunas³. En sujetos sanos la elevación de la insulina se corresponde con una mayor resistencia a esta, por tanto, 1/insulina sería un índice que disminuye a medida que el paciente se hace insulinoresistente.
5. Proporción glucosa/insulina³. Esta proporción en pacientes no diabéticos sería equivalente al índice 1/insulina.
6. Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI)³. Representa un modelo matemático de la relación entre insulina y glucosa.
7. Modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)⁶. Descrito en 1985, es un modelo que usa la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la sensibilidad a la insulina o la producción de la célula beta. Asume que existe un ciclo de retroalimentación positiva entre el hígado y la célula pancreática, es decir, la concentración de glucosa la define la producción hepática que está inhibida por la insulina, mientras que la insulinemia es el reflejo de la respuesta de la célula beta a la concentración de glucosa. Por tanto, la resistencia a la insulina vendría dada por una respuesta disminuida de la producción hepática de glucosa al efecto inhibidor de la insulina.

Este modelo en su forma actualizada (HOMA2) permite determinar la sensibilidad a la insulina (%S) y la función de la célula beta (%B). Posee una razonable correlación con el método Clamp, es útil en pacientes con diabetes mellitus moderada y estados de insulinoresistencia asociados a otras enfermedades, pero no es aplicable en pacientes con función pancreática muy dañada o nula.

El cálculo de HOMA se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR (mmol/L x } \mu\text{U/ml)} = \frac{\text{determinación de glucosa sérica en ayuno (mmol/L) x determinación de insulina sérica en ayuno } (\mu\text{U/ml)}}{22.5}$$

RELACION ENTRE INFLAMACION Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Se ha estudiado que en estados relacionados con resistencia a la insulina (predominantemente obesidad y diabetes mellitus tipo 2) se encuentran niveles elevados de factor de necrosis tumoral, interleucina IL-6 e IL-8⁷. También es habitual en estos estados la elevación de la proteína C reactiva, el cual es un reactante de fase aguda no específico.

Así mismo se ha observado la existencia de un estado de inflamación de baja intensidad en relación con obesidad sin que se conozcan a fondo los mecanismos que lo generan. Una teoría sería que la hipertrofia e hiperplasia de adipocitos lleva a hipoxia celular local y a la activación de vías de señalización inflamatorias⁸.

También se sabe que determinadas citoquinas secretadas por los adipocitos, adipocinas, como la resistina, adiponectina o leptina tienen acciones proinflamatorias y se relacionan con estados de resistencia a la insulina⁹. De igual manera, la infiltración grasa por el hígado produce inflamación local en este órgano lo cual podría llevar a activación de las células de Kupffer que también favorecen estados de insulinoresistencia¹⁰.

Y por último, la sobrenutrición conlleva elevación de ácidos grasos libres saturados e insaturados que también tienen características proinflamatorias activando células endoteliales vasculares, adipocitos o células mieloides. En caso concreto la inflamación, puede ocasionar, independientemente de la obesidad, resistencia a la acción de la insulina, esto mediado por diversos mecanismos que han sido implicados y son:

1. El Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT- α) ha sido relacionado con la resistencia a la insulina en los estados inflamatorios. Ya que puede tener efectos sobre el receptor de insulina, impidiendo el efecto de transducción de este tras ser estimulado por la insulina. También se conocen vías independientes del receptor de la insulina por los cuales el FNT induce RI, tales mecanismos son fundamentalmente la inhibición de genes como los de GLUT4¹¹.
2. El uso de determinados compuestos antiinflamatorios como los salicilatos, y concretamente la aspirina, tienen un efecto beneficioso sobre la hiperglucemia, efecto insulina sensibilizante. Esto se cree que ocurre porque tienen una acción interfiriendo sobre la vía del Factor Nuclear Kappa B (NF κ B), un factor de transcripción relacionado con inflamación.
3. El óxido nítrico (Nos2), implicado en vasodilatación y otros procesos, juega un papel importante en resistencia a la insulina. Se sabe que los estados proinflamatorios activan la expresión de Nos2, gen encargado de la síntesis

de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible), siendo este responsable, en última instancia, de la resistencia a la insulina observada en estados de sepsis¹².

4. La IL-10 tiene un efecto antiinflamatorio inhibiendo la activación de NFκB inducida por FNT. En humanos se sabe que existe una clara relación entre niveles bajos de IL-10 y RI, lo cual ha llevado a pensar que esta interleucina tiene efectos insulina sensibilizantes. Esto se ha comprobado parcialmente observando que ratones tratados con IL-10 no desarrollan RI cuando son tratados de forma simultánea con IL-6¹³.
5. Otra proteína que ha unido inflamación y resistencia a la insulina es MCP1 (proteína-1 quimioatrayente de monocitos). MCP1 es una quimiocina sintetizada por macrófagos y endotelio que promueve el reclutamiento de monocitos en zonas dañadas o inflamadas. Se sabe que ratones knock-out para CCR2 (receptor de quimiocina para MCP1) expresan menor infiltración macrofágica en el tejido adiposo, menor esteatosis hepática, mayor sensibilidad a la insulina y un menor aumento de peso tras dietas ricas en grasas. Este mismo efecto se ha visto con ratones tratados con un antagonista farmacológico de CCR2¹⁴.

RESISTENCIA A LA INSULINA, RIESGO CARDIOVASCULAR Y ARTRITIS REUMATOIDE

En la población general, la resistencia a la insulina es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, y constituye el mecanismo central del síndrome metabólico, asociándose con dislipidemia y metabolismo alterado de la glucosa. El determinante crucial para presentar resistencia a la insulina es la obesidad central, siendo otros factores contribuyentes la edad e hipertensión.

Farmacológicamente agentes antihipertensivos como betabloqueadores y diuréticos han reportado alteraciones en la sensibilidad a la insulina y mayor propensión al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, sin embargo el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina II presentan efectos favorables en el metabolismo de la glucosa.

En base a esto se evaluó por medio del HOMA-IR y HOMA-B (modelo homeostático de determinación de función de célula beta) en 94 pacientes, donde se investigaron la relación de las diversas características que pueden afectar el metabolismo de la glucosa en la población general (edad, perímetro abdominal, hipertensión y terapia antihipertensiva) así como características de artritis reumatoide (actividad de la enfermedad y terapia con esteroides) y la resistencia a la insulina y función de células beta.

