



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“CAMBIOS EN LA GLUCOSA DE AYUNO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y VERAPAMILO. COMPARACIÓN ANTES
Y DESPUÉS DE UN MES DEL TRATAMIENTO: ESTUDIO PILOTO”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. FRANCISCO JAVIER POZOS VARELA
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA

PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:
M. en C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

CO-TUTOR:
M. en C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación en Endocrinología
Experimental

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“CAMBIOS EN LA GLUCOSA DE AYUNO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y VERAPAMILO. COMPARACIÓN ANTES Y DESPUÉS DE UN MES DEL TRATAMIENTO: ESTUDIO PILOTO”




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


DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


M. EN C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA
INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL Y
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 24 de mayo de 2019

M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**CAMBIOS EN LA GLUCOSA DE AYUNO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y VERAPAMILO. COMPARACIÓN ANTES Y DESPUÉS DE UN MES DEL TRATAMIENTO: ESTUDIO PILOTO**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-074

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

ATENTAMENTE

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

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOJA DE DATOS

Alumno: Francisco Javier Pozos Varela

Universidad Nacional Autónoma de México. No. de cuenta: 518212746
Médico Residente de la Especialidad de Endocrinología.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
Celular: (449) 2204112
E-mail: paco.pozos.v@gmail.com

Tutor principal: Dra. Claudia Ramírez Rentería.

Especialista en Endocrinología
Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.
Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
E-mail: clau.r2000@gmail.com

Cotutor: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Especialista en Endocrinología
Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.
Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS.
Tel: 56276900 Ext 21551.
E-mail: aldo.nagisa@gmail.com

Datos de la tesis:

Título: CAMBIOS EN LA GLUCOSA DE AYUNO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y VERAPAMILO. COMPARACIÓN ANTES Y DESPUÉS DE UN MES DEL TRATAMIENTO: ESTUDIO PILOTO.
Número de páginas: 58.
Año: 2019.
Número de registro: R-2019-3601-074.

ÍNDICE

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
INTRODUCCIÓN	8
EPIDEMIOLOGÍA.....	9
DISTINCIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2	9
DIABETES MELLITUS TIPO 1	10
TRATAMIENTO DE LA DM1	13
HIPERTENSIÓN Y DM1	15
VERAPAMILO.....	18
Estructura y farmacodinamia	18
Farmacocinética	18
Indicaciones	19
Efectos adversos.....	19
Uso en embarazo y contraindicaciones	20
Interacciones medicamentosas	20
Uso en DM	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
HIPÓTESIS.....	24
OBJETIVOS.....	24
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
ASPECTOS ÉTICOS	34
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES.....	48
REFERENCIAS	49
ANEXOS	54

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus representa un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia. Tiene una prevalencia del 9.4% y es la segunda causa de defunción en México. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa el 10% de estos casos, teniendo una vía fisiopatológica particular por daño autoinmune que provoca una deficiencia absoluta de insulina. La enfermedad presenta múltiples complicaciones a nivel micro y macrovascular, condicionando un elevado gasto de los sistemas de salud tanto por ausentismo laboral, como por mortalidad prematura. El control glucémico estricto y de factores de riesgo cardiovascular ha demostrado disminuir las complicaciones; sin embargo, en pacientes con DM1 existen pocas opciones de tratamiento fuera de la insulina. El verapamilo es un fármaco cuya indicación principal es la hipertensión arterial, pero se ha reportado que puede contribuir al control glucémico en DM1, disminuyendo los requerimientos de insulina y los episodios de hipoglucemia. La información en pacientes con DM1 es escasa y no se encuentra estudiada en población mexicana, por lo que cobra relevancia su estudio como potencial tratamiento.

Objetivo: Evaluar los cambios en las glucometrías promedio en ayuno al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas al tratamiento de pacientes con DM1. Como objetivos secundarios se evaluarán los cambios en las glucometrías promedio a las 2 horas posprandiales, en el número de hipoglucemias, evaluar la tendencia de hemoglobina glucosilada y reportar los efectos adversos del tratamiento.

Pacientes y métodos: Estudio piloto, prospectivo, cuasiexperimental. Se incluyeron 10 pacientes con DM1 pertenecientes a la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos, incluyendo peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento previo, comorbilidades, complicaciones, creatinina, urea, perfil de lípidos, bitácora de glucometrías y hemoglobina glucosilada. Se iniciaron al menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas y se evaluó su efecto clínico, efectos adversos y ajuste de dosis posterior a 2 semanas. Al mes se realizó evaluación clínica, con bitácora de glucometrías y estudios bioquímicos. Los efectos adversos se reportaron de acuerdo con el CTCAE V 5.0, considerando los grados 3, 4 y 5 para la interrupción del tratamiento.

Análisis estadístico: Se llevó a cabo una descripción general de los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se reportaron las frecuencias de las diferentes variables registradas. La asociación se analizó dependiendo del tipo y distribución de las variables con chi cuadrada, t de Student o r de Spearman. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados: Se administraron 160 mg/día de verapamilo vía oral en dos dosis a 10 pacientes con DM1, con una edad de 30.5 años (25.5-37.5 años), de los cuales 70% fueron mujeres, con tiempo de diagnóstico de 18 años (9-23 años), en tratamiento intensivo con insulina en dosis estable. Solo el 10% presentaba alguna complicación por diabetes (retinopatía diabética). Al mes de tratamiento, no hubo diferencia significativa en los niveles de glucometrías capilares de ayuno ni en los posprandiales. La HbA1c pasó de 8.7 a 8.4% ($p=0.372$), con una asociación estadísticamente significativa entre los grupos con HbA1c basal mayor o menor de 8.8% ($p=0.044$). Se observó una reducción en el número de hipoglucemias de 2.5 (0.8-7.8) a 1.5 (0-5) episodios por mes ($p=0.026$). Se reportaron efectos adversos (EA) en 40% de los pacientes a las dos semanas de tratamiento, disminuyendo a 30% al mes. No se encontró algún factor de riesgo para el desarrollo de EA y ninguno de ellos fue grave. No se presentó hipotensión ni eventos de hipotensión ortostática en ningún paciente. No hubo diferencia significativa pre y postratamiento en ninguna de las otras variables evaluadas.

Conclusiones: El verapamilo puede considerarse como tratamiento farmacológico adyuvante en los pacientes con HbA1c $\leq 8.8\%$ o en aquellos que presenten hipoglucemias frecuentes, sin embargo, se requieren estudios clínicos con mayor población y tiempo de seguimiento para poder incluirlo en el algoritmo de tratamiento.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, verapamilo, glucometría, glucosa de ayuno, glucosa posprandial, hemoglobina glucosilada.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) define un grupo de enfermedades metabólicas heterogéneas, cuya principal característica es la hiperglucemia, condicionada por defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. Afecta tanto al metabolismo de los carbohidratos, como al de lípidos y proteínas, favoreciendo complicaciones agudas y crónicas. La gravedad de estas dependerá del tiempo y severidad de la hiperglucemia, así como del grado de control que se obtenga con el tratamiento (1).

El diagnóstico, fuera del embarazo, puede realizarse de cuatro formas:

- Glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dl.
- Glucosa poscarga oral de 75g (PTOG) ≥ 200 mg/dl a las 2 horas.
- Hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (con un método certificado y estandarizado al ensayo del *Diabetes Control and Complications Trial*).
- Glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) o de crisis hiperglucémica.

Para confirmar el diagnóstico se requieren dos pruebas positivas, excepto si cumple el último de los criterios mencionados (2).

De acuerdo con su vía fisiopatológica principal, la DM puede clasificarse en cuatro grandes grupos: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional (DMG) y diabetes mellitus debido a otras causas específicas. La DM1 se debe principalmente a la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. En la DM2 existe insulinopenia relativa en un contexto de resistencia a la insulina. La DMG es aquella que se diagnostica de forma inicial en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Los otros tipos

de diabetes se deben a alteraciones monogénicas, daño directo al páncreas, como consecuencia de otras enfermedades o por uso de fármacos (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la DM ha ido elevándose, principalmente por la urbanización, los cambios en la alimentación y el estilo de vida sedentario. Se estima que en el mundo existen 451 millones de adultos con diabetes y se espera que aumente a 693 millones en el 2045 (3). México no es la excepción en esta tendencia, pues la prevalencia ha aumentado, alcanzando el 9.4% de la población adulta de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016) (4), la cual contrasta con la prevalencia del 15.8% estimada por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (Figura 1) (5). Además se proyecta que el número de mexicanos con DM pasará de 12 millones en 2017 a 21.8 millones en 2045 (3). Incluso Meza et al. proyecta que la prevalencia de DM en México podría aumentar hasta un 13.7-22.5% en 2050 (6).

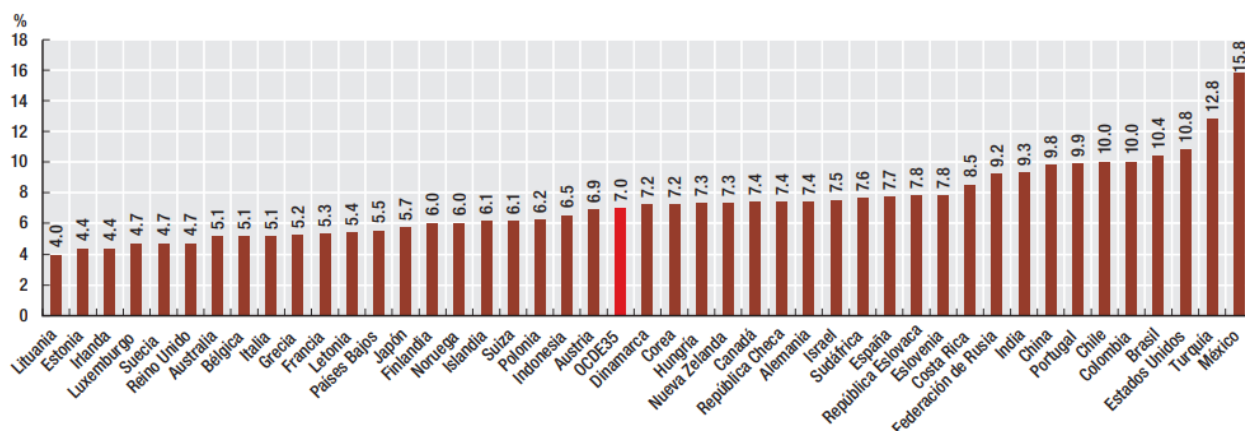


Figura 1. Proporción de adultos con diabetes en países de la OCDE. Con información de *International Diabetes Federation Atlas 2017, 7ª edición, 2015*. México se encuentra en la extrema derecha con una proporción del 15.8%.

DISTINCIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2

Antes de 2014, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) realizada por la Organización Mundial de la Salud, nombraba a estas enfermedades como diabetes mellitus

insulino-dependiente y diabetes mellitus no-insulino-dependiente (7), con base en la premisa de que un paciente con DM1 debe recibir forzosamente tratamiento con insulina puesto que tiene una deficiencia absoluta, mientras los pacientes con DM2 eran tratados habitualmente con antidiabéticos orales, sin embargo, los términos han cambiado puesto que muchos pacientes con DM2 requieren de insulina en alguna etapa de la enfermedad.

Anteriormente la distinción entre DM1 y DM2 se hacía de forma clínica, clasificando como DM1 a aquellos pacientes que debutaron en la infancia, frecuentemente con cetoacidosis diabética (CAD); sin embargo, hoy en día se puede hacer una distinción más precisa mediante la determinación de niveles de péptido C, el cual se encuentra indetectable o en concentraciones mínimas en DM1, y detectable en DM2. Además, existen marcadores de autoinmunidad que orientan al diagnóstico de DM1, como los anticuerpos anti-transportador de Zinc tipo 8, anti-descarboxilasa del ácido glutámico 65, anti-insulina o anti-islotos.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Frecuencia de DM1 en las poblaciones

La incidencia de DM1 en México se estima en 6.2 por cada 100,000 personas menores de 19 años, sin embargo, no se tiene una estadística formal de la prevalencia de la enfermedad. De acuerdo con el Registro Nacional de Casos En Diabetes tipo 1 (RENACED), la edad promedio de los pacientes con DM1 en nuestro país es de 24.6 años, con una edad media al diagnóstico de 12.5 años, lo que traduce por lo menos otros 12 años de vida con la enfermedad (8).

Fisiopatología específica

La DM1 puede clasificarse en tipo A (90% de los casos), con marcadores serológicos de autoinmunidad positivos; y tipo B, con ausencia de dichos marcadores (9). La fisiopatología es compleja, influenciada por múltiples factores predisponentes, como los polimorfismos del

antígeno leucocitario humano (HLA). Los de mayor riesgo son HLA DR4-DQ8, con un odds ratio (OR) de 8-11 y HLA DR3-DRQ2, con un OR de 3.6. Existen otros genes relacionados, como el gen de la insulina (*INS*), el gen *CTLA4* y el gen *PTPN22* (10). Diversos factores ambientales se han propuesto como desencadenantes de DM1 en individuos predispuestos, incluyendo obesidad infantil, dieta, infecciones virales e higiene. La vía final común, es la autoinmunidad tanto celular, como humoral, en contra de la célula beta. Existe infiltración del tejido pancreático por linfocitos T y producción de autoanticuerpos por las células plasmáticas. Al inicio la destrucción tisular es asintomática, hasta que la insulinopenia es tan severa que provoca hiperglucemia (9).

Complicaciones asociadas con la DM

La DM puede cursar con complicaciones tanto agudas, como crónicas. Las agudas son la cetoacidosis diabética (CAD), estado hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia. La CAD es la forma de presentación del 54.8% de los casos de DM1 en México y se presenta posteriormente en el 12% de los pacientes. Los episodios de hipoglucemia leve se presentan en el 71% de los pacientes con DM1, mientras los episodios severos (aquellos en los que el paciente requiere asistencia de otra persona para su corrección) se presentan en el 19% (11), cifra mucho mayor al 10.3% en los pacientes con DM de todos los tipos. Respecto a las complicaciones crónicas, la ENSANUT MC 2016 reportó que el 54.5% de los pacientes con DM presentaron visión disminuida, el 41.2% síntomas sugestivos de neuropatía, el 11.2% retinopatía, el 9.9% pérdida de vista, el 9.1% úlceras y el 5.5% amputaciones (4). El control glucémico estricto, junto con el control de los factores de riesgo cardiovascular, ha demostrado disminuir las complicaciones micro y macrovasculares, especialmente en pacientes con diabetes de recién diagnóstico (12–14).

