



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**PREVALENCIA DE DISAUTONOMÍA EN PACIENTES CON  
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA  
(ESTUDIO PILOTO)**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
NEUROLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DR. SERGIO RAÚL CHANG MENÉNDEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. GUILLERMO SALVADOR GARCÍA RAMOS

ASESOR DE TESIS:  
DR. HORACIO SENTÍES MADRID

ASESOR DE TESIS:  
DR. SERGIO CÉSAR HERNÁNDEZ JIMÉNEZ



**INCMNSZ**

**MÉXICO, D.F.**

**MARZO 2010.**



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.

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez  
Jefe de la dirección de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

---

Dr. Guillermo Salvador García Ramos  
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Profesor Titular del Curso de Neurología  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

---

Dr. Horacio Senties Madrid  
Profesor de Neurología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

---

Dr. Sergio César Hernández Jiménez  
Profesor de Endocrinología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

## DEDICATORIA

A **Dios Padre y Jesucristo nuestro señor**. Bendito sea tu nombre y a ti toda la gloria por tu infinita misericordia y bendiciones

A **Karla**, por todo su amor, comprensión e increíble paciencia y tolerancia. Gracias por estar conmigo

A **Sofia**, por ser la bendición más grande que Dios pudo darme en la vida

A mi madre, **Ana**, como una muestra de mi agradecimiento a todo su esfuerzo

Al **Dr. Guillermo Salvador García Ramos** y **Sra. Josefina García Terrazas**. Jamás alcanzarían las palabras para poder expresarles mi más profunda gratitud, admiración y cariño. Los llevo siempre en mi corazón

A **Man-Hing, Oscar, José Daniel y Daniella**, gracias por estar siempre para apoyarme

A **Otto Menéndez Noack** por su confianza y palabras de aliento en cada momento

A **Lic. Lidia A. Gutiérrez Gutiérrez** por su amistad sincera e incondicional

## AGRADECIMIENTO

A mis maestros: **Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito, Dr. Luis Dávila Maldonado, Dra. María Teresa Reyes y Dr. Felipe Vega Boada** de todos y cada uno aprendí los valores fundamentales de ser neurólogo

En especial mi más sincero agradecimiento al **Dr. Guillermo Salvador García Ramos** por siempre mi admiración y lealtad, por sus enseñanzas en la neurología pero principalmente en la vida. Al **Dr. Horacio Senties Madrid**, siempre ejemplo de humildad como persona y excelencia académica. De fortaleza y lucha

A mis hermanos: **Donald, Werner y Rómulo** y tíos **Dora y Clara María**, por estar siempre pendiente de mí

A la familia Guzmán Larios: **Don Pedro, Doña Irma y Luis** por haber cuidado durante todo este tiempo a mis dos tesoros más preciados

A **Josefina F., Isael, Federico, Víctor, Lilia y Javier, Manuel, Vicente, Carlos y Vero, Humberto**. Pero muy especialmente a **Fernando**, ha sido un verdadero honor compartir este tiempo con ustedes. Gracias por su amistad

A el **Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez, Psic. Lydia López** y en especial **Dr. Sergio César Hernández Jiménez**, sin ellos jamás hubiera sido posible este trabajo

A **Marcela, Luz María, Conny, Josefina M. y Sandra** por su cariño

A la Dirección de Intercambio Académico, Secretaria de Relaciones Exteriores, México, en especial **Lic. Verónica de Jesús Méndez** y **Lic. Elizabeth Colín**, por su amabilidad, comprensión y paciencia

Al **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición SALVADOR ZUBIRÁN** por permitirme realizar mi entrenamiento en tan prestigiosa institución

A **México**, por abrirme las puertas y haberme hecho sentir como en casa estos tres años

A todos los pacientes que depositaron su confianza en mí

## INDICE

RESUMEN DEL PROYECTO.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
HIPÓTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	8
METODOLOGIA.....	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	17
CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
ANEXOS.....	20

## RESUMEN DEL PROYECTO

### PREVALENCIA DE DISAUTONOMIA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

La intolerancia a la glucosa (ITG) es un factor pronóstico de complicaciones vasculares en grandes y pequeños vasos, independientemente de la progresión del paciente a diabetes.

Se ha asociado a complicaciones microvasculares de diabetes, incluyendo neuropatía, retinopatía y nefropatía.

**Objetivos:** Investigar la prevalencia de neuropatía en pacientes con intolerancia a carbohidratos. Identificar los elementos del síndrome metabólico (peso corporal, lípidos, etc.) y su influencia como factores de riesgo independiente en aparición de neuropatía.

**Material y método.** Se realizó un estudio piloto de pacientes elegidos al azar consecutivos a quienes se les realizó curva de tolerancia a la glucosa oral de 2 hrs. para identificar a aquellos con intolerancia a la glucosa y sujetos control. Se estudiaron un total de 20 personas (10 hombres y 10 mujeres) a quienes se sometió a evaluación clínica general y neurológica, evaluación de calidad de vida (SF-36), parámetros de laboratorio (curva de tolerancia a la glucosa de 2 horas y perfil de lípidos) así como estudios de neurofisiología (estudios de neuroconducción de cuatro extremidades, respuesta simpática de la piel de cuatro extremidades y variabilidad de la frecuencia cardíaca al reposo, respiración controlada y cambio de posición). Se obtuvo consentimiento informado.

**Resultado:** Cuarenta por ciento de los sujetos tenían peso normal, 50% presentaron sobrepeso, 5% obesidad y 5% obesidad extrema. La mayoría de los pacientes presentaban una circunferencia abdominal mayor de 90 cm; 25% tienen alteración en los niveles de triglicéridos y 30% en los niveles de colesterol total. Se encontró relación de alteraciones neurológicas clínicas y por estudios neurofisiológicos con mayor edad ( $47\pm 11$  vs  $35.6\pm 10.7$ ,  $p=0.038$ ), niveles de colesterol total ( $202.8\pm 39$  vs.  $165.5\pm 34.4$ ,  $p=0.035$ ), mayor circunferencia abdominal ( $104.3\pm 19.1$  vs  $87.6\pm 10.7$ ,  $p=0.021$ ), glucemia basal ( $95.8\pm 12$  vs.  $85.4\pm 5.4$ ,  $p=0.013$ ) y glucemia postcarga de glucosa oral a los 30 minutos ( $146.8\pm 15$  vs  $125.2\pm 20$ ,  $p=0.027$ ).

**Conclusión:** Se encontró relación de alteraciones neurológicas periféricas y autonómicas tempranas a mayor edad, circunferencia abdominal y glucemia basal y postcarga.