Encontrando que la obesidad abdominal y la actividad de la enfermedad de la

artritis reumatoide fueron determinantes para la resistencia a la insulina en dicho estudio. La edad y la actividad de la enfermedad fueron asociados con una disminución de la función de las células beta, mientras que el tratamiento antihipertensivo a base de inhibidores de la ECA y/o ARA II y el uso moderado de esteroides fueron asociados a un aumento en la función de las células beta¹⁶.

Los pacientes con artritis reumatoide tiene un incremento en la prevalencia de aterosclerosis prematura y un riesgo 2 veces mayor de desarrollar infarto del miocardio en comparación con grupo control; así mismo la resistencia a la insulina esta incrementada en pacientes con artritis reumatoide y se asocia con aterosclerosis coronaria acelerada¹⁵. Por otra parte se ha observado que las concentraciones de adipocinas y el riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y aterosclerosis fueron mas altos en pacientes con artritis reumatoide que en sujetos control. Dentro de las adipocinas¹⁶, la leptina es la citosina mas estudiada encontrando que tiene un papel importante en la regulación del apetito y peso corporal, además de modular ciertas respuestas inmunes; estas concentraciones de leptina se encuentran elevados en pacientes con obesidad por lo que el aumento de dichos niveles se asocian con el desarrollo de inflamación, resistencia a la insulina y aterosclerosis coronaria subclínica.

Otra adipocinas como la resistina y visfatina también se asocian con incremento en inflamación, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. No se ha encontrado asociación entre resistina y el índice HOMA-IR o score de calcio coronario en pacientes con artritis reumatoide. La vifastina se relaciono con el índice HOMA-IR pero no con calcificación coronaria¹⁷.

En contraste la adiponectina posee propiedades antiinflamatorias y sus niveles séricos son inversamente proporcional a obesidad, inflamación, resistencia a la insulina y aterosclerosis, aunque aun no hay estudios que encuentren una asociación con artritis reumatoide, sin embargo Rho encontró que la adiponectina no se asocio con el score de calcio coronario ni el índice HOMA-IR¹⁵.

Se han descrito diversos estudios en donde se plasma la relación de resistencia a la insulina con artritis reumatoide, destacando los siguientes:

- En el estudio de Dessein¹ se captaron 94 pacientes con artritis reumatoide en los que se hizo un análisis de la resistencia a la insulina y la función de la célula beta mediante HOMA. Llegando a las conclusiones que la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se relaciona con parámetros de inflamación y actividad de la enfermedad predominantemente en proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y DAS28 (Disease Activity Score assessed using 28-joint counts for swelling and tenderness).
- Además se demostró que la resistencia a la insulina guardaba relación con el perímetro abdominal, la presencia de hipertensión arterial, el uso de diuréticos y beta bloqueadores. Por otra parte, la función de la célula beta (HOMA-%B) mostró correlación inversa con DAS28, articulaciones inflamadas y dolorosas y correlacionó positivamente con el uso de

esteroides. Se demostró que el factor más determinante con HOMA-IR fue la obesidad abdominal (39–56%), representando la actividad de la enfermedad un 5%. En cuanto al HOMA-%B, el factor más relacionado fue la dosis acumulada de esteroides (11–55%), mientras que la actividad de la enfermedad, determinada mediante DAS28 y articulaciones tumefactas y dolorosas, era responsable en un 19–25% para este deterioro de la función beta.

- Entre otras publicaciones se da una correlación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y el índice HOMA en pacientes con artritis reumatoide, y le atribuye a este último un papel del 21% en la elevación de esta proteína de fase aguda; igualmente se ha demostrado una correlación clara entre resistencia a la insulina, medida también mediante HOMA, con la edad, grosor de íntima media de carótida, y las concentraciones de colesterol y triglicéridos¹⁸. Por otra parte se ha hallado una relación entre resistencia a la insulina y valores de IL-2 en pacientes con artritis reumatoide.

En cuanto al uso de diferentes terapias para la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide, aun no existen estudios concluyentes. Sin embargo se ha mostrado un efecto beneficioso del metotrexate sobre la resistencia y sensibilidad a la insulina mediante HOMA y QUICKI y se ha considerado que este efecto viene dado por su acción antiinflamatoria¹⁹.

En lo referente a tratamientos anti TNF alfa se han reportado 10 estudios²⁰ sobre la influencia de estos sobre la resistencia a la insulina, en 3 de ellos no se obtuvo mejoría en la resistencia a la insulina con el tratamiento, mientras que en los restantes siete estudios sí hubo mejoría siempre medida mediante métodos indirectos.

Los corticoides son causantes de intolerancia a la glucosa y, debido a su gran uso en la artritis reumatoide, es esperado que fueran en parte responsables de la resistencia a la insulina en estos enfermos. Sin embargo, varios estudios han encontrado una relación discreta o nula entre el uso de corticoesteroides y la presencia de síndrome metabólico o de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide²¹. Por lo que estos datos sugieren que su acción benéfica sobre la inflamación contrarresta su efecto sobre la resistencia a la insulina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a la insulina es una situación clínica que puede acompañar a diversas enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. La presencia de esta entidad puede aumentar la morbi-mortalidad de la enfermedad con la cual este asociada.

Esto es importante porque la inflamación crónica favorece el desarrollo de arterioesclerosis y es un factor de riesgo cardiovascular determinante para la mortalidad de pacientes con artritis reumatoide. Por lo comentado y por la evidencia de una relación entre la resistencia a la acción de la insulina, inflamación y artritis reumatoide se tiene como intención de este protocolo de estudio medir por índice de HOMA la resistencia a la insulina en los pacientes con artritis reumatoide para diagnosticar, tratar y prevenir futuros eventos cardiovasculares en dichos pacientes.

¿Cuál es la prevalencia de Resistencia a la Insulina en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos?

JUSTIFICACION

Hay antecedentes en la literatura en donde se ha asociado a la artritis reumatoide con un incremento en la mortalidad, atribuible predominantemente a un incremento en la prevalencia de aterosclerosis, teniendo como consecuencia un aumento en la enfermedad cardiaca isquémica. La causa fisiopatológica de la aterosclerosis acelerada aun no esta bien definida, por lo que al momento se atribuyen los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y el grado de inflamación inducida por la artritis reumatoide como los principales mediadores de la génesis.