Costos

Se calcula que el gasto mundial de los sistemas de salud para la atención de DM asciende a 850 mil millones de dólares. En México, los costos por la enfermedad se estiman en 85 mil millones de pesos al año, de los cuales el 15% se debe a pérdidas por ausentismo laboral y el 12% por mortalidad prematura, correspondiendo a más de 400 millones de horas laborables (15). La DM no solo representa un gasto elevado para las instituciones de salud y para las familias de los pacientes, sino que es la segunda causa de defunción en México, con el 15.4% de todas las muertes (16).

Prevención de complicaciones

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda, a fin de evitar las complicaciones por hiperglucemia, mantener un nivel de HbA1c <7% en la mayoría de los pacientes, aunque esta meta debe individualizarse, pudiendo ser más estricta en pacientes jóvenes de recién diagnóstico, y más laxa en pacientes con historial frecuente de hipoglucemia severa, con complicaciones avanzadas o con esperanza de vida limitada (17). Del total de pacientes con DM, solo 25.4% tienen HbA1c <7%, sin embargo, esta cifra disminuye en DM1, pues solo 20.7% de ellos se encuentra en metas de control (18,19). Debido a que gran parte de los pacientes con DM1 se encuentran en edad laboral, el control inadecuado traduce un riesgo alto de desarrollar complicaciones tanto agudas como crónicas, generando un impacto económico negativo por el ausentismo e incapacidad laboral.

Las estrategias para la prevención de complicaciones se realizan escasamente, ya que 46.4% de los pacientes negó practicar alguna medida preventiva, solo 20.9% reportó revisión de pies, 15.2% medición de colesterol y triglicéridos, 14.2% examen general de orina y microalbuminuria, y 13.1% revisión oftalmológica (4).

TRATAMIENTO DE LA DM1

Para lograr alcanzar las metas de control, el tratamiento de la DM1 requiere de un abordaje multidisciplinario, incluyendo médicos del primer nivel de atención, endocrinólogos, nutriólogos, psicólogos, educadores en diabetes y especialistas de las áreas afectadas por las complicaciones, sin embargo, el principal efector y responsable del tratamiento debe ser el paciente y su familia.

Insulinas

Debido a que los pacientes con DM1 tienen un déficit absoluto de insulina, la administración de esta molécula o de sus análogos se ha convertido en el pilar de tratamiento, permitiendo que la DM1 pasara de ser una enfermedad 100% letal, a una crónica y controlable (20). Actualmente se encuentran disponibles la insulina humana, creada por técnicas de ADN recombinante, y los análogos de insulina, similares a la humana, pero con modificaciones en la secuencia de aminoácidos. En el grupo de las insulinas humanas, se encuentran la insulina rápida o regular, y la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). De los análogos de insulina se encuentran los de acción ultra rápida, como insulina lispro, aspart y glulicina, y los de acción prolongada, como insulina glargina U-100, glargina U-300, detemir, degludec y lispro pegilada. Existen además premezclas de insulinas que permiten en una misma inyección aplicar insulina de acción rápida/ultra-rápida y de acción prolongada (20). En este grupo se encuentran las combinaciones de insulina regular/insulina NPH o insulina lispro/insulina lispro-protamina. En el cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encuentran disponibles las siguientes insulinas: insulina humana regular, insulina humana NPH, glargina U-100, lispro y la premezcla lispro/lispro-protamina (concentración 25% y 75% respectivamente) (21).

Tipos de esquemas de insulina

La elección del tipo de insulina dependerá de su eficacia, seguridad y costo, así como de la preferencia del paciente y su estilo de vida. Para el control de la glucosa en DM1 existen dos tipos principales de esquemas. El esquema fraccionado/mixto consiste en la administración combinada de una insulina de acción rápida con una intermedia o prolongada en 2 a 3 inyecciones al día, sin embargo, este esquema no imita la secreción fisiológica de insulina para

Tabla 1. Tipos de insulina y patrón de acción. Con información de: *Crasto W, Jarvis J, Davies MJ. Handbook of insulin therapies. 1st ed. Handbook of Insulin Therapies. London: Springer International Publishing; 2016. 219 p.*

Tipo	Insulina	Aspecto	Inicio de acción	Pico	Duración
Ultrarápida	Lispro			0.5-2.5 h	3-6.5 h
	Glulisina	Claro	5-15 min	0.5-1 h	3-5 h
	Aspartica			1-1.5 h	3-5 h
Rápida	Regular	Claro	30-60 min	2-4 h	4-8 h
Intermedia	NPH	Turbio	1-2 h	4-12 h	8-16 h
Prolongada	Detemir	Claro	0.8-2 h	3-9 h	7-18 h
	Glargina	Claro	1-2 h	Sin pico	18-24 h
	Degludec	Claro	30-90 min	Sin pico	>24 h

el estado de ayuno y el posprandio, como sí lo hace el esquema basal-bolo, en el cual se aplica una insulina basal 1-2 veces al día, y una insulina de acción rápida/ultra-rápida antes de cada comida. La ADA recomienda para la mayoría de los pacientes con DM1 una terapia con insulina con esquema basal-bolo, ya sea con múltiples (tres a cinco) inyecciones de insulina (MDI) o con infusión continua de insulina subcutánea (CSII) (22).

En pacientes con DM1, el uso de análogos de acción rápida, como insulina lispro, en vez de insulina humana regular, ha demostrado disminuir el riesgo el riesgo de hipoglucemias totales en 7%, de hipoglucemias nocturnas en 45% y de hipoglucemias severas en 32%, con

una diferencia de -0.13% de la cifra de hemoglobina glucosilada (23)(24). Como insulina basal, se prefiere también el uso de análogos como insulina degludec o glargina, en vez de insulina humana NPH, ya que reducen el riesgo de hipoglucemia severa en 32%, con diferencia en la hemoglobina glucosilada de -0.39% con el uso de insulina glargina (25).

El tratamiento con CSII obtiene resultados similares en el control glucémico en pacientes con DM2, sin embargo, en pacientes adultos con DM1 logra una reducción adicional de 0.68% en la cifra de hemoglobina glucosilada, comparado con el esquema de MDI (26). Además, en pacientes que cambiaron de esquema de MDI a CSII, lograron reducción de 0.4% de hemoglobina glucosilada y la tasa de hipoglucemia severa o inadvertida disminuyó de 0.66 por paciente-año, a 0.17 por paciente-año (27).

HIPERTENSIÓN Y DM1

Epidemiología de la hipertensión en pacientes con DM1

La hipertensión arterial sistémica (HAS), definida como una tensión arterial (TA) $\geq 140/90$ mmHg (o $\geq 135/85$ mmHg cuando se determina en casa) es un problema común tanto en pacientes con DM1, como DM2 (28). En la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el 26.7% de los pacientes con DM1 tienen hipertensión arterial sistémica, lo cual favorece el desarrollo de las complicaciones mencionadas anteriormente (29). Esta cifra es similar a la reportada en otros centros de atención especializada en diabetes, encontrándose como condiciones asociadas la edad avanzada, sexo masculino, elevado índice de masa corporal y mayor tiempo de diagnóstico con DM1, además se encontró que los pacientes con hipertensión arterial tenían menor sensibilidad a la insulina que aquellos normotensos (30).

Consecuencias de la hipertensión descontrolada en DM1

La hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor tanto para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, como para el desarrollo de complicaciones microvasculares.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que cifras de TA >115/75 mmHg se asocian con una mayor proporción de enfermedad cardiovascular y de pérdida de años libres de discapacidad, así como aumento de riesgo de falla cardíaca, retinopatía, nefropatía y mortalidad general. Además existe evidencia de que la morbi-mortalidad por DM ha disminuido desde 1990 en gran parte por la mejoría en el control de la tensión arterial (31,32).

Algoritmo habitual de manejo de hipertensión en DM

La ADA no menciona diferencias específicas en el manejo de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con DM1 o DM2. La recomendación es que los objetivos de tratamiento sean individualizados en una decisión conjunta con el paciente, tomando en cuenta el riesgo cardiovascular, las comorbilidades, los potenciales efectos adversos de los antihipertensivos y la preferencia del paciente. De forma general, se sugiere como meta mantener una TA <140/90 mmHg, mientras en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (con enfermedad aterosclerótica conocida o un riesgo cardiovascular a 10 años mayor al 15%) se recomienda una TA <130/80 mmHg (28). Esta meta más estricta se encuentra acorde con la recomendación de la Asociación Americana del Corazón (AHA), la cual sugiere una TA meta <130/80 mmHg en pacientes con y sin DM (33). En el estudio ACCORD BP el grupo de tratamiento intensivo alcanzó una TA promedio de 119.3/64.4 mmHg, con lo que disminuyó un 41% el riesgo de evento cerebrovascular (34). El estudio ADVANCE BP logró una TA promedio de 136/73 mmHg en el grupo intensivo, favoreciendo una reducción tanto de eventos micro y macrovasculares en 9%, de muerte por cualquier causa en 14% y de muerte por causa cardiovascular en 18% (35). Se describe el algoritmo del tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes en la *Figura 2*.

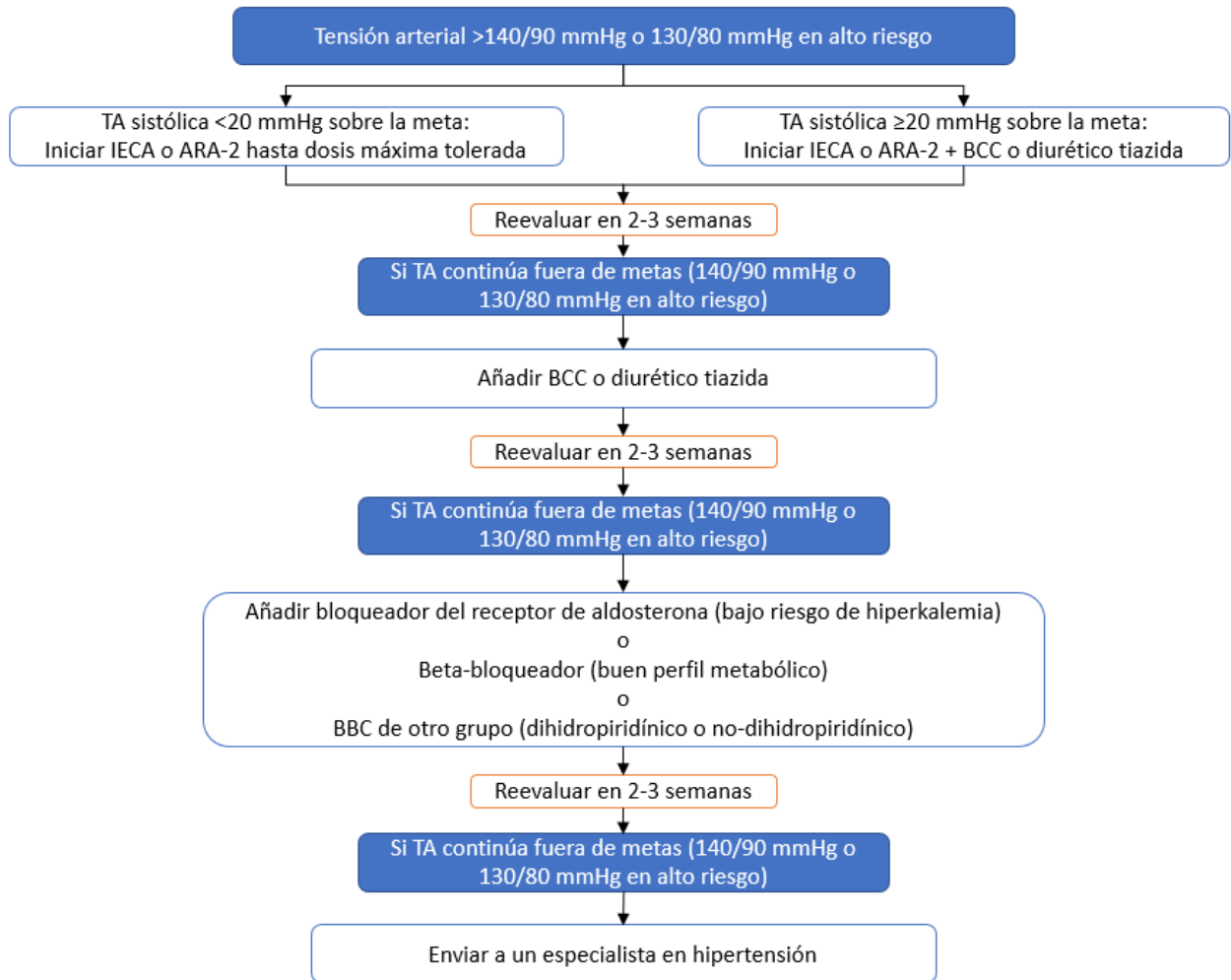


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con DM. *Modificado de: Diabetes Spectrum 2015 Aug; 28(3): 175-180 y Endocr Pract. 2019 Jan;25(1):69-100. (36,37)*

Determinación adecuada de la tensión arterial

La ADA recomienda que se determine la presión arterial en cada consulta y en caso de ser la consulta inicial, debe medirse en ambos brazos para detectar potenciales anomalías anatómicas. En quienes se detecte por primera vez tensión arterial (TA) mayor o igual a 140/90 mmHg, se debe repetir la determinación en un día distinto en un plazo no mayor a 1 mes para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial. En el consultorio, la presión arterial debe medirse con personal capacitado, con el paciente sentado al menos 5 minutos, con pies en

contacto con el suelo y el brazo apoyado a la altura del corazón. Con el brazaletes de tamaño adecuado (que cubra el 80% de la longitud del brazo), se mide la TA en 2-3 ocasiones separadas 1-2 minutos y se calcula el promedio de dichas mediciones. En caso de usarse dispositivos automáticos o semiautomáticos por oscilometría, debe considerarse que las mediciones reportarán entre 5 y 10 mmHg menos que una medición convencional de TA (28). La técnica para la determinación de TA para personal médico, como para pacientes, se detalla en el *Anexo 2 Técnica adecuada para toma de presión arterial*.