## MARCO TEÓRICO:

### Antecedentes

La intolerancia a la glucosa (ITG) es un marcador del estado de resistencia a la insulina y se ha constituido como un factor pronóstico de complicaciones en vasos de pequeño y gran calibre, independientemente de la progresión del paciente a diabetes. Los pacientes con ITG tienen un aumento significativo de morbimortalidad por infarto miocárdico, enfermedad vascular cerebral y enfermedad oclusiva de grandes vasos<sup>1,2</sup>. En forma comparativa se ha reportado que la ITG tiene mayor valor pronóstico de morbilidad cardiovascular que la glucosa de ayuno alterada<sup>3</sup> y está independientemente asociada a complicaciones microvasculares de diabetes, incluyendo retinopatía, nefropatía y polineuropatía.

### Neuropatía

La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la enfermedad, con una prevalencia mayor al 50% en individuos con diabetes mellitus tipo 2. Incluso al momento del diagnóstico, hasta un 18% de los pacientes tienen anomalías en estudios electrofisiológicos<sup>4</sup>. Este hecho sugiere que el daño se encuentra presente en etapas tempranas de la enfermedad, incluso cuando las cifras de glucosa no han alcanzado niveles suficientes para establecer el diagnóstico de diabetes. Este concepto ha sido respaldado por algunos estudios en los cuales sujetos con neuropatía considerada inicialmente como idiopática han sido sometidos a curvas de tolerancia oral a la glucosa, demostrándose la presencia de ITG en un 30 a 50% de los mismos y hasta un 20% de diabetes en el mismo grupo de individuos<sup>5,6</sup>. En estos trabajos se realizó una valoración de la intensidad de la sintomatología y del tipo de afección de acuerdo a estudios electrofisiológicos lo que permitió observar que en general los pacientes con ITG tuvieron molestias menos graves y mayor afección de fibras pequeñas que los pacientes con diabetes, en los cuales fue más común encontrar afección de fibras nerviosas largas y sintomatología de mayor intensidad. Utilizando un enfoque distinto se realizó un estudio<sup>7</sup> que incluía examen físico, historia clínica dirigida y medidas de umbral vibratorio, encontrándose neuropatía en el 26% de 279 pacientes con diabetes y en el 11,2% de 89 pacientes con ITG, en contraste con 3,9% de 577 controles normoglucémicos pareados por edad. La neuropatía de la ITG es similar a la neuropatía diabética, presentándose frecuentemente como una polineuropatía simétrica distal, 81% de pacientes manifiestan síntomas sensoriales y hasta 92% de individuos reportan dolor como síntoma predominante<sup>5</sup>. En forma similar se puede manifestar la neuropatía autónoma; hay reportes de disfunción eréctil hasta en un 40% de los individuos con ITG<sup>8</sup> y otras alteraciones vegetativas como disautonomía predominantemente vagal, alteraciones en la FC después del ejercicio, alteraciones en el intervalo RR a la inspiración profunda y reducción en el índice inspiración/expiration (todos indicadores de disautonomía vagal) en una mayor proporción de pacientes con ITG, en comparación con controles pareados por edad<sup>9</sup>. Todo lo anterior, sugiere afección de fibras nerviosas pequeñas sin mielina, mismas que conducen dolor, temperatura e impulsos autónomos<sup>10</sup>.

Una gran cantidad de estudios han demostrado ampliamente el compromiso del sistema nervioso periférico y autónomo en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. Sin embargo estudios recientes presentan una hipótesis muy interesante acerca de la fisiopatología en esta relación, sugiriendo que la afección del sistema nervioso autónomo en pacientes con intolerancia a la glucosa pudiera ser más bien una causa y no una consecuencia.



La incidencia del síndrome metabólico, la epidemia más tratable en los países industrializados, aumenta rápidamente. Existen datos que apoyan el concepto que otros elementos del síndrome metabólico independientes de la glucosa, pueden condicionar alteraciones microvasculares en pacientes diabéticos. En observaciones clínicas y modelos animales se ha reportado que la hipertensión arterial sistémica y la hiperlipidemia han sido asociadas al desarrollo de estas complicaciones; existe evidencia de mejoría de parámetros electrofisiológicos, en la función endotelial y la reducción del estrés oxidativo con el tratamiento hipolipemiente

### **Instrumentos de evaluación de la neuropatía**

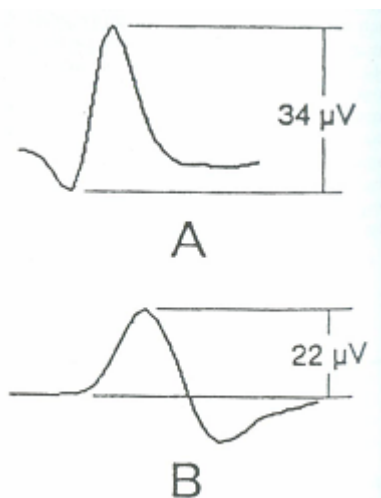
Se dispone de estudios de gabinete, de fácil acceso, prácticos y con alta sensibilidad y especificidad en el apoyo al diagnóstico tanto de afecciones del sistema nerviosos periférico como el sistema nervioso autónomo.

En los estudios de potencial de acción nerviosa se evalúan los axones al estimular un nervio y registrar del mismo en un sitio diferente. Pueden evaluarse nervios motores, sensitivos o mixtos. Los potenciales de acción nerviosa representan la sumatoria de los potenciales de acción de fibras individuales.

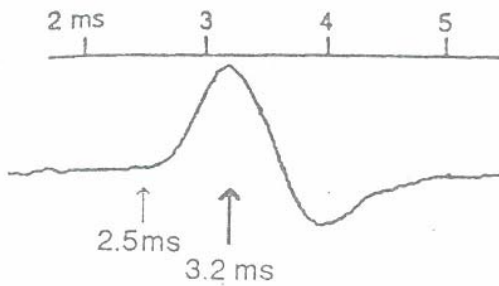
La superficie de estimulación es rutinariamente por conveniencia en lugares donde los nervios a estudiar no se encuentran en situación profunda en el tejido suprayacente. Cuando se requiere el registro de nervios localizados en situación profunda se requiere el uso de electrodos de aguja. Asimismo deben colocarse electrodos de registro distales al lugar de estimulación.

Al obtener estudios de neuroconducción se registran los siguientes parámetros: amplitud, latencia y velocidad de conducción.