En fechas recientes se ha tenido la hipótesis de que la resistencia a la insulina puede tener un rol promotor de aterosclerosis en pacientes con artritis reumatoide; ya que se ha visto que los pacientes con artritis reumatoide tienen riesgo de desarrollar resistencia a la insulina en el curso de su enfermedad.

Es por esto que el beneficio de realizar este protocolo de investigación será establecer la prevalencia de la resistencia a la insulina en nuestra población de pacientes con artritis reumatoide y asociarla con el grado de actividad de la enfermedad mediante el cuestionario DAS28. Con esto a largo plazo se podría desarrollar otro protocolo de investigación en donde se tenga como meta establecer la relación de la resistencia a la insulina y aterosclerosis subclínica, y así mediante la prevención y tratamiento oportuno sea posible la disminución de eventos cardiovasculares asociados.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar la prevalencia medida por índice de HOMA de resistencia a la insulina en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos.

Objetivo Secundarios

- Determinar si hay correlación entre HOMA y años de diagnóstico de la Artritis Reumatoide.
- Determinar si hay correlación entre HOMA y actividad de la Artritis Reumatoide medida por DAS28.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Por el tipo de protocolo de investigación no requiere de hipótesis de trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

Transversal, observacional, analítico

Universo y Muestra del Trabajo

Se incluirán pacientes del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos con diagnóstico de Artritis Reumatoide, captados en la consulta externa de Reumatología.

Lugar de Realización

Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" ISEM

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mayores de 18 años de edad.
- Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide por los criterios de la American College of Rheumatology de 1987.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus.
- Pacientes con diagnóstico previo de cardiopatía isquémica.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Suspensión del medicamento al menos por seis meses.
- Pacientes embarazadas.
- Complicación aguda de la enfermedad (afección hepática, afección pulmonar, procesos infecciosos).

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

1. Peso

<i>Definición conceptual</i>	Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Cantidad de kilogramos que reporta la bascula con el paciente sin calzado.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Kilogramos

2. Talla

<i>Definición conceptual</i>	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Estatura del paciente en metros medido con estadímetro.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Metros

3. Índice de Masa Corporal

<i>Definición conceptual</i>	Indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Kilogramo / metro ²

4. Sobrepeso

<i>Definición conceptual</i>	Es el exceso de peso en relación con la estatura de la persona. Para identificarlo se recurre al índice de masa corporal.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Es el exceso de peso en relación con la estatura de la persona. Expresado cuando se tiene un índice de masa corporal entre 25 y 30.
<i>Tipo de variable</i>	Cualitativa
<i>Escala de Medición</i>	Nominal con dos categorías: Si y No

5. Obesidad

<i>Definición conceptual</i>	Enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Enfermedad que se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo. Expresada cuando se tiene un índice de masa corporal mayor de 30.
<i>Tipo de variable</i>	Cualitativa
<i>Escala de Medición</i>	Nominal con dos categorías: Si y No

6. Presión Arterial

<i>Definición conceptual</i>	Fuerza que ejerce la sangre que circula contra las paredes de las arterias.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Fuerza que ejerce la sangre que circula contra las paredes de las arterias, medida con esfigmomanómetro aneroide por método auscultatorio tomando como sistólica Korotkoff I y diastólica Korotkoff V con el paciente en reposo por al menos 5 minutos.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	mmHg

7. Insulina Basal

<i>Definición conceptual</i>	Hormona polipeptídica producida y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans, que actúa en el control del metabolismo de los hidratos de carbono y mantenimiento de los niveles sanguíneos de glucosa.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Hormona polipeptídica producida y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans, que actúa en el control del metabolismo de los hidratos de carbono y mantenimiento de los niveles sanguíneos de glucosa, medida con el equipo <i>Dimensión® RxL/AR^x Max</i> DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	μU/ml.

8. Glucosa de ayuno

<i>Definición conceptual</i>	Método para determinar la cantidad de glucosa que hay en la sangre.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Método para determinar la cantidad de glucosa que hay en la sangre, medida con el equipo <i>Dimensión® RxL/AR^x Max</i> DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	mg/dl.

9. HOMA

<i>Definición conceptual</i>	Modelo que usa la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la sensibilidad a la insulina o la producción de la célula beta.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Modelo que usa la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la sensibilidad a la insulina o la producción de la célula beta, utilizándose la siguiente formula HOMA-IR (mmol/L x µU/ml) = determinación de glucosa sérica en ayuno (mmol/L) x determinación de insulina sérica en ayuno (µU/ml)/22.5
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Continua, se considera resistencia a la insulina con un valor >2.6

10. Velocidad de Sedimentación Globular

<i>Definición conceptual</i>	Es la precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado, que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos así como a la concentración plasmática de proteínas.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Es la precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado, que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos así como a la concentración plasmática de proteínas.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Expresada en mm/h.

11. DAS 28

<i>Definición conceptual</i>	Puntaje para la actividad de la enfermedad para artritis reumatoide, basado en la valoración de 28 articulaciones.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Puntaje para la actividad de la enfermedad para artritis reumatoide, basado en la valoración de 28 articulaciones.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Expresada con un puntaje mínimo de 0 puntos y máximo de 9 puntos.

12. Triglicéridos

<i>Definición conceptual</i>	Forman parte de las grasa del cuerpo humano, son una forma de almacenar energía en forma de depósitos en los músculos y en tejido adiposo.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Forman parte de las grasa del cuerpo humano, son una forma de almacenar energía en forma de depósitos en los músculos y en tejido adiposo.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Expresada mg/dl.

13. Colesterol

<i>Definición conceptual</i>	Elemento fundamental para la producción de esteroides, síntesis de hormona, catalizador activo de intercambios celulares e indispensable en la formación de membranas celulares. Forma parte del HDL, LDL y VLDL.
<i>Definición operacional e Indicador</i>	Elemento fundamental para la producción de esteroides, síntesis de hormona, catalizador activo de intercambios celulares e indispensable en la formación de membranas celulares. Forma parte del HDL, LDL y VLDL.
<i>Tipo de variable</i>	Cuantitativa continua
<i>Escala de Medición</i>	Expresada mg/dl.