VERAPAMILO

Estructura y farmacodinamia

El verapamilo es un compuesto fenilalquilamínico del grupo de los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos, y el primero clínicamente disponible desde la década de 1960, cuya función principal es inhibir la función de los canales de calcio. El mecanismo de acción a nivel cardiovascular se debe a su unión a la subunidad α_1 de los canales de calcio sensibles a voltaje tipo L, evitando el flujo de este ion al espacio intracelular durante la despolarización eléctrica. El resultado es vasodilatación arterial general y coronaria, disminución de la contractilidad cardíaca, del automatismo del nodo sinoauricular y de la conducción al nodo auriculoventricular (AV). Por lo anterior, el verapamilo disminuye tanto la resistencia vascular periférica como la taquicardia refleja, logrando reducir la presión arterial con cambios mínimos en la frecuencia cardíaca (38).

Farmacocinética

La absorción del verapamilo suele ser casi completa, aunque su biodisponibilidad disminuye al 65% por el efecto del primer paso hepático. Los efectos inician a los 30-60 minutos, con una concentración pico al cabo de 1-2 horas en la presentación de liberación inmediata y a las 5.2 horas en la presentación de liberación prolongada. Tiene un volumen de

distribución de 3.6 L/kg, con una unión a albúmina del 86-94%. Su metabolismo es principalmente hepático y su eliminación es de predominio renal, 70% como metabolitos, 4% como sustancia intacta, y 16% es excretado en heces. Su vida media es de 4-12 horas, aumentando a 14-16 horas en caso de enfermedad hepática (39,40).

Indicaciones

Desde su descubrimiento, ha sido utilizado con éxito en múltiples padecimientos y cada uno con dosis particulares. Como antiarrítmico en fibrilación auricular y taquicardia supraventricular paroxística se puede usar vía intravenosa 5-10 mg, o vía oral con dosis de 240-320 mg (máximo 480 mg) al día en 3-4 tomas. Para hipertensión arterial sistémica se recomienda inicialmente 80 mg cada 8 horas, aunque se puede dar en una sola toma de liberación prolongada, con dosis máxima de 480 mg/día. Para angina estable, inestable y angina variable, la dosis indicada es de 80-160 mg cada 8 horas (33,39).

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen cefalea (1-12%), estreñimiento (9%), mareo (4%), hiperplasia gingival (3.3-4.1%), edema (3.7%), hipotensión (1.5%-3%), dispepsia (3%), náusea (3%), edema (1.4%), rash (1-2%), eritema multiforme (<1%), elevación de enzimas hepáticas (1%), alteración del sueño (1%), hiperprolactinemia, galactorrea o ginecomastia (<1%). Raramente, puede producir bloqueo auriculoventricular (0.8-1.2%) y bradicardia (1%), sobre todo en pacientes con cardiopatía o bradiarritmia de base, ya que el verapamilo normalmente no afecta al ritmo sinusal normal. A diferencia de los calcio antagonistas dihidropiridínicos, el verapamilo no produce taquicardia refleja debido a su escaso efecto venodilatador y a su efecto inotrópico negativo (39,40). En el estudio de Kjell y colaboradores, se encontró que el verapamilo de liberación inmediata (VLI) tenía un perfil de efectos adversos similar al

verapamilo de liberación prolongada (VLP), siendo el más frecuente constipación en 12.5% de usuarios con VLI y en 20.8% con VLP, seguidos de mareo y fatiga en 4.1% (41). En otro estudio se comparó la eficacia y seguridad de VLI tres veces al día contra VLP dos veces al día, encontrando que ambas formulaciones fueron bien toleradas, sin efectos significativos en la frecuencia cardiaca (42).

Uso en embarazo y contraindicaciones

El verapamilo está clasificado como clase C en el embarazo y es excretado por leche materna, por lo cual, a pesar de que no se han reportado efectos teratogénicos, se debe evitar durante embarazo y lactancia. Las contraindicaciones son alergia, choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda severa, hipotensión con tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg, síndrome de seno enfermo, bloqueo AV de segundo o tercer grado, fibrilación auricular con vía accesoria como síndrome de Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine. Se recomienda su uso con precaución en enfermedad hepática, debiendo administrarse solo el 30% de la dosis habitual; en distrofia muscular de Duchenne y miastenia gravis; y en pacientes con enfermedad renal, si bien los estudios no han sido concluyentes respecto a la toxicidad y efectos adversos en esta población (40).

Interacciones medicamentosas

La administración simultánea con beta bloqueadores adrenérgicos, antiarrítmicos, anestésicos inhalados y bloqueadores neuromusculares puede aumentar los efectos sobre el miocardio y el sistema vascular y se recomienda no combinarlos. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, la combinación con quinidina ha reportado hipotensión y edema pulmonar. El uso concomitante con otros antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y vasodilatadores) tiene un efecto aditivo

sobre la presión arterial, especialmente con prazosina, en donde la baja de presión puede ser severa. Se han descrito aumentos del nivel de digoxina en el plasma, incremento del efecto de carbamazepina, reducción del efecto de litio y rifampicina. Otros fármacos con los que el uso conjunto debe realizarse con precaución debido a la interacción con su metabolismo son: ácido acetilsalicílico, anticoagulantes orales, anticolinesterásicos, barbitúricos, bupivacaína, ciclosporina, cimetidina, dantroleno sódico, digoxina, disopiramida, hidantoínas, hidroquinidina, hipoglucemiantes sulfoniluréicos, lanatósido-c, pramipexol, quinidina, rituximab, salicilatos, sulfonamidas, tacrolimus, teofilina y terfenadina (39,40).

Uso en DM

Si bien la mayoría de sus aplicaciones son en enfermedades cardiovasculares, también se ha usado en otros padecimientos por sus efectos pleiotrópicos. Entre ellos como profilaxis de ataque de migraña, 80 mg de 3 a 4 veces al día. Profilaxis de cefalea en racimos 80 mg cada 8 horas, aumentando hasta un máximo de 960 mg al día (43). Otra aplicación es para disminuir las cicatrices queloides mediante inyección intralesional. Además ha mostrado tener un discreto efecto antiproteinúrico en enfermedad renal no asociada a diabetes, mayor cuando se le asocia a trandolapril (44). Finalmente, una aplicación poco conocida y que ha hecho resurgir el interés en el fármaco, es su uso como tratamiento de la diabetes mellitus (*Tabla 2*), reportándose recientemente que puede contribuir al control glucémico en DM1 en pacientes normotensos, disminuyendo los requerimientos de insulina y los episodios de hipoglucemia (2.7 vs 0.5 hipoglucemias/mes). En este estudio, los efectos adversos fueron leves, como constipación, náusea y mareo, y no requirieron disminución de la dosis, ni interrupción temporal o permanente del tratamiento. Además, en ningún paciente provocó hipotensión arterial (45).

Autor/año	n	Población	Objetivo principal del estudio	Tipo de estudio	Dosis de verapamilo	% con diabetes	Tiempo de seguimiento	Resultados	Comentario
Andersson, 1981	6 sanos, 15 con DM2	DM2 obesos y controles sanos	Determinar cambios en la tolerancia a la glucosa en pacientes con DM2 tras la administración de verapamilo IV, VO y placebo.	Transversal, no ciego ni aleatorizado	VO 80 mg TID por 7 días. IV 10 mg.	71%	-	Reducción 18.6% en AUC de PTOG con verapamilo IV y VO. Reducción de 8.9% de glucosa en ayuno y 36 mg/dl a las 2 horas.	La mejoría en la tolerancia a glucosa (100gr) no fue a expensas de mayor insulinemia. Sin mención de efectos adversos.
Shamoon, 1985	8	Hipertensos	Evaluar cambios en insulina y hormonas contrarreguladoras en pacientes con verapamilo	Transversal	320 mg VO al día por 2 semanas VS placebo.	0%	-	Sin diferencias en niveles de insulina, glucagon, epinefrina, norepinefrina y cortisol.	
Cooper-DeHoff, 2006	16176	Mayores de 50 años con HAS primaria y enfermedad coronaria estable.	Primario: mortalidad global, IAM y stroke. Subanálisis: progresión a DM2 en tratados con verapamil +/-trandolapril VS atenolol +/-HCZ.	Prospectivo, aleatorizado, abierto.	274 mg/día (120-480 mg/día)	0%	2.8 años	Desarrollaron DM: 7.0% (569) vs 8.2% (665), HR 0.85, IC95 0.76 to 0.95, p <0.01).	
Guanlan, 2012	6-10 por grupo de estudio	Células INS-1, islotes humanos, islotes de ratas con DM1 (estreptozotocina), como DM2 (modelo obeso deficiente de leptina).	Evaluar cambios tanto de mRNA, como de proteína TXNIP, supervivencia de células B, sensibilidad a la insulina.	Transversal.	50 a 100 mg/kg/día por 4 semanas.	≈50%	-	50-80% menor TXNIP en islotes incubados con VER. Ratas tratadas con STZ glucosa >400 vs <250 en las tratadas con STZ + VER. Ratas ob/ob con VER: menor glucemia y mayor sensibilidad a insulina.	
Khodneva, 2016	4978	Mayores de 45 años con DM (cualquier tipo). Hipertensos >70%	1o: Factores de riesgo para mortalidad asociada a Stroke. 2o: análisis de glucosa de ayuno en usuarios de verapamilo, otros CCB y no usuarios CCB.	Análisis retrospectivo anidado en una cohorte.	NA	100%	Hasta 4 años	Glucosa de ayuno: 9.6 mg/dl menor en usuarios de ADO (p=0.19); 24 mg/dl menor en usuarios de insulina + ADO (p=0.039); 37 mg/dl menor en usuarios solo de insulina (p=0.06).	Edad media de usuarios de verapamilo: 66.2 años. El 69% eran afroamericanos.
Ti Yin, 2017	Dos grupos de 4930	>20 años (promedio 48.6 años) sin diabetes	Comparar la incidencia de DM2 en dos cohortes: la que recibió verapamilo, y la que recibió otros calcio-ant.	Cohorte retrospectiva.	NA	0%	8.5 años	6.41 vs 8.07 por 1000/año. HR 0.80 (IC95 0.68-0.93, p = 0.005).	Solo fue estadísticamente significativo en mayores de 65 años.
Ovalle, 2018	24	DM1 de recién diagnóstico, de 18-45 años, IMC <30, A1c <10%, péptido C detectable	1o: Evaluar "masa pancreática" con péptido C a los 12 meses. 2o: Niveles de glucosa de ayuno y HbA1c.	Prospectivo, aleatorizado, triple ciego	120-360 mg	100%	12 meses	Mayor AUC de péptido C, misma HbA1c pero con 43% menos de insulina y con menos hipoglucemias (2.7 vs 0.5 eventos al mes).	Pacientes no eran hipertensos. No hubo hipotensión ni efectos secundarios mayores.

Tabla 2. Estudios de verapamilo en DM. Abreviaturas: DM (diabetes mellitus), IV (intravenoso), VO (vía oral), TID (tres veces al día), AUC (área bajo la curva), PTOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa), HAS (hipertensión arterial sistémica), IAM (infarto agudo de miocardio), HCZ (hidroclorotiazida), HR (Hazard ratio), TXNIP (proteína de interacción con tioredoxina), STZ (estreptozotocina), VER (verapamilo), NA (no disponible). Referencia: Con información de (45–51).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM1 es una enfermedad que presenta múltiples complicaciones agudas y crónicas si no se logran las metas de control. En nuestro país se reportan altos índices de complicaciones crónicas, ausentismo laboral y mortalidad prematura, mientras que solo el 20.7% cumplen la meta de HbA1c <7% y no se cuenta con muchas alternativas para su tratamiento fuera de la insulina. El 26.7% de los pacientes con DM1 tienen hipertensión arterial sistémica y al estar descontrolada el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares incrementa.

El verapamilo es un medicamento cuya indicación principal es la hipertensión; sin embargo, se ha reportado que puede ayudar a disminuir la glucosa en pacientes con diabetes sin hipertensión arterial, además de mejorar el control de la presión arterial en aquellos hipertensos. La información en pacientes con DM1 es escasa y no se ha evaluado en México.

JUSTIFICACION

La Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI lleva el seguimiento de 250 pacientes con DM1, con una hemoglobina glucosilada promedio de 8.9%, mientras menos del 25% de pacientes logran la meta de HbA1c menor a 7%. El 40% tiene retinopatía, el 33% tiene algún grado de insuficiencia renal, el 30.4% neuropatía, el 26.3% tiene hipertensión arterial, el 5.3% ha tenido algún evento cardiovascular previo y el 5.2% ha sufrido alguna amputación (29).

La adición del verapamilo al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 podría mejorar sus cifras de glucosa, sin embargo, la información es limitada, particularmente en nuestra población. Se usará verapamilo tableta recubierta de liberación convencional ya que es el fármaco disponible en el cuadro básico del IMSS y ha mostrado seguridad comparado con el verapamilo de liberación prolongada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes adultos con DM1 con una dosis estable de insulina en los últimos 3 meses de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ¿cuál será la reducción de glucometrías promedio en ayuno en la bitácora al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas?

HIPÓTESIS

En pacientes adultos con DM1, las glucometrías promedio en ayuno en la bitácora reducirán una mediana de 24 mg/dL al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas (50).

OBJETIVOS

a) Objetivo general

- Evaluar los cambios en las glucometrías promedio en ayuno en la bitácora al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas al tratamiento de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

b) Objetivos secundarios.