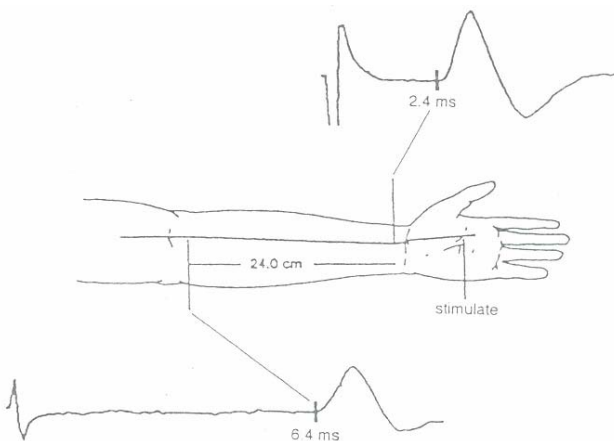
**AMPLITUD:** esta es la medición que se hace desde el inicio de la onda positiva (si está presente) hasta su pico negativo. Si no hay presencia de onda positiva la medición se hace desde la línea basal hasta el pico negativo. (Véase gráfica no.1)<sup>13</sup> La amplitud del potencial registrado es la medición del número de axones capaces de conducir un potencial de acción desde un sitio estimulado hasta el sitio de registro. Otros factores, como lo es la resistencia de la piel y la distancia del electrodo de registro al nervio también se ven reflejados en la amplitud. Se expresa en  $\mu\text{V}$  (microvoltios) <sup>13</sup>



**LATENCIA:** es el tiempo que transcurre entre la estimulación de las fibras del nervio y el inicio del potencial registrado en el electrodo de registro. Su medición va del artefacto que representa el estímulo al punto en el que se registra el potencial. Se expresa en ms (milisegundos)<sup>13</sup>



**VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN:** El antebrazo u otros más proximales conductores –siempre acompañado por una amplia variedad en los valores de distancia entre los sujetos- debe expresarse como velocidad de conducción debido a que la conducción distal está caracterizada por la latencia distal o velocidad de conducción distal (ambas) y por que el segmento distal se afecta el estrechamiento axonal distal normal, así como sitios de compresión, la velocidad de conducción proximal se expresa mejor en términos de conducción entre los sitios de estimulación proximal y distal en vez de simplemente conducción entre la estimulación proximal y los lugares de registro.<sup>13</sup>



Los estudios de neuroconducción se realizan tanto en miembros superiores como inferiores. Consisten en aplicar un estímulo eléctrico molesto o incluso levemente doloroso en lugares específicos en brazos y piernas para estudiar la conducción e integridad de los nervios tanto motores, sensitivos y/o mixtos. No ocasiona ningún daño momentáneo ni permanente a la salud.

Por su accesibilidad y su valiosa información rutinariamente se exploran en miembros superiores los nervios mediano (sensitivo/motor), cubital (sensitivo/motor) y en los miembros inferiores los nervios peroneo (motor), tibial (sensitivo/motor) y sural (sensitivo).

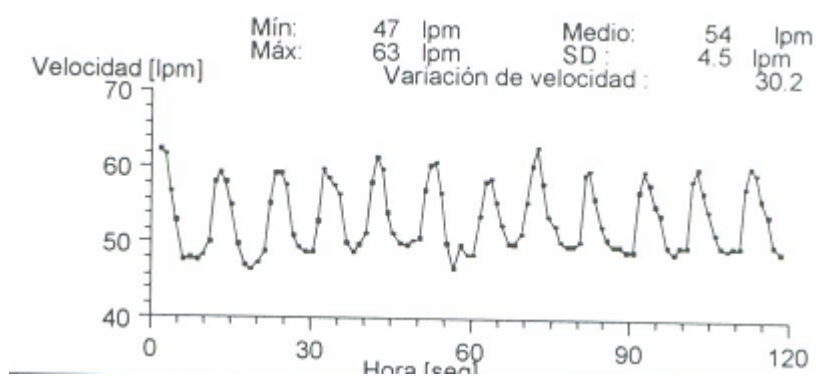
Así también la valoración de la función autonómica cardiovascular es fundamental en la investigación clínica de la función autonómica. La evaluación autonómica ha jugado un importante rol en evidenciar el rol del sistema nervioso autónomo en diversas condiciones como arritmias cardíacas, muerte súbita inexplicable, trastornos del sueño, hipertensión y obesidad.

Debido a que la localización cardiovascular del sistema nervioso autónomo es inaccesible a estudios fisiológicos simples se han desarrollado estudios clínicos de función autonómica cardiovascular.

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA CON RESPIRACIÓN PROFUNDA:** la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respiración es el índice más ampliamente utilizado para valorar la función cardíaca parasimpática. La variabilidad latido a latido de la frecuencia cardíaca es predominantemente mediada por el nervio vago.

La amplitud de la variación latido a latido con la respiración medida más comúnmente utilizada sin embargo varias medidas también son utilizadas, incluyendo la desviación estándar del intervalo R-R, la relación espiración-inspiración (E:I ratio) y la media circular resultante. Esta prueba usualmente se realiza en posición supina donde el tono vagal es registrable sin embargo algunos autores proponen la posición sentado. Típicamente el test es realizado en 6 ciclos respiratorios, la media de los 5 más largos de 8 ciclos respiratorios o 3 ciclos.

Hay una relación ya establecida entre la edad y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Estudios han demostrado un descenso en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de 3 a 5 latidos por minuto por década en sujetos control.<sup>14</sup>



**RESPUESTA DEL CORAZÓN A LA MANIOBRA DE VALSALVA:** la maniobra de valsalva provee una medición de la función simpática, vagal y del baroreceptor. El arco baro-reflejo consiste en vías simpáticas y parasimpáticas. La maniobra típicamente realizada al soplar a través de una boquilla conectada a un manómetro de mercurio durante 10-20 segundos. La columna de mercurio se mantiene a 40 mm. Una presión espiratoria de 40mmHg es una respuesta óptima, niveles más bajos no proveen un adecuado estímulo mientras que niveles más altos resultan en poca reproducción.

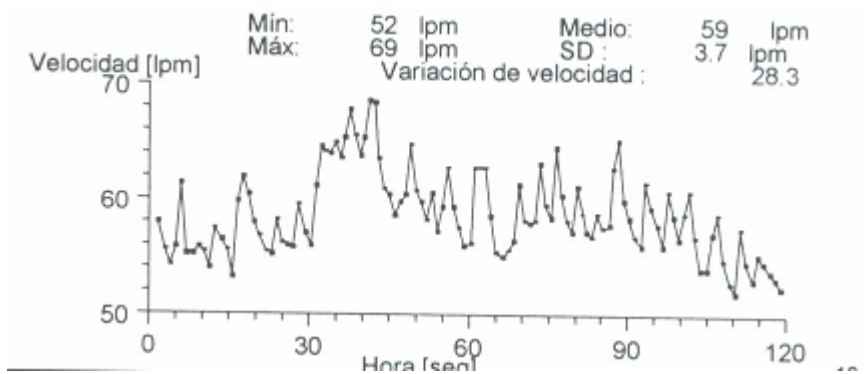
La respuesta hemodinámica al súbito y transitorio incremento a la presión intra-torácica e intra-abdominal es normal en sujetos y se divide en cuatro fases: I aumento transitorio de la presión arterial y una caída de la frecuencia cardíaca predominantemente debido a la compresión de la aorta y la expulsión de la sangre a la circulación periférica; II consiste en caída de la presión arterial tempranamente en la fase II seguida de una recuperación de ésta en la etapa final de la fase II. Esto se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca. III existe una caída en la presión arterial y aumento en la frecuencia cardíaca que ocurre con la terminación de la espiración debido a la liberación de la presión espiratoria. IV aumento de la presión sanguínea por encima del valor de la línea basal debido a vasoconstricción residual y retorno venoso normal.<sup>14</sup>

RESPUESTA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA AL CAMBIO POSTURAL: la respuesta hemodinámica al ponerse de pie provee las bases fisiológicas para las pruebas de medición de la función autonómica.