PROCEDIMIENTOS DE MEDICION

1. **Glucosa de ayuno:** Se determinará en muestra sanguínea tras cumplir con ayuno de 8 horas como mínimo, con el equipo *Dimensión® RxL/AR^x Max* DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
2. **Insulina sérica en ayuno:** Se determinará en muestra sanguínea tras cumplir con ayuno de 8 horas como mínimo, con el equipo *Dimensión® RxL/AR^x Max* DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
3. **Perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol):** Se determinará en muestra sanguínea tras cumplir ayuno de 8 horas como mínimo, con el equipo *Dimensión® RxL/AR^x Max* DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
4. **Velocidad de sedimentación Globular:** Se determinará en muestra sanguínea tras cumplir ayuno de 8 horas como mínimo, con el equipo *Dimensión® RxL/AR^x Max* DADE BEHRING, por método de espectrofotometría.
5. **Peso y Talla:** Se determinará con báscula calibrada de marca Nuevo León.
6. **Presión Arterial:** Se determinará con esfigmomanómetro calibrado de marca Welch Allyn.
7. **HOMA:** se determinará por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR (mmol/L x } \mu\text{U/ml)} = \frac{\text{determinación de glucosa sérica en ayuno (mmol/L) x determinación de insulina sérica en ayuno } (\mu\text{U/ml)}}{22.5}$$

Los cuales se determinarán en el laboratorio y con el equipo médico disponible en los consultorios del Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Pacientes que estén captados en la consulta externa de Reumatología con el diagnóstico de Artritis Reumatoide en el Centro Médico Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) que cumplan con los criterios de inclusión serán captados para el estudio previa información y aceptación por medio de consentimiento informado (ver anexo 3), se recabarán datos antropométricos, demográficos, historia clínica y se solicitarán estudios basales de biometría hemática, química sanguínea e insulina en ayuno. Los pacientes cumplirán con los criterios diagnósticos de la American College of Rheumatology del año 1987, se realizará cuestionario y toma de velocidad de sedimentación globular para determinación de DAS28 y establecer una medición de la actividad de la enfermedad. Se obtendrá glucosa de ayuno y determinación de insulina basal para estimación del HOMA y establecer la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con Artritis Reumatoide.

LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

El tiempo del estudio será de Febrero del 2012 a Mayo del 2012 con el número de pacientes calculados en nuestro tamaño de muestra, todos los pacientes son atendidos en consulta externa de Reumatología del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos.

PROCEDIMIENTOS

Se brindará consulta de la especialidad correspondiente en donde se recabarán los datos de los pacientes en un hoja especial (ver anexo 2) donde se incluye datos antropométricos, demográficos, medición de cifras tensionales, resultados de pruebas bioquímicas las cuales llevaran a cabo con apoyo del laboratorio interno del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos. Durante la consulta se aplicará un cuestionario (DAS28) en donde se explorará las 28 articulaciones implicadas y si es que el paciente presenta datos de inflamación y/o sensibilidad, registrándose junto con la velocidad de sedimentación globular, insulina de ayuno, glucosa de ayuno, colesterol y triglicéridos; además se determinará el dolor que presenten al momento con la escala visual análoga, para su posterior interpretación.

PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADISTICOS

El análisis de los datos se realizará mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Se aplicará estadística descriptiva con intervalos de confianza del 95%, se reportarán las variables continuas mediante media y desviación estándar; las variables nominales se reportarán por números reales y proporciones. Se obtendrá relación entre DAS28 y resistencia a la insulina mediante prueba de Wilcoxon para diferencia de mediana entre grupos y Tau de Kendal para relación entre variables continuas y nominales. Así mismo se determinará la relación de tiempo de diagnóstico con resistencia a la insulina mediante prueba de Wilcoxon y Tau de Kendal.

ASPECTOS ETICOS

Se solicitará consentimiento informado a los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que entren al protocolo de estudio y la información recolectada en los expedientes se manejará con confidencialidad según los procedimientos propuestos con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se dará una plática en la que se informen los beneficios de la detección oportuna de la resistencia a la insulina. El material para realizar diagnóstico, tratamiento y evaluación serán proporcionados por el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Nuestro estudio se realizará con recursos disponibles en el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos sin que este genere un gasto mayor dentro de lo presupuestado para la atención de la población general, recursos que se encuentran en su totalidad, incluyendo la disponibilidad del tratamiento en estudio ya que es parte del cuadro básico de la institución, siendo con esto factible la realización de este protocolo de estudio con nuestra población y en nuestra institución.

Los costos generados en cuanto a papelería correrán a cargo de los investigadores, la disponibilidad del medicamento y los reactivos para la determinación de estudios de laboratorio serán donados por el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos.

RESULTADOS

Lo siguiente constituye un reporte del protocolo planteado inicialmente, en donde participaron un total de 57 pacientes femeninos evaluados, con diagnóstico de Artritis Reumatoide y en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, AINE, esteroide, leflunomide y/o biológico.

Los datos basales demográficos, de laboratorio, clínicos y años de diagnóstico de la enfermedad de los 57 pacientes se reportan en la siguiente tabla, comentando que el promedio de Índice de Masa Corporal se encontró en 26.3 ± 4.3 , glucosa de ayuno de $90.4 \text{ mg/dl} \pm 9.6$, insulina de ayuno $9.63 \mu\text{U/ml} \pm 5.6$ y un promedio de tiempo de diagnóstico de Artritis Reumatoide de 6.7 años. (Tabla1)

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes

VARIABLE	MEDIA (\pm DS)
Peso kg	62.4 (10.7)
Talla cm	153.9 (6.6)
IMC kg/m²	26.3 (4.3)
PAS mmHg	109.7 (13.3)
PAD mmHg	75.2 (8.0)
Triglicéridos mg/dl	127.6 (48.2)
Colesterol mg/dl	165.42 (36.9)
Glucosa de ayuno mg/dl	90.4 (9.6)
Insulina de ayuno $\mu\text{U/ml}$	9.6 (5.6)
HOMA	2.2 (1.4)
DAS28	3.4(1.0)
Años de diagnóstico	6.7 (6.7)