- Evaluar la tendencia de hemoglobina glucosilada al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas al tratamiento de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Evaluar los cambios en las glucometrías promedio a las 2 horas posprandiales en la bitácora al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas

al tratamiento de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Evaluar el número de episodios de hipoglucemia e hipoglucemia ≤ 54 mg/dl al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas al tratamiento de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Reportar los efectos adversos en los pacientes con DM1 a las 2 semanas y al mes de agregar por lo menos 160 mg de verapamilo vía oral cada 24 horas al tratamiento de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Piloto, prospectivo, cuasiexperimental.

Población de estudio:

- **Universo de estudio:** Pacientes con DM1 pertenecientes a la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- **Periodo de estudio:** De julio 2018 a julio 2019.
- **Lugar de estudio:** Ciudad de México.

Procedimientos

- 1) Se identificó a los pacientes con DM1 que cumplieran los criterios de inclusión, sin tener ningún criterio de no-inclusión.
- 2) Los pacientes seleccionados que se invitaron a participar recibieron la carta de consentimiento informado, otorgando tiempo suficiente para su lectura, comprensión y

aclaración de dudas con el personal médico. Una vez que se aceptó participar de forma voluntaria, la carta se firmó y resguardó de forma confidencial (*Anexo 1*).

- 3) Se instruyó sobre la adecuada técnica para la determinación de presión arterial (*Anexo 2*), se aclararon dudas (si existieron) y se corroboró la técnica mediante un ejercicio de prueba, en el cual no debía haber diferencia mayor a 10 mmHg en la determinación realizada por el sujeto y la determinación realizada por el médico.
- 4) Se consignaron los datos clínicos y bioquímicos de los participantes en la hoja de captura de datos (*Anexo 3*), la cual se actualizó en las consultas subsecuentes en la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 5) Se otorgó receta por verapamilo, a dosis inicial de 80 mg cada 12 horas vía oral.
- 6) Se citó dos semanas después para ajuste de dosis de verapamilo. En caso de TA entre 140/90 mmHg y 150/100 mmHg, se agregó 80 mg adicionales, para una dosis resultante de 80 mg vía oral cada 8 horas. En caso de TA mayor a 150/100 mmHg, se agregaron 160 mg adicionales, para una dosis resultante 160 mg vía oral cada 12 horas. En caso de TA menor de 90/60 mmHg, se suspendió el tratamiento con verapamilo.
- 7) Se citó un mes después del inicio del tratamiento, con estudios de laboratorio, bitácora de glucometrías y de presión arterial, datos que fueron consignados en el expediente y hoja de registro de datos en el *Anexo 3*.
- 8) En caso de presentar algún efecto adverso durante el estudio, el paciente podía comunicarse con el Dr. Francisco Javier Pozos Varela al teléfono 56276900, extensión 21553 o al Comité de Ética a la extensión 21230, además de poder acudir al servicio de Admisión Hospitalaria las 24 horas, los 7 días de la semana.
- 9) Los eventos adversos se reportaron de acuerdo a la clasificación CTCAE versión 5.0 en donde eventos grado 3, 4 o 5 se consideraron suficientes para suspender el tratamiento

(52). Estos eventos serios se reportaron al comité de ética inmediatamente. Los eventos grado 1 o 2 se reportaron al final del estudio.

10) Los estudios de laboratorio se procesaron de manera rutinaria en el Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizaron los resultados de los estudios solicitados durante la atención habitual de estos pacientes a requerimiento de los médicos tratantes.

11) Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS, los resultados que resultaron limítrofes para la significancia estadística, se revisaron con el programa STATA, antes de referirlos como verídicos.

Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años.
2. Con capacidad para otorgar consentimiento informado y detección de eventuales efectos adversos de tratamiento.
3. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 con base en los criterios actuales de la ADA.
4. Hemoglobina glucosilada basal <10%.
5. Si son mujeres con actividad sexual, estar usando un método anticonceptivo confiable (anticoncepción hormonal o preservativo).
6. Presión arterial sistólica mayor a 90 mmHg y presión arterial diastólica mayor a 60 mmHg.
7. Pacientes que ya realicen monitoreo ambulatorio de glucosa y de presión arterial en su domicilio.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de DM2, diabetes gestacional, diabetes inducida por medicamentos o por enfermedad/cirugía pancreática y otros tipos de diabetes mellitus.

2. Pacientes que no firmaron consentimiento informado o que no tengan la autonomía para hacerlo.
3. Pacientes que estuvieron siendo evaluados simultáneamente por otro endocrinólogo, internista o clínica de diabetes en donde el esquema pudiera ser modificado antes de recolectar los datos.
4. Pacientes en los que se ha comentado o demostrado falta de apego al tratamiento por causas propias del paciente.
5. Uso de medicamentos que modifiquen los niveles de glucemia (como esteroides, inmunosupresores, etc.).
6. Mujeres embarazadas o lactando.
7. Pacientes hospitalizados o con infecciones o procesos inflamatorios sistémicos activos al momento.
8. Pacientes con enfermedades concomitantes no controladas que puedan modificar la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina en los últimos 3 meses previos, como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, cirugía reciente no ambulatoria, historia de evento cardiovascular mayor.
9. Pacientes con condiciones que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos asociados al verapamilo: hipersensibilidad, insuficiencia hepática de cualquier grado, enfermedad renal con tasa de filtrado glomerular estimada o medida menor a 60 ml/min/1.72m², disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca de cualquier grado, bloqueo AV de segundo o tercer grado, tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg, fibrilación auricular con vía accesoria como síndrome de Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine, miastenia gravis.

10. Pacientes que usen fármacos que puedan interactuar con el verapamilo: beta bloqueadores (metoprolol, bisoprolol, propranolol, atenolol), acetilsalicílico ácido, anticoagulantes orales, anticolinesterásicos, barbitúricos, bloqueantes neuromusculares, bupivacaína, carbamazepina, ciclosporina, cimetidina, dantroleno sódico, digoxina, diltiazem, disopiramida, fenobarbital, hidantoínas, hidroquinidina, hipoglucemiantes sulfoniluréticos, lanatósido-c, carbonato de litio, neostigmina, pramipexol, quinidina, rifampicina, rituximab, salicilatos, sulfonamidas, tacrolimus, teofilina y terfenadina.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que perdieron el seguimiento en la clínica de diabetes durante el periodo de recolección de datos.
2. Pacientes que retiraron consentimiento informado.
3. Pacientes a quienes durante el seguimiento se les diagnostiquen enfermedades que modifiquen la sensibilidad a la insulina o la concentración de hemoglobina, como hipotiroidismo sin tratamiento, triglicéridos >500, colesterol >300, sangrado que requiera transfusiones o internamientos, inicio de eritropoyetina, uso de medicamentos mielotóxicos, limitación para la ingesta de alimentos de manera habitual o adecuada, cáncer, quimio o radioterapia, uso de yodo radioactivo a una dosis mayor de 50 mCi, cirugía reciente no ambulatoria o evento cardiovascular mayor.
4. Pacientes que presenten efectos adversos (CTCAE V. 5.0) categorías 3, 4 y 5 (52).
5. Pacientes que fallecieron por causas distintas a la diabetes, su tratamiento o sus complicaciones durante el seguimiento.
6. Pacientes de nuevo ingreso que resultaron embarazadas durante el periodo de seguimiento.

Tamaño de la muestra

Estudio piloto con 10 pacientes.

Variable dependiente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Glucometría en ayuno a las 4 semanas	Continua Cuantitativa	Determinación de glucosa en ayuno por glucometría después del tratamiento con verapamilo.	Mediana de las determinaciones de glucosa en ayuno por glucometría al estar tomando el tratamiento con verapamilo.	mg/dL	Bitácora del paciente al acudir a la cita programada.

Variable independiente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Dosis de verapamilo	Catórica Cualitativa	Cantidad de verapamilo administrado al día.	Cantidad de verapamilo administrado al día.	mg/día	Dosis indicada en expediente clínico

Otras variables de interés.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Enfermedades concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio, en este caso Diabetes Mellitus tipo1.	Nombre de la enfermedad presente	Expediente clínico
Complicaciones por diabetes	Cualitativa. Nominal.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Presencia de alguna complicación originada por diabetes mellitus.	Retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, oftálmica.	Expediente clínico.
Edad	Continua Catórica Independiente Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del estudio.	Años	Reportada en el expediente o identificación oficial
Género	Catórica Independiente Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente o identificación oficial

Tiempo diagnóstico diabetes	de de	Cuantitativa. Discreto. Independiente	Es el tiempo de conocerse con dicha patología	Número de años referido por el paciente	Años	Hoja de recolección de datos.
Dieta nutriólogo	por	Cualitativa nominal	Está siendo dirigido por un nutriólogo en la dieta	Está siendo dirigido por un nutriólogo en la dieta	Sí/No	Expediente clínico.
Actividad física		Cualitativa nominal.	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto energético mayor al basal.	El paciente realiza un mínimo de 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana	Sí/No	Expediente clínico.
IMC		Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m2 en el momento previo al tratamiento	kg/m2	Expediente clínico.
Péptido C		Cuantitativa Continua	Cadena de aminoácidos, que conecta las cadenas A y B de la proinsulina, liberándose en cantidades equimolares con la insulina.	Concentración del péptido C medida durante la valoración de los pacientes.	ng/mL	Reporte de laboratorio en expediente clínico.
Hipertensión		Cualitativa. Categórica. Dicotómica.	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la JNC	Sí/No.	Expediente clínico
Mediana de Glucosa en ayuno basal	de	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa por glucometría en ayuno	mg/dL	Bitácora del paciente al acudir a la cita programada
Mediana de Glucosa en ayuno seguimiento	de	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosa en ayuno por punción venosa	Determinación de glucosa por glucometría en ayuno a las 4 semanas de tratamiento.	mg/dL	Bitácora del paciente al acudir a la cita programada
Mediana de glucosas postprandiales al inicio	de al	Cuantitativa Continua	Determinación de glucosas por punción venosa posterior a las comidas principales	Determinación de glucosa por glucometría posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales. Se realiza al inicio del estudio.	mg/dL	Bitácora del paciente al acudir a la cita programada
Mediana de	de	Cuantitativa	Determinación de	Determinación de	mg/dL	Bitácora del

glucosas postprandiales al seguimiento	Continua	glucosa en ayuno por punción venosa	glucosas por glucometría posterior a 2 hrs del inicio de las comidas principales a las 4 semanas del tratamiento.		paciente al acudir a la cita programada
Requerimientos de Insulina / kg de peso en 24 horas	Cuantitativa Continua	Cantidad de insulina requerida por Kg de peso del paciente para mantener determinadas concentraciones de glucemia.	Número de Unidades de insulina requeridas en relación al peso del paciente.	U/kg	Expediente clínico
HbA1c al inicio	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c medida previo al tratamiento	Concentración de HbA1c medida previo al cambio del tratamiento de insulina	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
HbA1c a las 4 semanas	Continua Cuantitativa	Concentración de HbA1c medida a las 4 semanas del tratamiento	Concentración de HbA1c medida a las 4 semanas de tratamiento	%	Reportada en el expediente o identificación oficial
TA al inicio	Continua Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos.	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, al inicio del protocolo de estudio, medida en el consultorio de endocrinología	mmHg	Expediente clínico
TA al final	Continua Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, posterior a las 4 semanas del tratamiento	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, posterior a las 4 semanas del tratamiento, medida en el consultorio de endocrinología	mmHg	Expediente clínico
Medicamentos concomitantes	Cualitativa. Nominal.	Medicamentos asociados al tratamiento de la diabetes, los cuales son para patologías diferentes a la misma.	Presencia de medicamento para las comorbilidades que presenta el paciente.	Nombre y dosis del medicamento utilizado.	Expediente clínico.
Presencia de	Cualitativa.	Antecedente de	Antecedente de	Nombre de la	Expediente

contraindicaciones o precauciones para el uso de verapamilo	Nominal	contraindicaciones para el uso de verapamilo	contraindicaciones para el uso de verapamilo	contraindicación	clínico
Apego	Cuantitativa. Continua.	Concordancia entre la prescripción indicada por el médico y la recibida por el paciente.	Cociente de la dosis recibida por el paciente entre la dosis prescrita por el médico, multiplicada por 100.	%	Expediente clínico.
Efectos adversos	Cualitativa. Nominal.	Efectos adversos reportados de acuerdo al CTCAE V 5.0, provocados por la administración de verapamilo.	Efectos adversos reportados de acuerdo al CTCAE V 5.0	Nombre del efecto adverso.	Expediente clínico.
Suspensión de verapamilo por efecto adverso	Cualitativa. Dicotómica.	Efectos adversos grado 3 o 4 o 5 de acuerdo al CTCAE V 5.0	Suspensión del verapamilo después de presentar un efecto adverso grado 3 o 4 o 5 de acuerdo al CTCAE V 5.0	Sí/No	Expediente clínico
Mediana de presión arterial en automonitoreo	Continua Cuantitativa	Presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos.	Mediana de la presión ejercida por la sangre, contra la pared de los vasos sanguíneos, posterior a las 4 semanas del tratamiento, medidas por el paciente con su propio aparato en su casa.	mmHg	Expediente clínico

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presenten criterios de elegibilidad serán invitados a participar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo una descripción general de los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se reportaron las frecuencias de las diferentes variables registradas. La

asociación se analizó dependiendo del tipo y distribución de las variables con chi cuadrada, t Student o r de Spearman. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

- **Riesgo de la investigación:** según la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, el presente estudio confiere un riesgo mayor al mínimo a los participantes ya que el tratamiento se administró a pacientes que no presentaron contraindicaciones para el mismo, incluyendo tanto hipertensos, como normotensos. Se consideró que, al administrarse una dosis baja, que no ha causado hipotensión en otros estudios, durante un periodo corto de evaluación, con ajuste de dosis estrictamente supervisado y con indicaciones de acción en caso de efectos adversos o descontrol hipertensivo, el paciente se encontraba en un riesgo similar si se estuviera tratando con otros fármacos a juicio del médico tratante. Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki.
- **Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** los pacientes se pudieron beneficiar del control de la presión arterial de acuerdo a lo indicado en las guías internacionales de manejo de hipertensión en diabetes, lo cual disminuye su riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. Potencialmente podría haber una mejoría en cuanto a su control de glucosa sin que este medicamento lo ponga en riesgo significativo. Su utilidad radicó en demostrar que los pacientes que fueron seleccionados con los criterios anteriores pueden tener diferencias en cuanto a la glucosa, HbA1c o hipoglucemias.