Al moverse de la posición supino a estés de pié resulta en la movilización de 300-800 cm<sup>3</sup> de sangre desde el compartimiento central intravascular a regiones dependientes en las piernas, cadera, pelvis y circulación esplácnica. Este estrés ortostático evoca una secuencia de respuestas compensatorias cardiovasculares para mantener la homeostasis.

El sistema nervioso simpático, parasimpático y baroreflejo juegan un rol en esta respuesta homeostática.

14



El segundo procedimiento consiste en medir la variación de la frecuencia cardíaca a los cambios de posición (sentado a de pié) y a la respiración controlada así como la respuesta de la piel ante un estímulo leve, esto no ocasiona ningún daño a la salud.

## **DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Dada la alta prevalencia del síndrome metabólico en nuestro país, es necesario realizar acciones de prevención y detección de complicaciones neurológicas que condiciona la enfermedad, aún en sus etapas iniciales.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis Nula:**

No existe mayor prevalencia de neuropatía periférica distal y autonómica en pacientes con intolerancia a la glucosa en comparación con controles sanos.

### **Hipótesis Alterna:**

Existe mayor prevalencia de neuropatía periférica distal y autonómica en pacientes con intolerancia a la glucosa en comparación con controles sanos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

1. Investigar la prevalencia de neuropatía periférica distal y autonómica en pacientes con intolerancia a carbohidratos.

### **Objetivo específico:**

1. Identificar otros elementos del síndrome metabólico y su influencia como factores de riesgo independiente en aparición de neuropatía periférica distal y autonómica.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO. Descripción de la maniobra o intervención**

Se seleccionaron a todos los pacientes consecutivos a quienes se les realizó curva de tolerancia a la glucosa oral. Se obtuvieron parámetros de laboratorio y se les invitó a participar en el estudio, obteniéndose el consentimiento informado. A cada paciente incluido se le recabaron datos de su historia clínica, se investigaron síntomas de neuropatía distal y disautonomía, se realizaron pruebas clínicas de neuroconducción y función autonómica (variabilidad de frecuencia cardíaca al reposo, cambio de posición y respiración controlada y respuesta simpática de la piel).

Se realizaron estudios de neuroconducción de las cuatro extremidades así como pruebas autonómicas en el laboratorio de neurofisiología del INCMNSZ:

En esta fase el primer procedimiento consiste en aplicar un estímulo eléctrico en lugares específicos de brazos y piernas para estudiar la conducción e integridad de los nervios y no ocasiona ningún daño momentáneo ni permanente a la salud.

El segundo procedimiento consiste en medir la variación de la frecuencia cardíaca a los cambios de posición (sentado a parado) y a la respiración controlada así como la respuesta de la piel ante un estímulo eléctrico leve esto tampoco ocasiona ningún daño a la salud.

Se identificaron a los controles como aquellos que cuenten con una curva con valor de glucemia <140 mg/dl a las 2 horas.

- **Evaluaciones:**

- Historia clínica
- Incluyendo historia familiar de diabetes, síndrome metabólico y complicaciones vasculares; tabaquismo [evaluado por índice tabáquico], ingesta de alcohol, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial, presencia de acantosis nigricans o acrocordones, co-morbilidades, tiempo de ejercicio a la semana)

- **Evaluación de calidad de vida**

- SF36

- **Síntomas de disautonomía**

- Alteraciones cardiovasculares: hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio
- Alteraciones gastrointestinales: diarrea, constipación, reflujo gastroesofágico, gastroparesia
- Alteraciones genitourinarias: disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, cistopatía
- Alteraciones neurovasculares: intolerancia al calor, piel seca, disgeusia.

- **Neuropatía distal:** Se interrogaron intencionadamente alteraciones sensitivas (disestesias o parestesias), presencia de dolor de tipo neuropático



– **Examen físico:**

- Peso, talla, IMC, TA
  - Examen neurológico específico para neuropatía diabética
- Se evaluará propiocepción, fuerza muscular, sensibilidad táctil y térmica, examen con monofilamento y diapason de 128 Hz colocado en sitios estratégicos (maléolos, uniones interfalángicas, etc.) y reflejos.

Se realizaron estudios de neuroconducción de las cuatro extremidades así como pruebas autonómicas en el laboratorio de neurofisiología del INCMNSZ:

• **Exámenes de laboratorio:**

- CTGO 2 horas con determinaciones de insulina
- Perfil de lípidos

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Asumiendo una prevalencia esperada de 15% de cualquiera de las complicaciones microvasculares, con una prevalencia en controles de 4% y límite de detección de diferencias del 5% y un error alfa del 5% y poder del 90% se calcula una muestra por grupo de 116 pacientes. En este primer reporte se muestran datos de los primeros 20 pacientes control.

### **Mecanismo de asignación del tratamiento, Grupos de tratamiento**

Se trata de un estudio de prevalencia, por lo que no se realizó asignación aleatoria de tratamiento, cada medida terapéutica será individualizada según las alteraciones encontradas.

### **Duración del seguimiento individual**

Estudio transversal.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **Inclusión controles:**

1. Hombre o mujer de 16 a 65 años
2. Que firme consentimiento informado para participar en el estudio
3. Que cuente con curva de tolerancia a la glucosa de 2 horas, perfil de lípidos y mediciones neurológicas clínicas y de gabinete.
4. Se considera en grupo control a los sujetos con glucemia postcarga oral de 75 gr. de glucosa oral a las dos horas <140 mg/dl y sujeto con intolerancia a la glucosa con una glucemia postcarga de 75 gr. de glucosa oral a las dos horas de 140 a 200 mg/dl

### **Exclusión**

1. Pacientes con diabetes o dislipidemias primarias
2. Pacientes con otras enfermedades condicionantes de retinopatía, nefropatía o neuropatía.
3. Pacientes con hipotensión, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal.

**Eliminación**

Que no completaron la evaluación (examen físico y pruebas de función autonómica).

**Variables a medir principal y secundarias**

Las variables principales son intolerancia a carbohidratos y la presencia de neuropatía.

Las variables secundarias incluyeron índice de masa corporal, tensión arterial, concentraciones en suero de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos.

**Frecuencia de las mediciones**

Todas las mediciones se realizaron una sola vez.

**Criterios de éxito y falla**

Como el principal objetivo es la descripción de neuropatía en esta población, no se establecen criterios de éxito o falla.

**Análisis estadístico**

Por medio del sistema SPSS versión 16 se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó prueba de T para comparación de promedios de muestras independientes según desenlace (presencia de neuropatía)

## RESULTADOS:

Ingresaron al estudio (previa firma de consentimiento informado) 20 sujetos (10 de sexo masculino y 10 de sexo femenino) elegidos al azar.