*PAS= presión arterial sistólica

*PAD= presión arterial diastólica

Fuente: Base de Datos

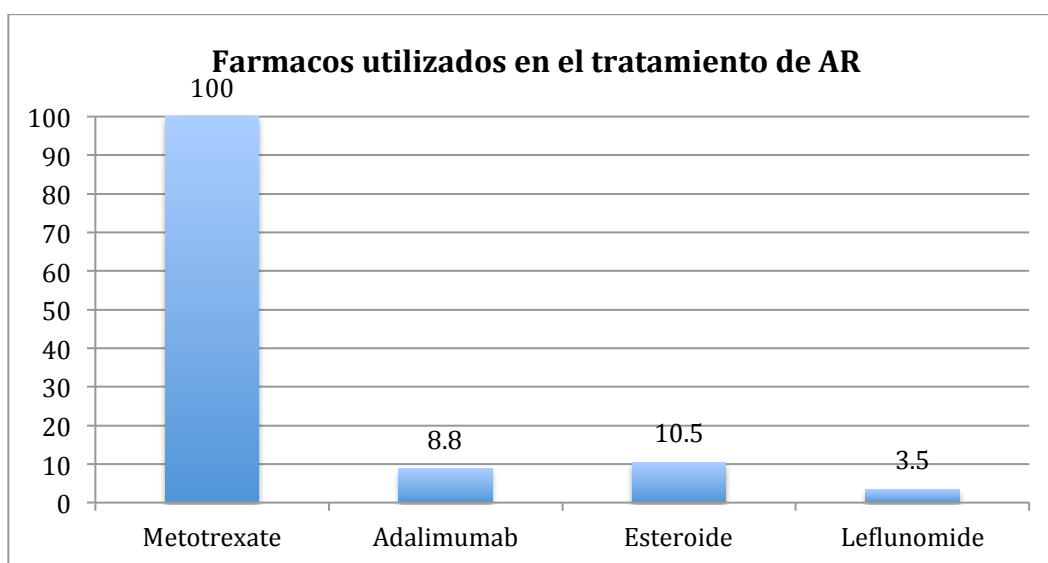
En cuanto al tratamiento administrado para el control de la enfermedad tenemos que de 57 pacientes captados con Artritis Reumatoide el 100% presento tratamiento con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME) siendo el metotrexate el principal esquema de terapéutico en nuestro universo de pacientes, ya sea solo o asociado con cloroquina y/o sulfasalazina. Junto al FARME se asociaron otra serie de medicamentos para el control de la enfermedad los cuales se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Porcentaje de Otros Medicamentos Asociados a Metotrexate

FARMACO	NUMERO DE PACIENTES (n)	PORCENTAJE
Adalimumab	5	8.8%
Esteroides	6	10.5%
Leflunomida	2	3.5%

Fuente: Base de Datos

Gráfica 1

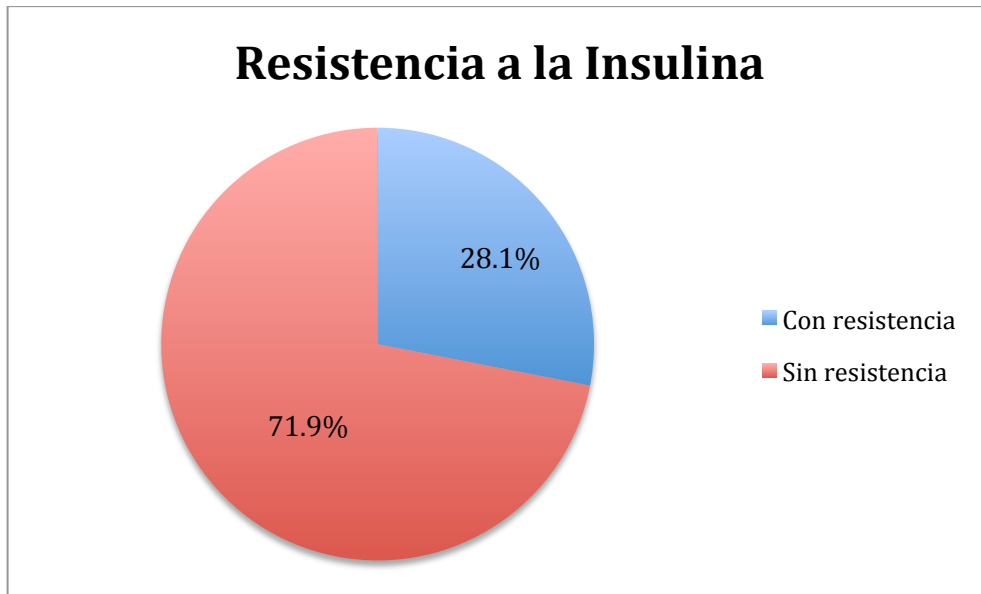


Fuente: Tabla 2

Para la determinación de la resistencia a la insulina se obtuvieron controles de glucosa en ayuno, dividiéndose nuestro grupo de estudio en dos vertientes, aquellos con glucosa alterada de ayuno con determinaciones de 100 a 125mg/dl, y la glucosa de ayuno normal siendo todas aquellas menores de 100mg/dl. Teniendo como hallazgo que el 78.9% de los pacientes (45) presentaron glucosa de ayuno normal y el 21.1% de los pacientes (12) con glucosa alterada de ayuno.

Junto con la glucosa en ayuno y la determinación de niveles séricos de insulina se determinó la resistencia a la insulina mediante la utilización del índice de HOMA; para establecer un valor positivo de presentar este padecimiento se toma como punto de corte el valor de 2.6, encontrando que 16 pacientes presentan resistencia a la insulina teniendo una prevalencia de 28.1% en una población de 57 pacientes, encontrando un intervalo de confianza del 95% de 21 a 44%.