- Balance riesgo/beneficio: acorde a múltiples estudios en los que se ha administrado verapamilo en dosis de hasta 480 mg/día (comparada con la dosis de 160 mg/día del presente estudio), los efectos adversos suelen presentarse en menos del 10% de los pacientes, siendo la mayoría efectos leves (CTCAE V 5.0 grados 1 y 2), que no requieren disminución de dosis o suspensión del tratamiento. Por lo tanto, se consideró que el beneficio de un mejor control glucémico y disminución del riesgo de hipoglucemias (las cuales conllevan elevada morbilidad e incluso mortalidad), es mayor al riesgo de los potenciales efectos adversos.
- Confidencialidad: los pacientes tenían asegurada la confidencialidad de los datos ya que solo se capturaron sus datos completos en la hoja de datos, la cual se mantuvo en resguardo, bajo llave, de manera segura por los investigadores, sin acceso a personas ajenas a la investigación y se conservará por 5 años. Se asignó un número de registro a cada paciente para mantener sus datos en anonimato. Los registros y bases de datos se realizaron solo con dicho número de registro.
- Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado: los pacientes seleccionados que se invitaron a participar recibieron el consentimiento en la sala de espera de la consulta habitual de la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dicho consentimiento se solicitó por el investigador principal y colaboradores. El investigador principal no participó en la atención médica directa del paciente. Se otorgó tiempo suficiente para su lectura, comprensión, preguntas y aclaración de dudas con el personal médico antes de firmarlo y se solicitó a testigos firmar el consentimiento. El participante tuvo libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación.

- Selección de los potenciales participantes: se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión, de no-inclusión y de eliminación mencionados previamente.
- Procedimiento en caso de encontrar beneficios en la investigación: En caso de que el tratamiento haya sido favorable, podrá continuar con el mismo en decisión conjunta con su médico tratante. En los casos que el tratamiento no mejoró los niveles de glucosa, no disminuyó los episodios de hipoglucemia, o provocó algún efecto indeseable, se suspendió el verapamilo y el médico tratante continuó con su tratamiento habitual mediante el ajuste de insulina.
- Recursos, financiamiento y factibilidad: se contó con los recursos materiales (consultorio físico con instrumental médico de la Clínica de Diabetes del Centro Médico Nacional Siglo XXI) y humanos (personal médico capacitado, especialistas en endocrinología y con experiencia en protocolos de investigación) necesarios para el protocolo, por ende, no se solicitó financiamiento para este estudio. El fármaco se encuentra dentro del cuadro clínico de medicamentos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI y es parte del manejo habitual de la Clínica de Diabetes.
- Bioseguridad: Ya que los investigadores no movilizaron tejidos ni muestras biológicas no se requirió un procedimiento de bioseguridad.
- Experiencia del grupo: los doctores Ferreira y Ramírez son endocrinólogos y maestros en ciencias con experiencia en el manejo de pacientes con DM1, el diseño de protocolos, así como el análisis de datos. El Dr. Pozos es médico residente de 2º año de endocrinología quien cuenta también con la capacidad para evaluar a estos pacientes y ha sido entrenado en el manejo de datos y captura de información.

RESULTADOS

La figura 3 describe el algoritmo de elegibilidad, selección, seguimiento y análisis de los pacientes.

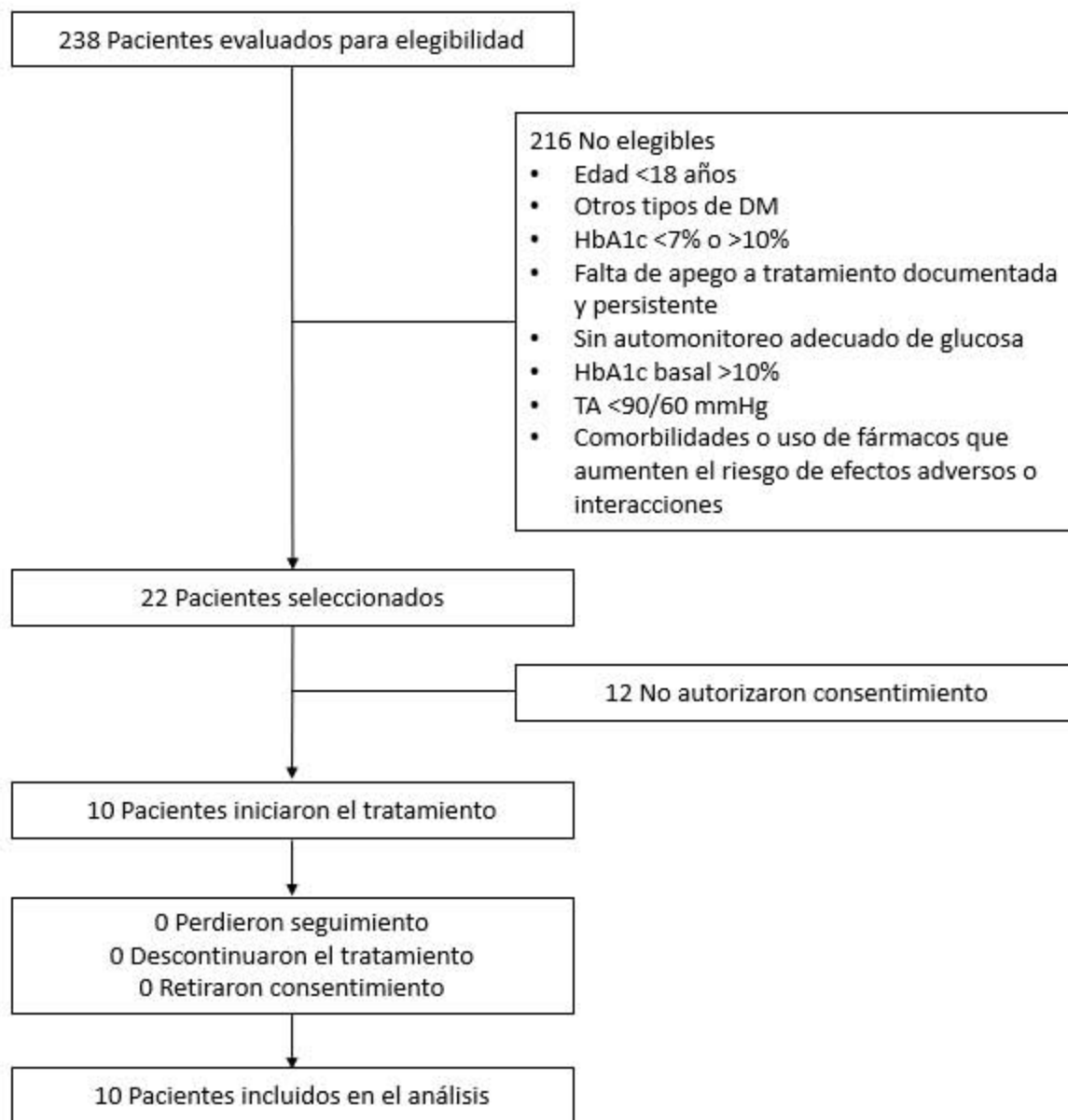


Figura 3. Elegibilidad, selección y seguimiento.

Se incluyeron 10 pacientes con DM1, con una edad de 30.5 años, de los cuales 70% fueron mujeres. El IMC se reportó en 26 kg/m². Solo el 20% tenía IMC normal, mientras 60% tenía sobrepeso y 20% obesidad. El tiempo de diagnóstico de DM1 fue de 17.5 años (9-23.3 años). El 100% de los pacientes fueron tratados con esquema intensivo de insulina basal-bolo. El 80% con insulina glargina como basal (el 62.5% de ellos con dos dosis de glargina y el resto con una dosis), mientras el otro 20% usaban NPH en dos dosis. Los bolos se realizaron con insulina lispro en el 90%, y con insulina humana de acción rápida en el 10%. Nueve pacientes tenían 3 bolos al día y solo uno tenía 2 bolos (de lispro). La mediana de dosis basal fue de 51 unidades (UI) por día (46-64 UI/día), la mediana de dosis total en bolos fue de 13 UI/día (9-25 UI/día), para un total de 78.5 UI/día (55.5-87 UI/día), correspondiente a 1.02 UI/kg/día (0.77-1.19 UI/kg/día). El 70% de los pacientes utilizaba insulina en dosis total diaria de una o más unidades por kilogramo de peso.

Tabla 3. Características de la población.

CARACTERÍSTICAS GENERALES n = 10	
Edad (años)	30.5 (25.5-37.5)
Mujeres n (%)	7 (70)
Tiempo de diagnóstico DM1 (años)	18 (9-23)
Tratamiento intensivo n (%)	10 (100)
Insulina total (Unidades/kg/día)	1.02 (0.77-1.20)
IMC (kg/m ²)	26 (25-30)
Sobrepeso n (%)	6 (60%)
Obesidad n (%)	2 (20%)
Dislipidemia n (%)	6 (60%)
Retinopatía n (%)	1 (10%)
Otras complicaciones microvasculares n (%)	0 (0%)
Complicaciones macrovasculares n (%)	0 (0%)
Hipotiroidismo n (%)	7 (70%)

Respecto a las comorbilidades, el 20% tenía HAS, ambos de menos de 2 años de diagnóstico, tratados con losartán 100 mg/día y uno con hidroclorotiazida 25 mg/día. Se encontró dislipidemia en el 60% (20% dislipidemia mixta, 20% hipercolesterolemia y 20% hipertrigliceridemia). Ningún paciente tenía hiperuricemia, hepatopatía o cardiopatía. Respecto a las complicaciones por diabetes, solo 10% tenía retinopatía, ninguno neuropatía, pie diabético, nefropatía o eventos cardiovasculares previos. El 70% tenía antecedente de hipotiroidismo, los cuales estaban bien controlados previos al estudio (TSH y T4 libre en rangos de normalidad). Solo un paciente tuvo otra enfermedad autoinmune (vitiligo).

Basal

Los pacientes iniciaron con una HbA1c de 8.7% (8.1-8.8%), ninguno tenía menos de 7%, solo 1 tenía menos de 7.5% y el 40% estaban debajo de 8.5%. El 40% tenía glucometrías de ayuno <130 mg/dL y el 80% glucometrías posprandiales <180 mg/dl. El número de hipoglucemias fue de 2.5 (0.8-7.8), y de hipoglucemias de ≤ 54 mg/dl fue de 1.5 (0-5). Todos tenían una depuración de creatinina de 90 ml/min/1.73m² o mayor, sin proteinuria. El 60% cumplía metas de triglicéridos <150 mg/dl, mientras el 80% tenía colesterol total menor a 200 mg/dL, el 60% niveles de colesterol LDL <100 mg/dl, y el 70% tenía c-HDL >50 mg/dl. El 100% se encontraba con una TA sistólica <140 mmHg, y solo un paciente tuvo TA diastólica de 90 mmHg. Todos iniciaron con dosis de 160 mg de verapamilo al día dividido en dos dosis.

Primeras dos semanas

La TA sistólica se mantuvo entre 100 y 120 mmHg en todos los pacientes, la TA diastólica entre 65 y 80 mmHg, mientras la depuración de creatinina permaneció arriba de 90 ml/min/1.73m².

El apego al verapamilo se reportó arriba del 80% en el 90% de los pacientes, solo 1 reportó un apego del 50%. Se reportaron efectos adversos CTCAE v5.0 grado 1 en 40% de los pacientes, que no requirieron discontinuar el medicamento: insomnio (3 pacientes), cefalea (2 pacientes), náusea (1 paciente), constipación (1 paciente).

Un mes de tratamiento

La HbA1c se ubicó en 8.4% (7.7-9.0%). Un paciente logró llegar a una HbA1c de 7%, dos pacientes debajo de 7.5% y el 60% debajo de 8.5% (*Gráfico 1*). Las glucometrías en ayuno fueron menores a 130 mg/dl en el 30% de los pacientes y las postprandiales menores a 180 mg/dl en el 60%. Después del tratamiento la frecuencia de hipoglucemias se redujo a 1.5 episodios/mes (0-5 episodios/mes, $p=0.026$), siendo estadísticamente significativo, lo cual no se observó con las hipoglucemias de ≤ 54 mg/dl (*Tabla 4*).

Tabla 4. Medianas y rangos intercuartílicos antes y después de 1 mes de tratamiento. Se considera estadísticamente significativo $p < 0.05$. Abreviaturas: HbA1c (Hemoglobina glucosilada). TA (tensión arterial).