Las características demográficas se resumen en la tabla No.1

**Tabla No. 1 Características demográficas de los sujetos del estudio**

	<b>N</b>	<b>Promedio ±D.E.</b>	<b>Rango</b>
Índice tabáquico (paquetes/año)	20	0.76± 2.7	0 -8
Edad (años)	20	39.2 ± 12	24 - 63
Peso (kg)	20	75.5 ± 16.2	48 -115
Talla (m)	20	1.67± 0.07	1.59 - 1.83
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	20	26.6 ± 4.7	18.75 - 39
Circunferencia abdominal (cm)	20	92.6 ± 15.4	72 - 130
TAS (mmHg)	20	119 ± 13	100 - 140
TAD (mmHg)	20	78 ± 7	70 - 90
Glucemia basal (mg/dl)	20	88.5 ± 9	79-110
Glucemia 30' postcarga (mg/dl)	20	131.7 ± 21	95-169
Glucemia 60' postcarga (mg/dl)	20	121.9 ± 37.2	65-190
Glucemia 90' postcarga (mg/dl)	20	112.0 ± 39.6	66-214
Glucemia 120' postcarga (mg/dl)	20	99.3 ± 28.3	66-187
Triglicéridos (mg/dl)	20	134.7 ± 80.1	38-352
Colesterol total (mg/dl)	20	184.2 ± 40.5	124 - 258
HDL (mg/dl)	20	44.3 ± 15.4	21-77
LDL (mg/dl)	18	113.2 ± 28.4	74-155

Según el índice de masa corporal, 50% (10 pacientes) tuvieron sobrepeso, 5% (1 paciente) obesidad y 5% (1 paciente) presentó obesidad extrema. El resto de las personas estudiadas 40% (8 pacientes) se encontraron con peso dentro de rangos normales.

La definición clínica de síndrome metabólico que se usa comúnmente para medir las variables en los pacientes en los que se documenta resistencia a la insulina suficiente para presentar riesgo cardiovascular elevado varía según los estudios especialmente en la medición de la circunferencia abdominal. La organización mundial de la salud (OMS) (relación cintura cadera hombres >0.9, mujeres >0.85), el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (hombres >102 cm, mujeres >88 cm) y la International Diabetes Federation (hombres 94 cm, mujeres >80 cm) tienen ligeras variaciones, sin embargo todos identifican población en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina así como factores que son modificables. 15 En términos generales se acepta una circunferencia abdominal en los hombres de 90 cm y en las mujeres de 80 cm, sin embargo en nuestro grupo de estudio este parámetro está ligeramente alterado, encontrando en el grupo de estudio una circunferencia abdominal de 92.6±15 cm.

Documentamos dos pacientes que cumplen con el criterio para ser diagnosticados como intolerantes a la glucosa, ya que sus niveles de glucosa al realizarles la curva de tolerancia de dos horas. De estos dos pacientes solo uno presentaba alteraciones electrofisiológicas de afección a sistema nervioso periférico y autonómico; 25% (5 pacientes) presentaron niveles de triglicéridos por arriba de 150 mg/dl y 30% (6 pacientes) niveles de colesterol total por arriba de 200 mg/dl.

El tabaquismo fue un factor presente pero poco importante, encontramos solo dos pacientes con índice tabáquico en el rango de 0.5 a 10 paquetes año.

**Tabla No.2 Presencia de neuropatía clínica**

	<b>Con síntomas</b>	<b>Sin síntomas</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	<b>46.2 ± 11.9</b>	<b>32.1 ± 7.1</b>	<b>0.005</b>
Peso	76.6 ± 12.1	74.4 ± 20.6	0.771
Talla	1.65 ± 0.1	1.69 ± 0.1	0.129
IMC	28.1 ± 4.3	25.2 ± 4.8	0.178
Circunferencia abdominal	94 ± 15	91.2 ± 9.4	0.696
Glucemia basal	91.2 ± 9.4	85.8 ± 8.1	0.187
Glucemia 30'	134.8 ± 21.1	128.6 ± 20.8	0.517
Glucemia 60'	133.9 ± 37.5	109.9 ± 34.5	0.154
Glucemia 90'	122.3 ± 46.2	101.7 ± 30.7	0.256
Glucemia 120'	108.6 ± 32.8	89.9 ± 20.6	0.145
Triglicéridos	167.6 ± 94.8	101.8 ± 46.3	0.064
<b>Colesterol</b>	<b>202.8 ± 38.7</b>	<b>165.5 ± 34.4</b>	<b>0.035</b>
HDL	48.2 ± 15.4	40.3 ± 15.3	0.264
LDL	123.6 ± 31.3	104.8 ± 24.2	0.169

Se encontró relación estadísticamente significativa de la edad con el desarrollo de datos clínicos compatibles con neuropatía. La edad promedio de las personas que manifestaron datos compatibles con neuropatía fue de 46±12 años, en comparación con la edad de los que no presentaron síntomas (32±7 años) p=0.005. También los sujetos con mayores niveles de colesterol total tuvieron sintomatología neuropática (202±38 vs. 165±34 mg/dl).

En el resto de las variables estudiadas no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos que manifestaban síntomas neuropáticos con aquellos sujetos asintomáticos.

**Tabla No.3 Alteraciones electrofisiológicas**

	<b>Con alteraciones electrofisiológicas</b>	<b>Sin alteraciones electrofisiológicas</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	<b>47.5 ± 11.4</b>	<b>35.6 ± 10.7</b>	<b>0.038</b>
Peso	86.8 ± 19.5	70.6 ± 12.5	0.37
Talla	1.67 ± 0.7	1.67 ± 0.8	0.88
IMC	30.4 ± 5.2	25.0 ± 3.5	0.015
<b>Circunferencia abdominal</b>	<b>104.3 ± 19.1</b>	<b>87.6 ± 10.7</b>	<b>0.021</b>
<b>Glucemia basal</b>	<b>95.8 ± 11.7</b>	<b>85.4 ± 5.4</b>	<b>0.013</b>
<b>Glucemia 30'</b>	<b>146.8 ± 14.9</b>	<b>125.2 ± 19.7</b>	<b>0.027</b>
Glucemia 60'	133.3 ± 30.7	117.7 ± 39.6	0.383
Glucemia 90'	123.3 ± 38.5	107.1 ± 40.5	0.417
Glucemia 120'	113.3 ± 36.6	93.2 ± 23.1	0.151
Triglicéridos	140.5 ± 84.9	132.2 ± 81.1	0.839
Colesterol	190.2 ± 51.2	181.6 ± 36.9	0.675
HDL	43.7 ± 17.8	44.5 ± 15.1	0.916
LDL	114.6 ± 31.6	112.6 ± 28.4	0.899

Se realizaron pruebas de conducción nerviosa de cuatro extremidades, así como respuesta simpática de la piel en las cuatro extremidades y variabilidad de la frecuencia cardíaca al reposo, respiración controlada y bipedestación. Se encontró alteración de las pruebas neurofisiológicas relacionado con el aumento de la circunferencia abdominal en promedio 104±19 cm comparado con aquellas personas con estudios normales cuya circunferencia abdominal estuvo en promedio en 87.6 ±10.7 cm

Si bien los valores de glucemia durante la curva de tolerancia oral a la glucosa en promedio se encontró dentro de rangos normales, se descubrió que el promedio de los niveles basales de glucosa y 30 min. después de la toma de 75 gr. de glucosa se relacionaron con estudios neurofisiológicos anormales.