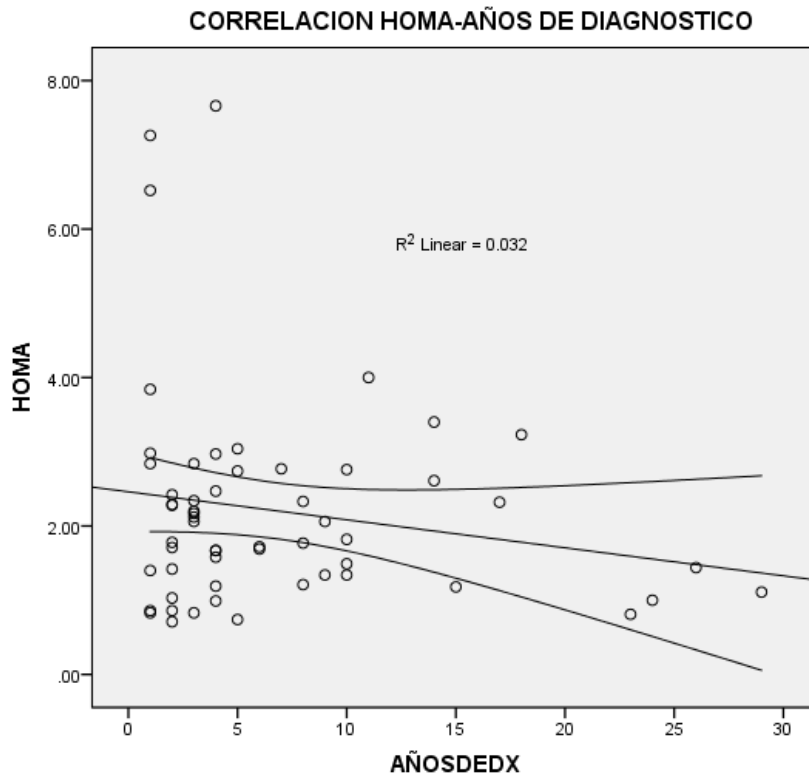
Gráfica 2



Fuente: Base de Datos

La correlación entre resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y los años de diagnostico de la enfermedad se obtuvo que la correlación es de 0.054, lo que nos habla de una muy baja correlación entre estas dos variables; por lo que se obtiene la siguiente grafica:

Gráfica 3

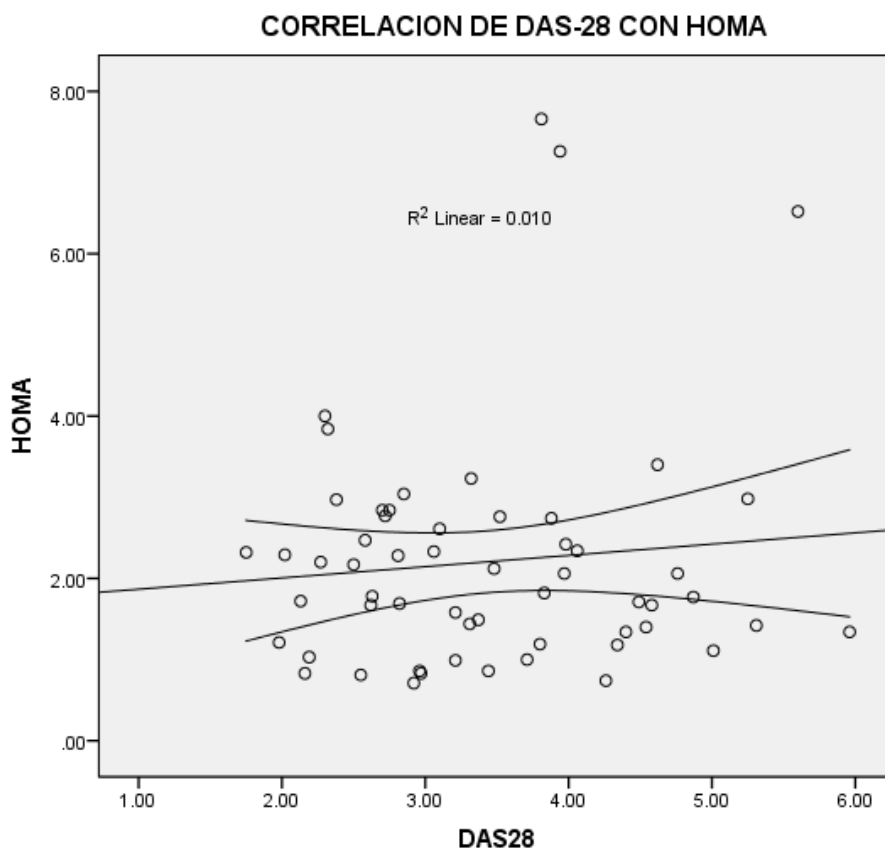


Fuente: Base de Datos

Además de presentar un valor de $p=0.565$ lo cual no es estadísticamente significativa, por lo tanto esta prueba nos indica que los años de diagnóstico no predicen el desarrollo de resistencia a la insulina.

Por otra parte la correlación entre HOMA y actividad de la Artritis Reumatoide medida por DAS28, se encontró que el coeficiente de correlación fue de 0.023, indicando una muy baja correlación entre estas dos variables, graficándose de la siguiente manera:

Gráfico 4

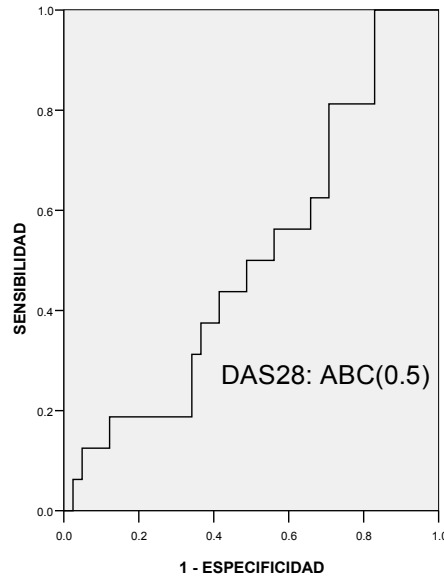


Fuente: Base de Datos

Presentando un valor de $p=0.799$ lo cual no es un resultado estadísticamente significativo, indicándonos que la actividad de la enfermedad no predice el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide.

A continuación se muestra una curva de ROC mostrando un área bajo la curva de la variable DAS28.