Variable	Basal	Final	p
Glucosa de ayuno (mg/dl)	139 (121-169)	145 (126-176)	0.959
Glucosa posprandial (mg/dl)	159 (139-182)	169 (155-188)	0.285
HbA1c (%)	8.7 (8.1-8.8)	8.4 (7.7-9.0)	0.372
Número de hipoglucemias	2.5 (0.8-7.8)	1.5 (0-5)	0.026
Hipoglucemias ≤ 54 mg/dl	1.5 (0-5)	1 (0-1)	0.058
Urea (mg/dl)	27 (24-31)	30 (23-37)	0.114
Creatinina (mg/dl)	0.74 (0.70-0.81)	0.78 (0.68-0.82)	0.261
Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	111 (101-129)	108 (96-118)	0.838
Triglicéridos (mg/dl)	132 (76-213)	125 (107-173)	0.646
Colesterol (mg/dl)	152 (125-200)	161 (137-199)	0.838
Colesterol-LDL (mg/dl)	79 (47-118)	80 (60-111)	0.575
Colesterol-HDL (mg/dl)	57 (43-63)	53 (45-59)	0.878
TA sistólica (mmHg)	110 (100-120)	111 (104-117)	0.859
TA diastólica (mmHg)	70 (70-80)	75 (69-82)	0.905

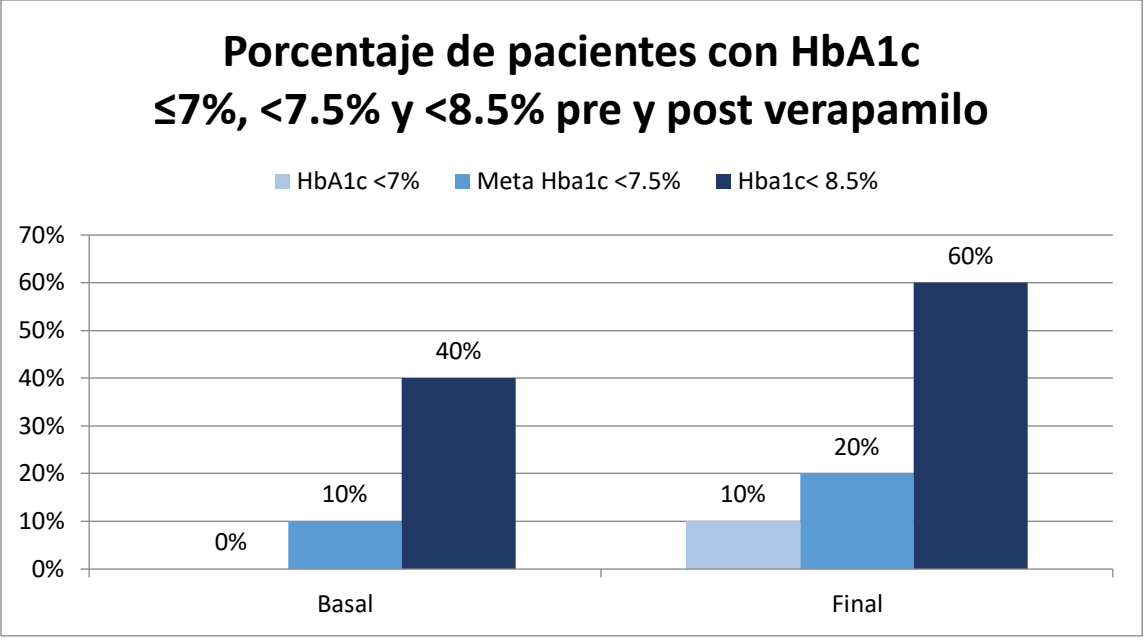


Gráfico 1. Grados de control alcanzados antes y después del tratamiento.

El 80% de los pacientes tuvieron triglicéridos menores a 150 mg/dl, el colesterol fue menor de 200 mg/dl en el 80%, c-LDL <100 mg/dl en el 60%, c-HDL >50 mg/dl en el 50%. La TA sistólica se mantuvo entre 90 y 130 mmHg y la diastólica entre 60 y 85 mmHg, sin reportarse hipotensión o eventos de hipotensión ortostática (Gráfico 2).

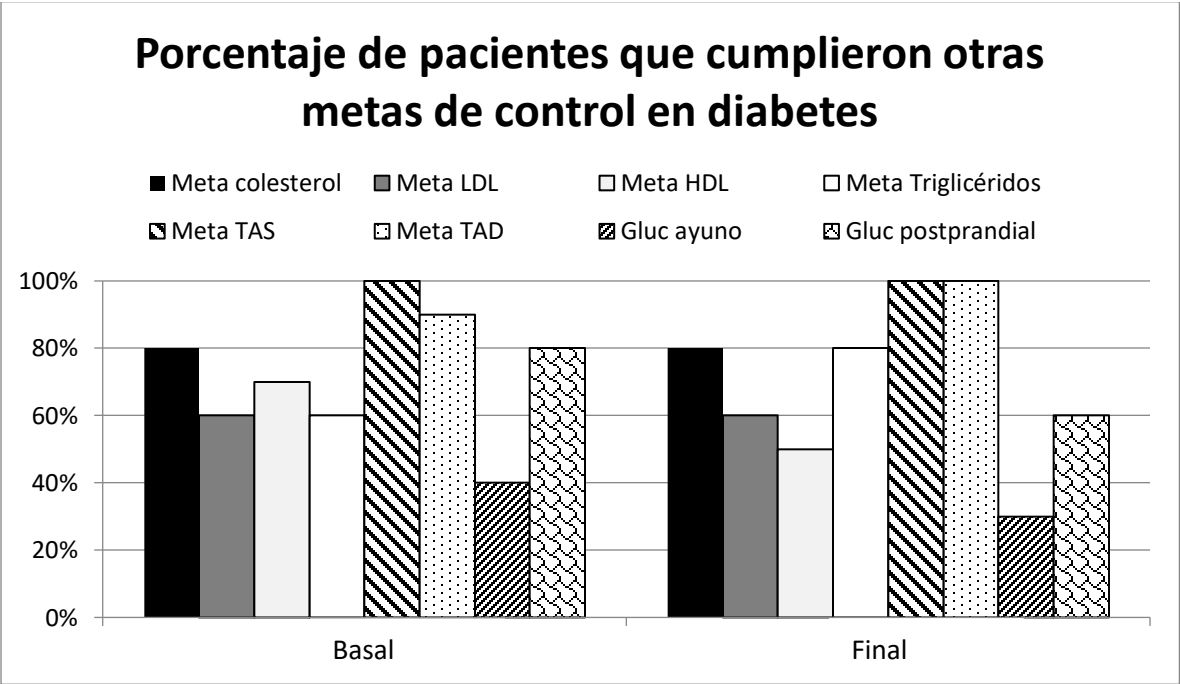


Gráfico 2. Otras metas de control antes y después del tratamiento.

El apego al verapamilo se reportó arriba del 80% en el 90% de los pacientes, solo 1 reportó un apego al 50%. Se reportaron efectos adversos en 30% de los pacientes: cefalea (2 pacientes), insomnio (2 pacientes), constipación (1 paciente). Estos fueron grado 1 en 1 paciente y grado 2 en 2 pacientes de acuerdo con la clasificación CTCAE v5.0. En total 2 de los pacientes suspendieron el tratamiento al final del estudio debido a los efectos adversos, en uno se tuvo necesidad de modificar la dosis de insulina en más del 10% y en otro se disminuyó la dosis de verapamilo a 80 mg/24 horas por efectos adversos (insomnio). El paciente que reportó apego bajo fue el mismo a las 2 semanas y al mes de tratamiento.

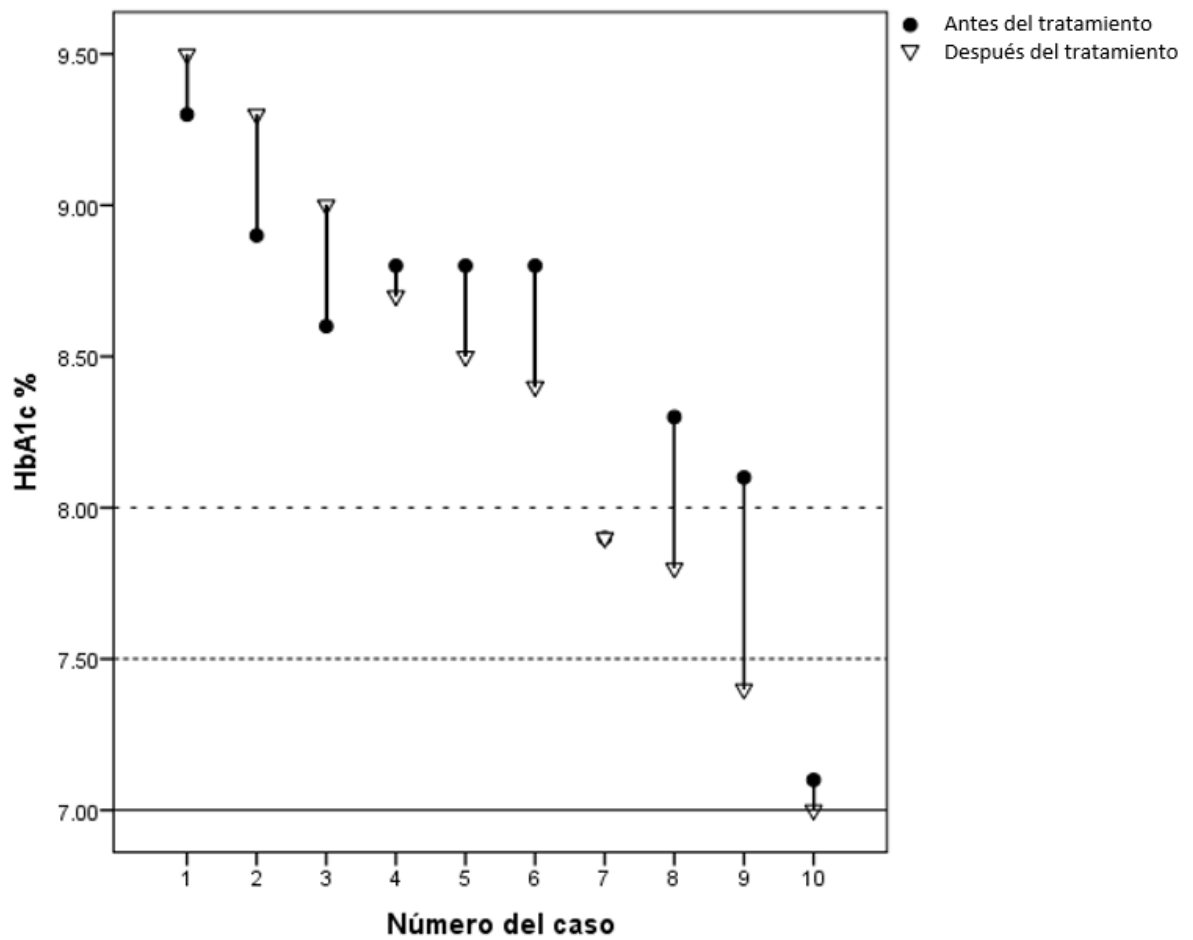


Figura 4. Concentración de HbA1c antes y después del tratamiento con verapamilo por paciente.

En la figura 4 se presenta un análisis de casos en el que se observa que tres pacientes tuvieron un incremento en la HbA1c, 6 bajaron sus porcentajes y un paciente se mantuvo igual. Se encontró una relación estadísticamente significativa en el cambio de HbA1c entre los grupos con HbA1c basal mayor o menor de 8.8% respectivamente ($p=0.044$). El caso 7 es el que tuvo apego del 50%, en el cual no hubo cambios de HbA1c. En los casos 5 y 9 se modificó dosis o suspendió tratamiento al final del estudio por efectos adversos. El caso 3 disminuyó la dosis por efectos adversos y no lo suspendió; este paciente inició con HbA1c alta y tuvo incremento al final del estudio.

En la Figuras 5 y Figura 6 se representa el número de hipoglucemias. Se observa que después del tratamiento el 60% de los pacientes presentó una reducción de los episodios de hipoglucemia ($p=0.026$) y de hipoglucemia ≤ 54 mg/dl ($p=0.058$).

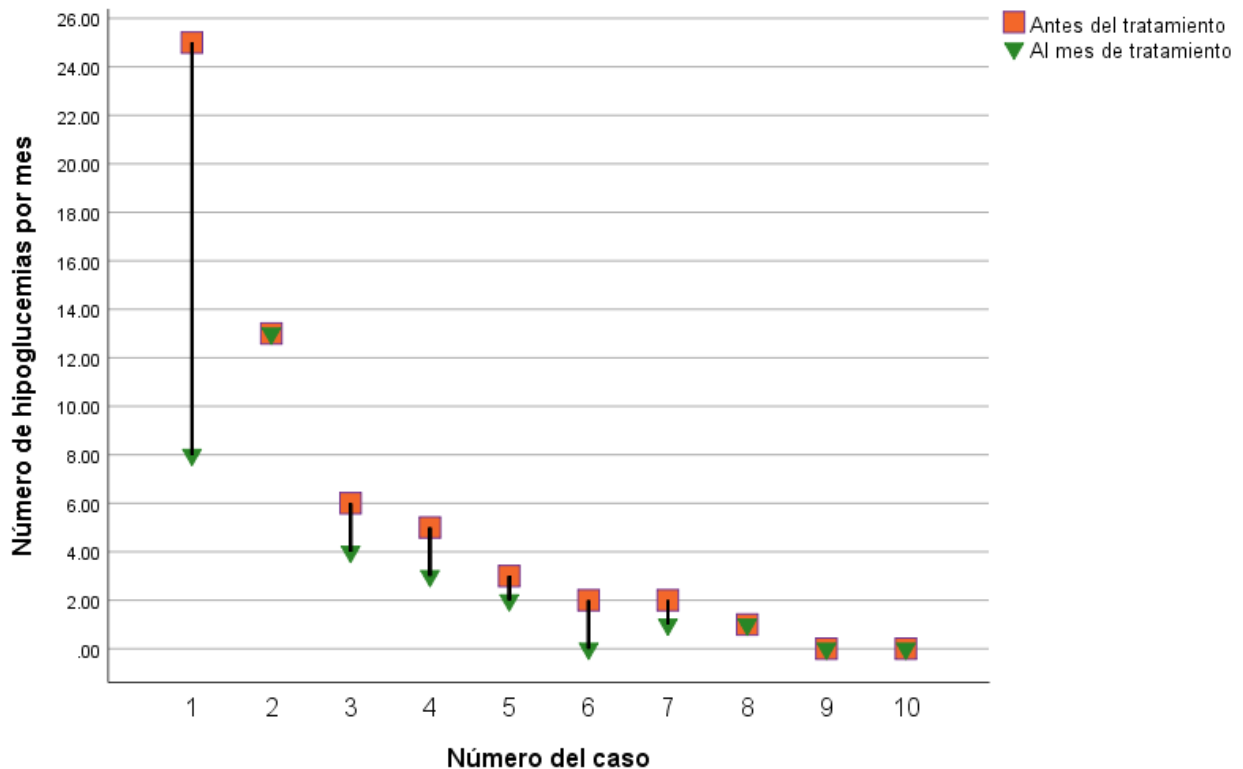


Figura 5. Número de hipoglucemias por mes antes y después del tratamiento con verapamilo.