La edad nuevamente se encuentra presente como un factor no modificable que también tuvo relación con la anormalidad de los estudios neurofisiológicos 47±11.4 años comparado con estudios normales 35±10.7 años). El resto de las variables estudiadas no presentaron ninguna diferencia significativa en la anormalidad o no de los estudios neurofisiológicos.

## DISCUSIÓN.

En el presente estudio se encontró que el 50% de las personas padece de sobrepeso, 5% obesidad y 5% obesidad mórbida. El 40% se encuentra un IMC dentro de límites normales. En el 60% de los participantes su IMC se encuentra por arriba de valor normal. Aún cuando varía discretamente los valores de los parámetros que definen el síndrome metabólico, en términos generales podemos afirmar que un gran porcentaje de los pacientes tienen una circunferencia abdominal por arriba de 90 cm.

Se encontraron dos pacientes que reunían los criterios de laboratorio para ser diagnosticados intolerantes a glucosa, sin embargo solo uno de ellos presentaba alteraciones electrofisiológicas.

El aumento en la ingesta calórica, aumento en la ingesta de carbohidratos refinados y disminución en la actividad física ha llevado a un aumento en la incidencia de obesidad abdominal y una epidemia de resistencia a la insulina. La obesidad abdominal se ha triplicado en los estados unidos en las últimas cuatro décadas. Un cuarto de la población en estados unidos padece de síndrome metabólico. Dicho síndrome es un factor de riesgo múltiple para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. 15

Los efectos a largo plazo pueden presentarse tanto a nivel de sistema nervioso periférico siendo la neuropatía periférica diabética la afección más frecuente con una prevalencia estimada en 50%.

También se ve involucrado el sistema nervioso autónomo siendo de fácil determinación los niveles de tensión arterial en decúbito y un minuto después de la bipedestación en busca de hipotensión ortostática.

Algunas otras alteraciones autonómicas son las anormalidades pupilares, función sudomotora, anormalidades cardiovasculares, gastrointestinales, impotencia sexual.16

Las afecciones del sistema nervioso periférico son comúnmente encontradas durante la exploración física en pacientes ancianos. De hecho pérdida de la sensación vibratoria y reflejo Aquileo son tan comunes que frecuentemente se enlistan en literatura geriátrica. La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes por arriba de los 65 años de edad. 17

Llama la atención que en nuestro estudio siendo el promedio de edad 39 años, encontramos que hay una diferencia estadísticamente significativa de presentar datos tanto clínicos como con estudios de gabinete de afección neuropática. Sugiriendo que a más edad hay más oportunidad de presentar tales alteraciones.

Algunas otras variables encontradas y relacionadas con síntomas de neuropatía y estudios neurofisiológicos que lo corroboran son el diámetro de la circunferencia abdominal y el nivel en sangre de colesterol total. El primero se enlista dentro de los factores a considerar para el diagnóstico de síndrome metabólico, no así el segundo que bien podría ser un nuevo factor a tomar en cuenta para su vigilancia y tratamiento.

Se encontró que aún con valores normales en la curva de tolerancia oral a la glucosa en sus mediciones basal y a los 30 minutos se encontraron alteraciones electrofisiológicas. Esto podría explicarse por el hecho de que al momento del diagnóstico, hasta un 18% de los pacientes tienen anomalías en estudios electrofisiológicos<sup>4</sup>. Este hecho sugiere, que el daño se encuentra presente en etapas tempranas de la enfermedad, incluso cuando las cifras de glucosa no han alcanzado niveles suficientes para establecer el diagnóstico

## **CONCLUSIONES.**

1. Al estudiar sujetos controles aparentemente sanos se encontró que hay factores de riesgo para desarrollo de alteraciones autonómicas tanto al considerar mayor edad y mayor cantidad de colesterol total, peso y grasa visceral
2. Deberá complementarse con estudio más de casos documentados con intolerancia a la glucosa para poder comparar los resultados de ambos grupos.



## CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:823–829, 2000
2. The DECODE Study: Group for the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397–405, 2001
3. Tominaga M, Eguchi H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920–924, 1999
4. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 21:72–80, 1998
5. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 24:1448–1453, 2001
6. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 60:108–111, 2003
7. Franklin GM, Kahn LB, Bender J, Marshall JA, Hamman RF: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131:633–643, 1990
8. Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes (Suppl. 2):S54–S57*, 1997
9. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B: Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population –based study. *Diabetes* 51:803-807, 2002
10. Smith AG, Tripp C, Singleton JR: Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 57:1701–1704, 2001
11. Felix Kreier, Ajda Yilmaz, Andries Kalsbeek, Johannes A. Romijn, Hans P. Sauerwein, Eric Fliers, Ruud M. Buijs: Hypothesis: Shifting the Equilibrium From Activity to Food Leads to Autonomic Unbalance and the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 52(11):2652-2656, 2003
12. Mercedes R. Carnethon, PhD; Sherita H. Golden, MD; Aaron R. Folsom, MD; William Haskell, PhD; Duanping liao, MD, PhD: Prospective Investigation of Autonomic Nervous System Function and the Development of Type 2 Diabetes. *Circulation* 2003;107:2190-2195
13. Jasper R. Daube, MD Clinical Neurophysiology. F.A. DAVIS COMPANY Philadelphia p. 147-156
14. Freeman Roy Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology* 117 (2006) 716-730
15. Blaha Michael J., MD, MPH; Bansal Sandeep, MD, MPH; Rouf Rosanne, MD; Golden Sherita H., MD, MHS; Blumenthal Roger S., MD; and Defilippis Andrew P., MD, MSc . A

Practical "ABCDE" Approach to the Metabolic Syndrome Mayo Clin Proc August 2008;83(8):932-943

16. Aminoff Michael J. Neurology and General Medicine. Fourth Edition p. 383-403
17. Mold James W. MD, MPH, Vesely Sara K. PhD, Keyl Barbara A. RN, Schenk Joan B. RN, and Roberts Michelle, BA The Prevalence, Predictors, and Consequences of peripheral Sensory neuropathy in older patients
18. Yamagishi S; Matsui T; Nakamura K. Atorvastatin and Diabetic Vascular Complications. Current Pharmaceutical Design, Volume 12, Number 12, April 2006 , pp. 1549-1554(6)
19. Fried LF, Forrest KY, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard TJ. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. J Diabetes Complications. 2001;15:113-9

## **ANEXOS.**

### **Anexo 1**

#### **FORMA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Prevalencia de disautonomía en pacientes con intolerancia a la glucosa.