Gráfico 5
ROC Curve

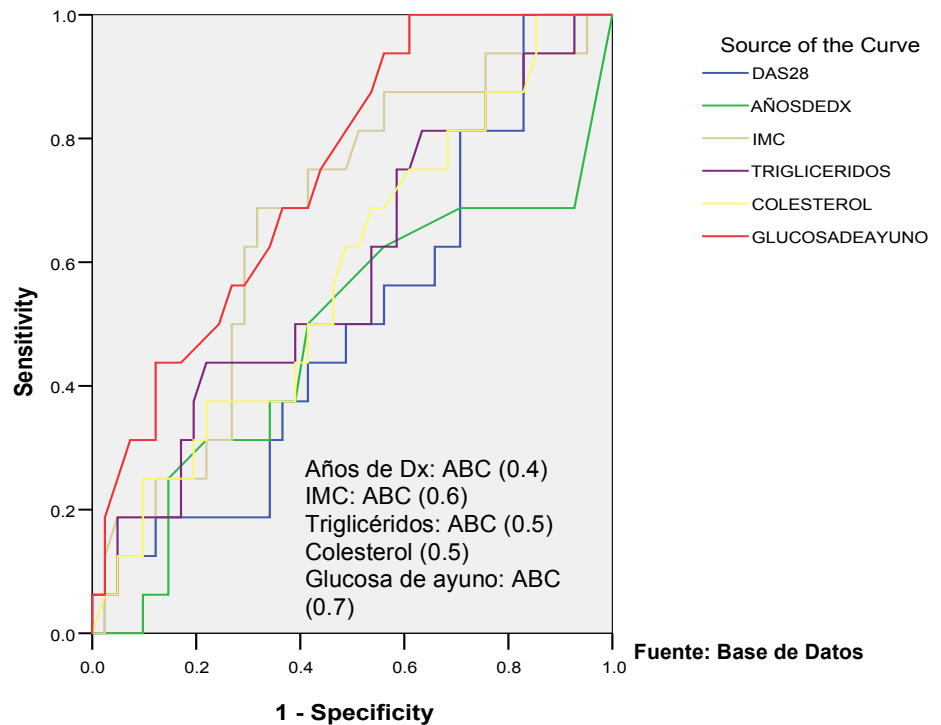


Fuente: Base de Datos

Dicha gráfica nos muestra que el puntaje obtenido por DAS28 no predicen si un paciente con artritis reumatoide desarrollara resistencia a la insulina durante el transcurso de su enfermedad. Teniendo un valor de $p= 0.98$.

Por otra parte se analizan otras variables en una tabla de ROC reportando la siguiente grafica:

Gráfico 6 ROC Curve



Fuente: Base de Datos

En base a los datos mostrados los años de diagnóstico, el colesterol y los triglicéridos no son variables predictoras de detección de resistencia a la insulina. Por otra parte la glucosa en ayuno y el Índice de Masa Corporal son útiles para determinar si los pacientes desarrollaran resistencia a la insulina.

DISCUSION

En estudios recientes se ha mostrado un incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, el cual es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular los cuales incluyen obesidad, dislipidemia, hipertensión y alteración en el metabolismo de la glucosa que se desarrollan en pacientes con artritis reumatoide. Por lo que la resistencia a la insulina juega un papel central en el desarrollo de dicho síndrome y por lo cual se decidió realizar este protocolo de estudio en pacientes con artritis reumatoide.

Por lo que las intervenciones para prevenir o diagnosticar a tiempo estos factores de riesgo tienen un impacto positivo para el manejo integral del paciente con artritis reumatoide, esto es importante debido a que el estado inflamatorio persistente en esta enfermedad en teoría puede aumentar la morbimortalidad del paciente, favoreciendo el inicio de daño vascular, interactuando con otros mecanismos como la disfunción endotelial, adhesión celular, citotoxicidad creando una unión entre inflamación y desarrollo de aterosclerosis además junto con otros factores de riesgo cardiovascular son determinantes en la mortalidad de los pacientes con artritis reumatoide, por lo que su diagnóstico oportuno se traducirá inclusive en un aumento en la perspectiva de vida en el paciente.

Los datos epidemiológicos disponibles en la actualidad sugieren que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular²². De ahí la necesidad de encontrar un método fiable para su diagnóstico. La prueba de referencia o “gold standard” es el método directo denominado “Técnica del Pinzamiento euglicémico insulínico”, pero resulta complejo y poco viable en la práctica clínica. Por eso el objetivo principal de este trabajo de investigación es calcular la prevalencia de la resistencia a la insulina por el método indirecto de HOMA el cual es un método sencillo y el cual ha obtenido resultados adecuados por diversos autores²³.

Estos resultados son el producto de un grupo de pacientes captados en la consulta externa de reumatología, siendo 57 pacientes femeninos con el diagnóstico de artritis reumatoide, teniendo como principal limitante el tamaño de la muestra y la falta de pacientes masculinos en la incorporación a la muestra esto pudiéndose explicar por el hecho de que la artritis reumatoide es una enfermedad que afecta predominantemente a sexo femenino.

La prevalencia de resistencia a la insulina calculada en este trabajo de investigación, por medio del índice de HOMA, fue de 28.1% siendo un total de 16 pacientes con artritis reumatoide. Cabe mencionar que la prevalencia supera en mucho en la esperada a la población general, por el método de diagnóstico utilizado, tomando en cuenta que en la población estudiada no hay obesidad, el cual es un predictor de esta alteración.

Desafortunadamente no hay un estudio que nos permita comparar la prevalencia a la resistencia a la insulina, ya que la gran mayoría de los trabajos se enfocan a

otras asociaciones como síndrome metabólico en artritis reumatoide, aterosclerosis subclínica u otros factores de riesgo cardiovascular asociados a artritis, además de que las características de los pacientes no son similares.

El trabajo publicado por Dessein comparte ciertas características con nuestro estudio presentando un 86% de resistencia a la insulina.

La correlación entre resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y años de diagnóstico de la enfermedad se evaluó mediante la Tau de Kendall encontrando una muy baja correlación entre estas dos variables, así como un valor de $p=.565$ el cual no es estadísticamente significativo.

Por otra parte se buscó la correlación entre la actividad de la enfermedad medida por DAS28 y la resistencia a la insulina medida por índice de HOMA encontrando un índice de correlación muy bajo medido por Tau de Kendall, con un valor de $p=0.799$ el cual tampoco es estadísticamente significativo. Que comparado con el estudio de Dessein difiere ya que se encontró que la resistencia a la insulina está asociada al nivel de la actividad de la enfermedad obteniéndose un valor de $p=0.03$.

Por lo anterior podemos determinar que tanto la actividad de la enfermedad como los años de diagnóstico de la enfermedad no predicen el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide. Únicamente se encontró que la resistencia a la insulina está asociada con un incremento en el índice de masa corporal y en los niveles séricos de glucosa.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide fue de un 28.1%
- No existe correlación entre resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y los años de diagnostico de la enfermedad, así como la actividad de la enfermedad medida por DAS28.
- En nuestro grupo de estudio la resistencia a la insulina se asocia a un mayor índice de masa corporal y aumento en los niveles séricos de glucosa.
- El estudio se ve limitado por el tamaño de la muestra, la cual es conveniente incrementarla y compararla con una población emparejada por variables como edad e índice de masa corporal para determinar el impacto de la artritis reumatoide sobre la prevalencia de la resistencia a la insulina.