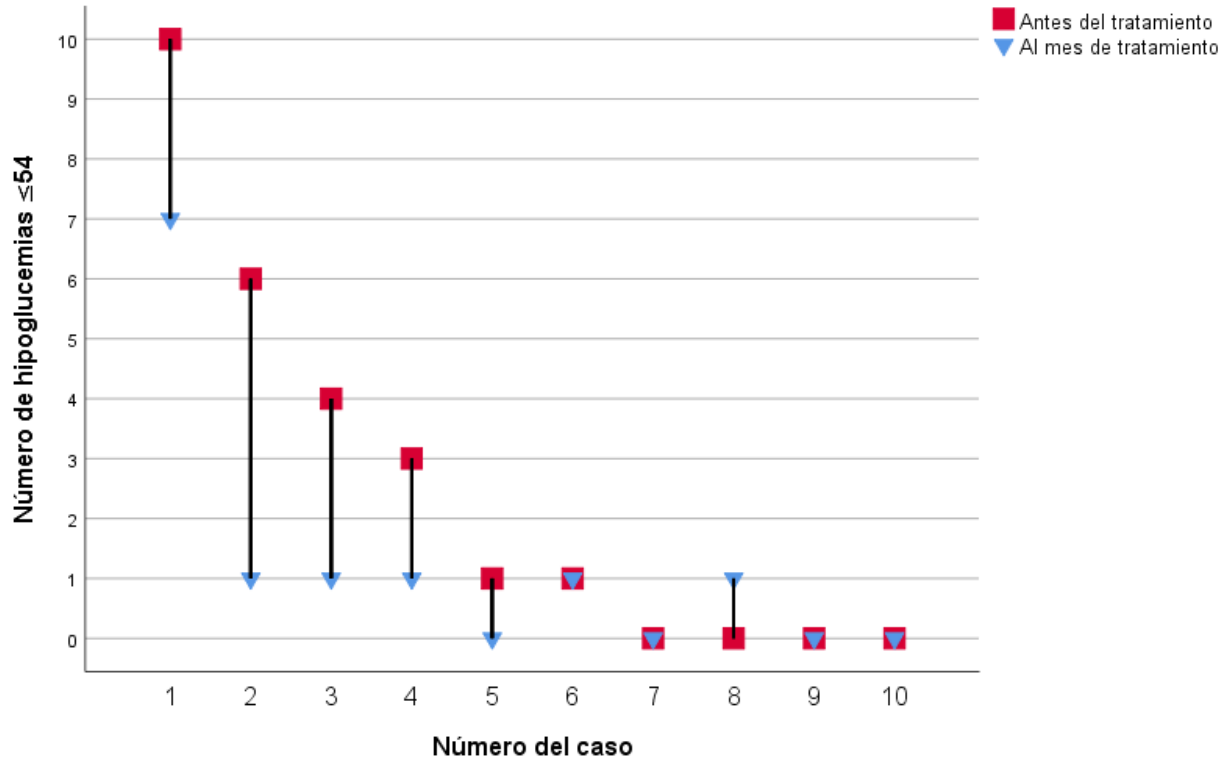


Figura 6. Número de hipoglucemias ≤ 54 mg/dl por mes antes y después del tratamiento con verapamilo.

Comparando a los pacientes que presentaron efectos adversos asociados al tratamiento, contra aquellos que no los presentaron, no se encontró un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de estos.

DISCUSIÓN

La DM1 representa 5-10% de los casos de diabetes mellitus; sin embargo, en México no se tiene una estadística formal de la prevalencia de la enfermedad, aunque se calcula una incidencia de 6.2 por cada 100,000 personas menores de 19 años (8), que es el grupo en el cual se diagnostican la mayor parte de los casos (53). La ADA define metas de control glucémico y no glucémico. Dentro de las metas de control glucémico, se encuentra mantener una glucosa de ayuno/preprandial entre 80-130 mg/dl, una glucosa posprandial (1-2 horas) <180 mg/dl y una HbA1c $\leq 7\%$, adecuando estas metas a las condiciones del paciente como tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de complicaciones, comorbilidades, estado cognitivo, esperanza de vida y riesgo de hipoglucemia (54). Se ha demostrado que el control glucémico y de factores de riesgo cardiovascular, disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes, tanto micro como macrovasculares (12–14). En México la diabetes mellitus genera un costo de 85 mil millones de pesos al año, de los cuales el 15% se debe a pérdidas por ausentismo laboral y el 12% por mortalidad prematura.

Actualmente el tratamiento de la DM1 cuenta con pocas alternativas farmacológicas fuera de la terapia con insulina en inyecciones o en infusión continua, por lo que se ha investigado el uso de nuevos medicamentos como el verapamilo. Se ha observado que el verapamilo disminuye la expresión de la proteína de interacción con tiorredoxina (TXNIP), la cual es estimulada por estados de hiperglucemia. La TXNIP modula el estado redox y la señalización intracelular mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS), mediante la inhibición de la forma reducida de la tiorredoxina, una proteína redox del sistema antioxidante. El verapamilo, al inducir una menor expresión de TXNIP, permite una mejoría en la actividad antioxidante de la tiorredoxina, lo cual favorece la función y supervivencia de la célula beta pancreática (55).

Debido a que en nuestras instituciones de salud pública contamos con menos recursos farmacológicos que en otros países, aunado a que no hay lineamientos sobre el uso de verapamilo en DM1 y a la escasa evidencia de estudios clínicos, quisimos determinar si la adición de este fármaco en pacientes con dosis estables de insulina podría mejorar el control glucémico. La población incluida fueron pacientes con DM1 fuera de metas de control glucémico pese a realizar múltiples ajustes a la insulino terapia y lograr una dosis estable de la misma. Solo uno presentaba complicaciones microvasculares (retinopatía) y todos eran activos, ya sea trabajadores o estudiantes.

Los niveles de glucometrías tanto de ayuno/preprandiales, como las posprandiales, antes y después del tratamiento no fueron estadísticamente distintos. La HbA1c relaciona el promedio de niveles de glucemia de los 2-3 meses previos, sin embargo, el último mes es el que representa la mayor glucosilación de la hemoglobina (50%), por lo que la utilizamos para evaluar la tendencia en el control glucémico global. La HbA1c mostró una reducción no significativa después del tratamiento, sin aumentar el número de hipoglucemias, y se observó una relación estadísticamente significativa en el cambio de HbA1c entre los grupos con HbA1c basal mayor o menor de 8.8% respectivamente ($p=0.044$), por lo que se propone que en estudios posteriores se incluya a población con HbA1c $\leq 8.8\%$. Después del tratamiento el número de pacientes con HbA1c de $\leq 7\%$ pasó del 0 al 10%, con HbA1c $\leq 7.5\%$ del 10 al 20%, y con HbA1c $\leq 8.5\%$ del 40 al 60%.

No se encontraron diferencias significativas antes y después del tratamiento en las otras variables a excepción de una disminución en el número de hipoglucemias por mes. No se conoce con precisión el mecanismo por el cual el verapamilo podría reducir los episodios, pero fue un hallazgo también observado en el estudio de Ovalle y colaboradores, en donde el grupo con verapamilo presentó 0.5 episodios/mes contra 2.7 episodios/mes en el grupo placebo. En

dicho estudio se observó además una disminución en los requerimientos de insulina, aunque se incluyeron pacientes con DM1 de recién diagnóstico y con niveles de péptido C detectable, lo que indica una mayor reserva pancreática que la presente en nuestra población (45).

Se presentaron efectos adversos en el 40% de los pacientes a las 2 semanas, y disminuyó a 30% al mes. Estos fueron cefalea, insomnio, náusea y estreñimiento (categorías 1 y 2 del CTCAE v5.0), sin presentarse ningún evento adverso grave. Estos fueron efectos esperados para el fármaco, aunque con una frecuencia mayor a la reportada, en particular el insomnio, probablemente por el tipo de formulación. Se utilizó verapamilo de liberación estándar, debido a que es el fármaco con el que contamos en el cuadro básico de la institución, en vez de verapamilo de liberación sostenida, que ha sido el más usado en los estudios tanto de diabetes mellitus, como de hipertensión arterial. Pese a esta formulación y a que el 80% de los pacientes eran normotensos, ningún paciente presentó hipotensión o eventos de hipotensión ortostática, por lo que consideramos que mantiene un adecuado perfil de seguridad aunque sugerimos el uso de verapamilo de liberación sostenida.

Nuestro estudio presenta múltiples limitaciones que deben considerarse para la realización de un estudio posterior. Al ser estudio piloto, la población y el tiempo de seguimiento fueron pequeños, por lo que se requieren de ensayos más grandes y con mayor tiempo de evaluación para confirmar los hallazgos encontrados. Uno de los factores que más influyeron en el número de pacientes seleccionados, fue que pocos realizan un automonitoreo adecuado, ya sea por falta de apego o por falta del recurso económico para adquirir las tiras reactivas. Otra de las debilidades de nuestro estudio, es que se usó monitorización con glucometrías capilares, por ende, no se pudo determinar si el verapamilo influyó sobre la variabilidad glucémica, un importante factor asociado con el desarrollo de complicaciones por DM (56,57).

CONCLUSIONES

- El tratamiento a corto plazo con verapamilo de liberación estándar, a dosis de 160 mg por día no resulta en modificaciones de la glucometría de ayuno/preprandial o posprandial.
- Se observó una tendencia a la disminución de la HbA1c, particularmente en aquellos pacientes con HbA1c basal $\leq 8.8\%$, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento con el medicamento.
- Su efecto en la disminución del número de hipoglucemias puede hacer del verapamilo una alternativa en el tratamiento adyuvante de pacientes con DM1 e hipoglucemias frecuentes.
- El verapamilo mostró un perfil de seguridad aceptable, sin provocar hipotensión o eventos de hipotensión ortostática. Los efectos adversos fueron leves, aunque con mayor frecuencia que la reportada, probablemente por la formulación de liberación estándar.
- Se requieren estudios con mayor población y tiempo de seguimiento para confirmar los resultados obtenidos.
- Con base en la información actual no se puede recomendar la administración de verapamilo de forma sistemática a los pacientes con DM1.

REFERENCIAS

1. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850–867.
2. ADA. *Medical Care*. *Stand Med Care Diabetes* 2018. 2018;41(January).
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81.
4. Hernández M. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016*. Ciudad de México; 2016. p. 6.
5. OECD. *Panorama de la Salud 2017*. Indicadores de la OCDE. 1st ed. OECD; 2018. 220 p.
6. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med (Baltim)*. 2015 Dec 1;81:445–50.
7. World Health Organization. ICD-10 Version:2010 [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 17]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
8. Gómez-Díaz RA, Pérez-Pérez G, Hernández-Cuesta IT, Rodríguez-García JDC, Guerrero-López R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):e77.
9. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016 Feb;92(1084):63–9.
10. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 May;19(3):346–53.
11. Farandji J. Results of the Multicentric Study RENACED on Type 1 Diabetes Mexican Patients. 2017.
12. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group for the DR. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
14. Bajaj H, Zinman B. Steno-2 — a small study with a big heart. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Dec 7;12(12):692–4.

15. Instituto Mexicano para la Competitividad. Kilos de más, pesos de menos: Los costos de la obesidad en México. 2015.
16. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 4]. Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
17. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Supplement 1):S55–64.
18. Gutiérrez J, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A, Cuevas Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 2da ed. Inst Nac Salud Pública. 2013;
19. Farandji J. Results of the Multi-Centric Study RENACED Diabetes Tipo 1 in Mexico. 2018.
20. Crasto W, Jarvis J, Davies MJ. Handbook of insulin therapies. 1st ed. Handbook of Insulin Therapies. London: Springer International Publishing; 2016. 219 p.
21. Dirección de Prestaciones Médicas. Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social. México; 2018. p. 422.
22. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Supplement 1):S73–85.
23. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, Porfirio GJM, Martimbianco AL, Riera R, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2019 Dec 3;11(1):2.
24. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane database Syst Rev. 2016 Jun 30;(6):CD012161.
25. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2014 Oct 1;349(oct01 6):g5459–g5459.
26. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2012 Sep 4;157(5):336.

27. Quirós C, Giménez M, Ríos P, Careaga M, Roca D, Vidal M, et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med.* 2016 Oct;33(10):1422–6.
28. Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S103–23.
29. Vega Carrillo L, Ferreira Hermosillo A, Ramírez Rentería C. COMPARACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 QUE CAMBIAN DE ESQUEMA DE INSULINA BASAL A BASAL-BOLO: EVALUACIÓN INICIAL Y A LOS 3 MESES DEL CAMBIO DE ESQUEMA. Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
30. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA, Murillo J, Benaiges D, Castells I, et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2011 Jul;25(4):232–6.
31. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017 Jan 10;317(2):165.
32. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Sep 22;40(9):1273–84.
33. Brook RD, Rajagopalan S. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens.* 2018 Mar;12(3):238.
34. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575–85.
35. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829–40.
36. Patney V, Whaley-Connell A, Bakris G. Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Spectr.* 2015 Aug;28(3):175–80.
37. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.

CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2019 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract.* 2019 Jan;25(1):69–100.

38. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 12th ed. McGraw-Hill; 2012. 2066 p.
39. Ipswich (MA). Verapamil | DynaMed Plus [Internet]. EBSCO Information Services. 2018 [cited 2018 Dec 23]. Available from: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233316/>
40. Food and Drug Administration. Verelan (verapamil hydrochloride) capsules label. Gainesville; 2009.
41. Midtbø K, Hals O, van der Meer J, Storstein L, Lauve O. Instant and sustained-release verapamil in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1986 Feb 26;57(7):59D–63D.
42. Frishman WH, Eisen G, Charlap S, Strom JA. Long-term safety and efficacy comparison of immediate-release and sustained-release oral verapamil in systemic hypertension. *J Clin Hypertens.* 1987 Dec;3(4):605–9.
43. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol.* 2006 Oct;13(10):1066–77.
44. Hemmeler MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jan;14(1):98–104.
45. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med.* 2018 Aug 9;24(8):1108–12.
46. Andersson DE, Röjdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand.* 1981;210(1–2):27–33.
47. SHAMOON H, BAYLOR P, KAMBOSOS D, CHARLAP S, PLAWES S, FRISHMAN WH. Influence of Oral Verapamil on Glucoregulatory Hormones in Man*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Mar;60(3):536–41.
48. Cooper-DeHoff R, Cohen JD, Bakris GL, Messerli FH, Erdine S, Hewkin AC, et al. Predictors of Development of Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease Taking Antihypertensive Medications (Findings from the INternational VErapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol.* 2006;98(7):890–4.

49. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing β -Cell Loss and Diabetes With Calcium Channel Blockers. *Diabetes*. 2012 Apr 1;61(4):848–56.
50. Khodneva Y, Shalev A, Frank SJ, Carson AP, Safford MM. Calcium channel blocker use is associated with lower fasting serum glucose among adults with diabetes from the REGARDS study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 May;115:115–21.
51. Yin T, Kuo S-C, Chang Y-Y, Chen Y-T, Wang K-WK. Verapamil Use Is Associated With Reduction of Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2604–10.
52. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
53. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241–55.
54. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 17;42(Supplement 1):S61–70.
55. Poudel R, Kafle N. Verapamil in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(5):788.
56. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. 2008 Dec;34(6):612–6.
57. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013 Jun 16;50(3):437–42.

ANEXOS

Anexo 1 Carta de consentimiento informado.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN



NOMBRE DEL ESTUDIO: Cambios en la glucosa de ayuno en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y verapamilo. Comparación antes y después de un mes del tratamiento: Estudio piloto.

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NÚMERO DE REGISTRO:

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: Dra. Claudia Ramírez Rentería, matrícula 311370044 (**Investigador principal**), Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dr. Francisco Javier Pozos Varela.

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez". Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, delegación Cuauhtémoc, CP 06720.

NUMERO DEL PARTICIPANTE _____

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México, a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad donde hay falta absoluta de insulina, provocando que usted tenga niveles altos de azúcar (glucosa) en la sangre. El tener niveles de azúcar elevados por mucho tiempo puede provocar otras enfermedades llamadas complicaciones de la diabetes. Estas complicaciones pueden ser infartos al corazón o cerebro, daño al ojo y ceguera, insuficiencia renal y necesidad de diálisis, daño a los nervios de su cuerpo, provocando dolor u hormigueo en manos o pies. Es mucho más probable que estas complicaciones se presenten cuando los pacientes no tienen un buen control de sus niveles de azúcar. Para conocer el grado de control de la diabetes utilizamos dos métodos: el primero es con los registros de sus niveles de azúcar tanto en ayuno, como después de las comidas, y el segundo es con la hemoglobina glucosilada, la cual es un estudio de laboratorio que nos dice el promedio de sus niveles de azúcar de los últimos 2 a 3 meses. Nosotros definimos como control adecuado cuando se alcanza un nivel de hemoglobina glucosilada menor a 7%, sin embargo, actualmente solo 1 de cada 5 pacientes lo logran y no se cuenta con muchas alternativas para su tratamiento a parte de la insulina.

El verapamilo es un medicamento cuya indicación clásica ha sido tratar la presión alta, sin embargo, se ha demostrado que su uso en pacientes con diabetes (tanto aquellos con presión arterial alta, como con presión arterial normal) puede ayudar a mejorar el control de su azúcar y a disminuir los episodios de azúcar baja (hipoglucemias).

El objetivo del estudio al que usted está invitado es determinar si agregar verapamilo al tratamiento de su diabetes logra un mejor control de su azúcar.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

El verapamilo es un medicamento que ha demostrado su seguridad desde hace más de 40 años. Los efectos adversos que podría presentar son: dolor de cabeza (1-12%), estreñimiento (9%), mareo (4%), malestar estomacal (3%), náusea (3%), presión baja (1.5%-3%), hinchazón de piernas (2%), salpullido (2%), inflamación leve de hígado (1%), alteración del sueño (1%). Latido lento del corazón (1.4%), sobre todo en pacientes con enfermedad cardíaca previa.

No se ha observado que el verapamilo provoque efectos dañinos o malformaciones en los hijos de mujeres embarazadas o que estén proporcionando lactancia, sin embargo, no se ha estudiado en estas pacientes y no se recomienda su uso, por lo que se si está embarazada o planea estarlo, debe informar al médico. En caso de encontrarse en edad fértil y con actividad sexual, se recomienda el uso de un método anticonceptivo.

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o raramente un moretón que desaparece en menos

de una semana. Otra molestia es la derivada de la determinación de los niveles de azúcar en sangre capilar del dedo, procedimiento al que la mayoría de pacientes con DM1 ya están acostumbrados.

POSIBLES BENEFICIOS

Si los resultados son positivos, el verapamilo favorecerá al control de sus niveles de azúcar de ayuno y después de los alimentos, además de disminuir el riesgo de episodios de azúcar baja (hipoglucemias).

PROCEDIMIENTOS

En caso de haber aclarado sus dudas y aceptar este consentimiento, el procedimiento consiste en recibir la receta por verapamilo. Se iniciará a una dosis de 1 tableta de 80 mg cada doce horas. Se recomienda antes de la comida y antes de la cena. Se sugiere determinación de la presión arterial una vez por semana con las indicaciones detalladas en el *Anexo 2* y en caso de que la primera cifra de presión sea menor de 90 mmHg, comunicarse al teléfono **56276900 Ext 21553**. El tratamiento tendrá una duración de 1 mes, luego del cual será reevaluado con una cita concertada por el personal médico, junto con los estudios de laboratorio y con el registro de su bitácora de niveles de azúcar. Por lo tanto, se planea solo una visita adicional y una toma de muestra de sangre durante la realización de este estudio. No se almacenará el material biológico (sangre) proporcionado en la muestra.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MÉDICO

En caso de presentar algún efecto adverso puede comunicarlo al Dr. Francisco Javier Pozos Varela. Tel. **56276900 Ext 21553**, además de que podrá recibir atención médica en caso necesario acudiendo al servicio de urgencias (Admisión Continua) de esta unidad los 7 días de la semana, las 24 horas del día.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Una vez que se hayan analizado e interpretado los datos obtenidos, usted tendrá derecho a conocer sus resultados de forma individual, así como los resultados del estudio completo con la información del resto de pacientes (sin conocer los datos personales, para así mantener el anonimato).

En caso de que el tratamiento haya sido favorable, podrá continuar con el mismo en decisión conjunta con su médico tratante. En caso de que el tratamiento no haya mejorado sus niveles de glucosa o disminuido los episodios de azúcar baja, o le haya provocado algún efecto indeseable, se suspenderá el verapamilo y el médico tratante continuará con su tratamiento habitual mediante el ajuste de insulina.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

En caso de colección de material biológico:

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | No autorizo la toma de muestra. |
| <input type="checkbox"/> | Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. |
| <input type="checkbox"/> | Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros. |

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione (tanto verbalmente o mediante el uso de su expediente clínico), se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar un efecto adverso relacionado con el estudio contacte por favor a: Dr. Francisco Javier Pozos Varela o a la Dra. Claudia Ramírez Rentería, matrícula 311370044 (Investigador principal), al Tel. **56276900 Ext 21553**.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900 Ext 21230, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico de revisar su historial, laboratorios, datos clínicos y personales contenidos en su expediente médico.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la Secretaría de Salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la **participante** en letra de molde

Firma del **participante**

Nombre de él/la **testigo (1)** en letra de molde

Nombre de él/la **testigo (2)** en letra de molde

Dirección, relación y firma del **testigo (1)**

Dirección, relación y firma del **testigo (2)**

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dra. Claudia Ramírez Rentería (matrícula 311370044) Investigador Principal

Firma del médico que obtiene el consentimiento

Fecha y hora



Protocolo: Cambios en la glucosa de ayuno en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y verapamilo. Comparación antes y después de un mes del tratamiento: Estudio piloto

Técnica de toma adecuada de presión arterial e instructivo para pacientes

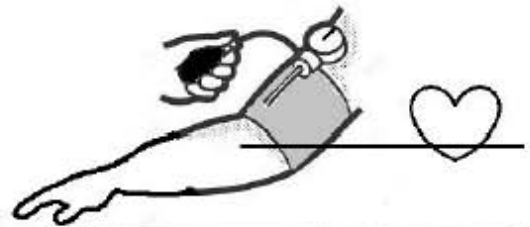
Nombre del paciente	Afiliación
---------------------	------------

Se deben de tomar en cuenta las siguientes consideraciones antes de la toma de presión arterial:

- Estar en una habitación tranquila.
- Evitar ruido y situaciones de alarma.
- La temperatura ambiente debe ser templada, mucho frío o mucho calor pueden alterar la medición. Una temperatura adecuada son 20 grados centígrados.
- No comer abundantemente, no fumar, no beber alcohol ni café, ni hacer ejercicio, al menos media hora antes de la medición.
- No tomar medicamentos previos a la toma de los medicamentos, incluidas gotas para ojos o tratamientos para otras enfermedades.
- No tener la vejiga llena de orina.

Procedimiento:

- Colocar el brazo descubierto (sin ropa encima).
- Sentarse cómodamente o recostarse, poniendo el brazo donde se vaya a medir la presión. El brazo (de preferencia el izquierdo) debe estar apoyado sin hacer fuerza y estar a la altura del corazón.
- Colocar las marcas del brazalete en la parte de enfrente del brazo.
- Esperar en esta posición 5 minutos.
- Verifique si su aparato es para la muñeca en cual la debe usar (casi siempre es solo en la izquierda).
- No hable ni se mueva mientras esté el aparato funcionando.
- No repita varias veces la medición.



Procedimiento con estetoscopio

- Palpar la arteria braquial (pliegue interno del codo) e inflar el manguito hasta que el pulso desaparezca, observar a qué presión desapareció el pulso.
- Desinflar manguito y colocar estetoscopio sobre la arteria braquial.
- Inflar manguito 30 mmHg arriba de la presión en la que desapareció el pulso.
- Desinflar lentamente a una velocidad de 2-3 mmHg cada segundo.
- El primer ruido de pulso será la presión sistólica. El último ruido antes de dejarse escuchar será la presión diastólica.
- Desinfe completamente el manguito y retire.



Si le toman la presión en otro lado o usted realiza monitoreo en casa regístrelo
Registre las medidas en su bitácora

SYS	120	ON
DIA	80	
PULSE	63	

Fecha y hora	SYS (sistólica o alta)	Dia (diastólica o baja)	PULSE (pulso o frecuencia)	Comentario (quién la tomó)

Referencia:

-Modificado de Diana Carolina Reyes Méndez, Maricruz Dañino Morales, Ana Ximena Vargas Rodríguez, Ivonne Elizabeth Zenteno Castillo, Karla Itzel Álvarez Álvarez, Eduardo Carmona López. Revisado Por: Alba Brenda Daniel Guerrero, Sara Morales López. toma de presión arterial. Departamento de integración de ciencias médicas centro de enseñanza y certificación de aptitudes médicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/icm/images/cecarn/01.p.medicos/TOMA-DE-PRESION-ARTERIAL.pdf> 07 de febrero de 2019.

- Gómez León MA, Morales LS, Álvarez DC. Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. Rev Fac Med UNAM 2016; 59 (3).

Anexo 3 Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología



Protocolo: Cambios en la glucosa de ayuno en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y verapamilo. Comparación antes y después de un mes del tratamiento: Estudio piloto

Hoja De Recolección De Datos

Fecha de recolección inicial: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	F
Afiliación		Edad		
Datos contacto		F. Nacimiento		

Información personal

Fecha de diagnóstico de diabetes:

Edad al diagnóstico:

Tipo de tratamiento: Intensivo /Convencional /Bomba de infusión de insulina

Unidades/kg

Tipo de insulina actual

Fármacos orales (tipo y dosis):

Parámetro	Fecha Dx aproximada, tipo, severidad y tratamiento	Parámetro	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento
Hipertensión si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Peso	
Dislipidemia si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Talla	
Insuficiencia renal crónica si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		IMC	
Retinopatía/alteración visual por DM si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Neuropatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Antecedente cardiopatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Hepatopatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Otras patologías y medicamentos			

Evaluación inicial

Urea		Triglicéridos		C-LDL	
Creatinina		Colesterol		C-HDL	
Triglicéridos		Presión arterial		Dosis de Verapamilo	
Dep. Creatinina/albuminuria		Glucosa en ayuno		Glucosa postprandial	
HbA1c		Péptido C	Comentarios		
Dosis de verapamilo indicada					

Evaluación 2 semanas

Presión arterial		Dosis de Verapamilo que toma y apego	
Glucosa en ayuno		Glucosa postprandial	
Dosis de verapamilo indicada		Efectos adversos (CTCAE v 5.0)	

¿Cuántas pastillas omitió? ____ pastillas de ____ que debería haber tomado (Porcentaje de omisión: ____)

¿Se suspendió verapamilo? si /no Motivo: _____ Fecha: _____

Se dio aviso al comité si es efecto adverso severo: si /no Fecha: _____

Evaluación 4 semanas

Urea		Triglicéridos		C-LDL	
Creatinina		Colesterol		C-HDL	
Triglicéridos		Presión arterial		Dosis de Verapamilo	
Dep. Creatinina/albuminuria		Glucosa en ayuno		Glucosa postprandial	
HbA1c		Péptido C	Comentarios y Efectos adversos (CTCAE v 5.0)		
Dosis de verapamilo indicada					

¿Cuántas pastillas omitió? ____ pastillas de ____ que debería haber tomado (Porcentaje de omisión: ____)

¿Se suspendió verapamilo? si /no Motivo: _____ Fecha: _____

Se dio aviso al comité si es efecto adverso severo: si /no Fecha: _____