**MÉDICOS DEL ESTUDIO:** **Dr. Sergio Raúl Chang Menéndez**  
**Dr. Horacio Senties Madrid**  
**Dr. Sergio Hernández Jiménez**  
**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S.Z.**

Por favor pídale al médico del estudio o a un miembro del personal del estudio que le expliquen cualquier palabra y/o información contenida en este documento que no entienda claramente. Puede llevarse una copia sin firmar de esta forma de consentimiento para estudiarla o comentarla con sus familiares o amigos antes de tomar una decisión. Su decisión es totalmente voluntaria.

#### **1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO**

El propósito de este estudio es determinar la prevalencia de alteraciones en la sensibilidad nerviosa periférica que usualmente están presentes en pacientes con diabetes mellitus. En este estudio se investigará si en personas como usted, que tienen la glucosa en sangre elevada sin llegar aún a niveles diagnósticos de diabetes, se encuentran estas alteraciones. También se evaluará la influencia de los niveles de grasas en sangre (triglicéridos y colesterol) en la generación de estas alteraciones.

##### **1.1 EXPLICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS A SEGUIR**

###### **A. NÚMERO DE SUJETOS QUE SE ESPERA QUE PARTICIPEN**

Si usted califica para el estudio y está de acuerdo en participar, será uno de aproximadamente 48 sujetos que participarán en este estudio, seleccionados entre los pacientes que se hayan sometido a una curva de tolerancia a la glucosa oral en nuestro Instituto, que no tengan diagnóstico de diabetes.

###### **B. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y DURACIÓN**

En este estudio se evaluarán las complicaciones en el sistema nervioso autónomo asociadas a la intolerancia a la glucosa en una serie de visitas programadas para exploración médica general y neurológica así como estudios de laboratorio y gabinete, con los médicos encargados de este estudio y con un especialista en pruebas neurológicas.

Las pruebas a realizar serán las siguientes:

- 1.- Exploración física general y neurológica por parte de un médico del grupo de investigadores del presente proyecto.
- 2.- Se le realizará una entrevista de acuerdo al cuestionario SF36 el cual está estandarizado para población mexicana y trata acerca de su calidad de vida.
- 3.- Realización de curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO), la que consiste en tomar una muestra de sangre basal y se le dará a beber una carga de glucosa de 75 gr y posteriormente se tomarán muestras de sangre cada 30 minutos durante dos horas.

Se realizará también medición de perfil de lípidos.

4.- Las pruebas de gabinete consiste en lo siguiente:

Realizar velocidades de conducción nerviosa (VCN) de las cuatro extremidades así como pruebas autonómicas en el laboratorio de neurofisiología del INCMNSZ:

En esta fase el primer procedimiento consiste en aplicar un estímulo eléctrico molesto o incluso levemente doloroso en lugares específicos de brazos y piernas para estudiar la conducción e integridad de sus nervios y no ocasiona ningún daño momentáneo ni permanente a su salud.

El segundo procedimiento consiste en medir la variación de su frecuencia cardíaca a los cambios de posición (sentado a parado) y a la respiración controlada así como la respuesta de su piel ante un estímulo eléctrico leve esto tampoco ocasiona ningún daño a su salud.

### **C.RESTRICCIONES DEL ESTUDIO / RESPONSABILIDADES DEL SUJETO**

No hay restricciones en cuanto a modificación de hábitos o alimentos para los pacientes que participen en este estudio. Se le pide que acuda puntualmente a las citas programadas del estudio para completar adecuadamente las evaluaciones necesarias.

### **2. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS Y MOLESTIAS**

La realización de pruebas de laboratorio y la evaluación clínica, así como las maniobras para evaluar la función nerviosa no representan ningún riesgo para usted, y sólo se podrán acompañar de leves molestias o incomodidad durante su realización.

### **3. POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Se espera que al conocer la prevalencia de complicaciones microvasculares en personas con intolerancia a la glucosa se puedan establecer medidas de detección y tratamiento tempranos en personas con este diagnóstico. Los beneficios individuales serán la detección temprana de dichas complicaciones en caso de que usted las tenga, que permitirán establecer un tratamiento oportuno. También se detectarán problemas de grasas elevadas en sangre y de presión arterial alta. Usted podría obtener beneficio directo para su salud al participar en este estudio.

### **4. RETIRO DEL ESTUDIO**

Los médicos del estudio pueden decidir retirarlo del estudio si:

- a. Usted no sigue las instrucciones que le proporcione el médico del estudio.
- b. Usted no acude a las citas programadas para la realización de las valoraciones.
- c. Desarrolla alguna otra enfermedad que no esté relacionada con su participación en el estudio.
- d. Durante el desarrollo del estudio se le diagnostique diabetes mellitus.

### **5. DERECHO A RETIRARSE DE ESTE ESTUDIO**

Su participación en este estudio depende de usted. Puede decidir no participar, o bien, puede abandonar el estudio en cualquier momento. Su decisión de no participar o su retiro del estudio no causarán sanción alguna ni una pérdida de beneficios, ni afectarán su cuidado médico futuro.

Se entiende que se les informará a usted o a su representante legalmente aceptable, de manera oportuna, cualquier nueva información que pueda influir en su decisión de seguir participando en este estudio.

## **6. OFRECIMIENTO DE CONTESTAR PREGUNTAS ACERCA DE ESTE ESTUDIO**

El médico del estudio o el personal del estudio contestarán cualquier pregunta que tenga acerca de este estudio de investigación o su participación en el estudio. Puede hacer preguntas en cualquier momento durante el estudio. Si tiene alguna duda acerca de este estudio o de cómo se está llevando a cabo, **o si en caso de una lesión, enfermedad o efecto secundario**, deberá comunicarse con los médicos del estudio Dr. Sergio Raúl Chang Menéndez, Dr. Horacio Sentíes Madrid, Dr. Sergio Hernández Jiménez.

Número telefónico: 5513-3891

Este estudio fue revisado por un comité de ética que es independiente del médico del estudio. El propósito del comité de ética es proteger los derechos y la seguridad de las personas que voluntariamente aceptan participar en estudios de investigación. Toda la información escrita que se le proporciona ha sido aprobada o ha recibido una opinión favorable por parte del comité de ética. Puede llamar si tiene alguna duda acerca de sus derechos como participante en la investigación o si tiene alguna queja o preocupación en relación con su participación en este estudio. El comité de ética se encuentra en Vasco de Quiroga 15. Col. Sección XVI. El horario de oficina es de 8:00 AM a 5:00 PM, de lunes a viernes.

## **7. COMPENSACIÓN POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Los pacientes que participen en este estudio no recibirán retribución económica alguna por su participación.

## **8. COSTOS DE SU PARTICIPACIÓN**

No se espera que usted (y/o su compañía de seguros) paguen por ninguno de los procedimientos o las pruebas que se requieren como parte de este estudio de investigación. Usted seguirá siendo responsable del costo de su cuidado médico continuo habitual, incluyendo los procedimientos, las pruebas y los medicamentos ajenos al estudio que su médico del estudio o su médico regular requieran durante este estudio como parte de su cuidado médico usual. Si usted tiene alguna duda, por favor consulte al médico del estudio o a un miembro del personal del estudio.