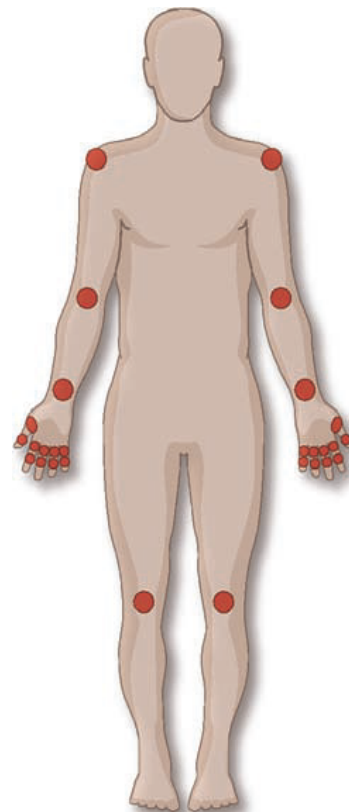
ANEXO 1

1. Cuestionario DAS28

* Metacarpofalángica (MCP)

* Interfalángica Proximal (IFP)

FORMA A	IZQUIERDA		DERECHA	
	Inflamada	Sensible	Inflamada	Sensible
Espalda				
Codo				
Muñeca				
MCP*	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
IFP*	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
Rodilla				
Subtotal				
TOTAL	Inflamadas		Sensibles	



*Escala Visual Análoga (EVA)

FORMA B	Puntaje Total
Inflamada (0-28)	
Sensible (0-28)	
VSG	
EVA* (0-100mm)	
DAS 28	

INTERPRETACION DAS28
< 2.6: REMISION
2.6 -3.2: BAJA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
3.2 – 5.1: MODERADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
>5.1: ELEVADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		
Folio: _____	Fecha: _____	Edad: _____
Sexo: _____	Escolaridad: _____	Estado civil: _____
Ocupación: _____	Años de Diagnostico: _____	
Tratamiento: _____		

* Metacarpofalanga (MCP)

* Interfalanga Proximal (IFP)

*Escala Visual Análoga (EVA)

FORMA A	IZQUIERDA		DERECHA	
	Inflamada	Sensible	Inflamada	Sensible
Espalda				
Codo				
Muñeca				
MCP*	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
IFP*	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
Rodilla				
Subtotal				
TOTAL	Inflamadas		Sensibles	

Variables	Resultados
Peso	
Talla	
IMC	
Presión arterial sistólica	
Presión arterial diastólica	
Triglicéridos	
Colesterol	
Glucosa de ayuno	
Insulina en ayuno	
HOMA	

FORMA B	Puntaje Total
Inflamada (0-28)	
Sensible (0-28)	
VSG	
EVA* (0-100mm)	
DAS 28	

INTERPRETACION DAS28
< 2.6: REMISION
2.6 -3.2: BAJA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
3.2 – 5.1: MODERADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
>5.1: ELEVADA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD



ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La que suscribe C....., de años de edad con Número de Expediente.....y con Diagnóstico de, manifiesto que he sido informada sobre los objetivos y potenciales beneficios que podría suponer el Proyecto de Investigación titulado “Resistencia a la Insulina en Pacientes con Artritis Reumatoide” que se lleva a cabo en el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos en la ciudad de Toluca en el período comprendido de Diciembre del 2011 a Marzo del 2012.

Con el fin de determinar la prevalencia de Resistencia a la Insulina en asociación con Artritis Reumatoide y tener un impacto positivo para el reconocimiento y tratamiento de factores de riesgo cardiovascular.

He sido también informada de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Así mismo es mi decisión y voluntad propia abandonar en cualquier momento dicha investigación sin que esto afecte mi relación con las prestaciones de salud y sin represalia alguna.

Tomando ello en consideración OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en el programa para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Toluca, Estado de México, a ____ de _____ de 201__

Nombre y Firma de paciente

Nombre y Firma de Testigo

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8: 673–5.
 - ² Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045–53.
 - ³ Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2765–75.
 - ⁴ Garcia Diaz Jde D, Lopez de Guzman A, Sivera Monzo L, Cuende Quintana E. Significado de la resistencia a la insulina en la enfermedad vascular asociada a la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2008;130:197–8.
 - ⁵ Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology.* 2008;294:E15–26.
 - ⁶ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–9.
 - ⁷ Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8: 673–5.
 - ⁸ Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4602–6.
 - ⁹ Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:595–603.
 - ¹⁰ Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–15.
 - ¹¹ De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582:97–105.
 - ¹² Sugita H, Fujimoto M, Yasukawa T, Shimizu N, Sugita M, Yasuhara S, et al. Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2005;280:14203–11.
 - ¹³ Kim HJ, Higashimori T, Park SY, Choi H, Dong J, Kim YJ, et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes.* 2004;53:1060–7.
 - ¹⁴ Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006;116:115–24.
 - ¹⁵ Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045–53.
 - ¹⁶ Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6: 772–83.
 - ¹⁷ RHO ET AL. Adipocytokines, Insulin Resistance, and Coronary Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1259–64.
 - ¹⁸ Pamuk ON, Unlu E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2447–52.
 - ¹⁹ Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.* 2002;4:R12.
 - ²⁰ I. Ferraz Amaro et al. Insulin resistance and rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):124–129
 - ²¹ Pagano G, Bruno A, Cavallo-Perin P, Cesco L, Imbimbo B. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects. Prednisone, deflazacort, and betamethasone. *Arch Intern Med.* 1989;149:1098–101.
 - ²² Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116S-125S
 - ²³ Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insuline tolerance tests with euglycaemic and hyperglycaemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;68:374-8
 - ²⁴ Ferraz-Amaro I, Diaz Gonzalez F, Gonzalez Juanatey C. Insulin Resistance and rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):124–129
 - ²⁵ Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes Mellitus And Insulin Resistance In Patients With Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Care & Research* 2011; 63(4): 512-521
 - ²⁶ Kern Pa., Ranganathan S, Li C., Wood L. Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:745-751.