## **9. CONFIDENCIALIDAD**

Podría informársele al médico que habitualmente ve para la atención de su salud que usted está participando en este estudio. El médico del estudio hará todo lo que esté a su alcance para mantener sus registros como confidenciales en todo momento.

Al firmar este consentimiento informado, usted acepta permitir el acceso a su información para este estudio y para cualquier investigación adicional que pueda llevarse a cabo en relación con este estudio. En otros casos distintos al acceso de las partes descritas arriba, la información se mantendrá como confidencial, y su identidad no será revelada, excepto en la medida en que lo requieran las leyes. Los resultados de su participación en el estudio, incluyendo pruebas de laboratorio, fotografías y radiografías pueden publicarse para fines científicos, pero no se revelará su identidad.

## Anexo 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_

Por mi propio derecho, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie error, dolo o violencia física o moral alguna, hago constar que el personal médico me proporcionó la información completa por escrito sobre el protocolo de estudio **PREVALENCIA DE DISAUTONOMIA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA**, así como sobre el carácter del procedimiento en el que participaré

Durante la explicación que me brindó el personal médico del Instituto a cargo del protocolo de estudio se me permitió hacer todas las preguntas y estas fueron contestadas a mi entera satisfacción; por lo que eximo desde ahora al personal médico del Instituto de toda responsabilidad que pudiere sobrevenir como consecuencia del procedimiento que se me aplique, toda vez que es mi voluntad someterme al mismo. Me han informado que las complicaciones derivadas de este procedimiento son: mareo, debilidad momentánea, lipotimia. De acuerdo con la información que he recibido, los beneficios potenciales del procedimiento son mayores a la posibilidad de presentar alguna complicación.

Así pues, autorizo al personal médico del: Laboratorio de Endocrinología para toma de muestras de sangre para medición de perfil de lípidos así como niveles de glucosa cada 30 minutos por dos horas, Laboratorio de Neurofisiología Clínica de este Instituto para que practiquen en mi persona los procedimientos: velocidades de conducción nerviosa de cuatro extremidades y pruebas autonómicas, y que con libertad se lleven a cabo las maniobras que sean necesarias para atender alguna complicación derivada del procedimiento que yo he autorizado. Del mismo modo declaro que mi participación en el protocolo de estudio es voluntaria y que me queda claro que puedo retirarme del estudio en el momento que así lo desee sin que esto afecte mi condición como paciente del Instituto.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente o representante legal

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo por parte del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo por parte del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador que obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

### Anexo 3

#### CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

#### INSTRUCCIONES

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto su estado de salud le permite realizar sus actividades habituales. Subraye la respuesta que en su caso considere correcta para cada una de las 36 preguntas. Si no está seguro(a) de alguna respuesta, por favor subraye la que considere más apropiada en su caso.

#### SUBRAYE UNA SOLA RESPUESTA

1.- En general usted diría que su salud es:

- 1  excelente
- 2  muy buena
- 3  buena
- 4  regular
- 5  mala

2.- ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  mucho mejor ahora que hace un año
- 2  algo mejor ahora que hace un año
- 3  más o menos igual que hace un año
- 4  algo peor ahora que hace un año
- 5  mucho pero ahora que hace un año

*LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL*

3.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

4.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

5.- Su salud actual, ¿le limita **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

6.- Su salud actual, ¿le limita **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

7.- su salud actual, ¿le limita **subir un solo piso** por la escalera?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

8.- Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

9.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

10.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

11.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

12.- Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  sí, me limita mucho
- 2  sí, me limita un poco
- 3  no, no me limita nada

*LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS*

13.- Durante las 4 últimas semanas ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Si
- 2  No

14.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1  Si
- 2  No

15.- Durante las 4 últimas semanas ¿tuvo que **dejar de hacer tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Si
- 2  No

16.- Durante las 4 últimas semanas ¿tuvo **dificultad** para **hacer su** trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1  Si
- 2  No



17.- Durante las 4 últimas semanas ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

18.- Durante las 4 últimas semanas ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

19.- Durante las 4 últimas semanas ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

20.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

21.- ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1  No, ninguno
- 2  Sí, muy poco
- 3  Sí, un poco
- 4  Sí, moderado
- 5  Sí, mucho
- 6  Sí, muchísimo

22.- Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

*LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE MAS SE PAREZCA A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.*

23.- Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

24.- Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**25.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**26.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**27.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**28.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**29.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**30.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**31.-** Durante las 4 últimas semanas ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**32.-** Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le ha dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE ACERTADA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES**

**33.-** Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**34.-** Estoy tan sano como cualquiera

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**35.-** Creo que mi salud va a empeorar

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

**36.-** Mi salud es excelente

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

## Anexo 4

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha Nacimiento.: \_\_\_\_\_

#### 1.- HISTORIA CLÍNICA

##### 1.1 ANTECEDENTES FAMILIARES:

Diabetes Mellitus	SI _____	No _____
Hipertensión Arterial	SI _____	No _____
Dislipidemia	SI _____	No _____
EVC	SI _____	No _____
IAM	SI _____	No _____
Retinopatía	SI _____	No _____
Nefropatía	SI _____	No _____

##### 1.2 ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

Tabaquismo (IT)	SI _____	No _____	Cantidad: _____
Alcohol	SI _____	No _____	Cantidad: _____
Drogas	SI _____	No _____	

##### 1.3 REVISIÓN POR SISTEMAS

###### 1.3.1 Síntomas de disautonomía

###### Cardiovascular:

Hipotensión ortostática	SI _____	No _____
Intolerancia al ejercicio	SI _____	No _____

###### Gastrointestinal:

Diarrea	SI _____	No _____
Estreñimiento	SI _____	No _____
Reflujo gastro-esofágico	SI _____	No _____
Gastroparesia	SI _____	No _____

###### Genito-urinario:

Disfunción eréctil	SI _____	No _____	N/A _____
Eyaculación retrógrada	SI _____	No _____	N/A _____
Cistopatía	SI _____	No _____	N/A _____

###### Neurovasculares:

Intolerancia al calor	SI _____	No _____
Disgueusia	SI _____	No _____
Piel seca	SI _____	No _____

###### 1.3.2 Neuropatía periférica:

Parestesias	SI _____	No _____
Disestesias	SI _____	No _____
Alodinia	SI _____	No _____

## 2.- EXAMEN FÍSICO GENERAL Y NEUROLÓGICO

Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ T A: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_

Actividad Física: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Días x semana: \_\_\_\_\_ Horas: \_\_\_\_\_

Acantosis nigricans: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Circunferencia Abdominal \_\_\_\_\_

### 2.1 EXAMEN FÍSICO GENERAL:

### 2.2 EXAMEN NEUROLÓGICO:

