



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

“COMPARACION DE LA EFICACIA CLÍNICA DE ACIDO
TIOCTICO CONTRA TIAMINA EN LOS PACIENTES
TRATADOS DURANTE UN AÑO, EN LA DISMINUCION DE
SINTOMAS Y SIGNOS NEUROPATICOS CAUSADOS POR
NEUROPATIA DIABETICA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. IGNACIO ALFREDO VALERIO MORALES

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MEXICO, D.F. 27 FEBRERO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda
Director Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos.

Dra. Judith López Zepeda
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación.

Dr. César Alejandro Arce Salinas.
Jefe de Medicina Interna
Titular del curso de especialización en Medicina Interna
Tutor y asesor de Tesis

Agradecimientos

A MIS PADRES

Por darme la vida, la razón, la fuerza, el amor y la formación de casa, todas las cualidades que un hijo necesita para sobrevivir... Gracias por todas las horas invertidas en trabajo que se han transformado en este fruto intangible YO...Gracias por sus consejos, por su apoyo durante todos estos años fuera de casa, por considerarme siempre capaz y...Gracias por mostrarme desde niño las cualidades de la lectura, el conocimiento como libertad absoluta del ser...Por sus ideales, modelos de los míos propios.

Perdón por las ausencias tan prolongadas, por mi falta de atención con ustedes, siempre están en mi corazón.

A MI MAESTROS

Al Dr. Alejandro Arce profesor titular del curso de Medicina Interna y asesor de esta tesis, gracias por la oportunidad otorgada a un servidor para hacer de mi un médico, por mostrarme el camino de la verdad, la ciencia, la competencia y el arte de la medicina, por confrontarme a cada momento y exigirme siempre hasta el último día ser mejor.

A mis profesores, médicos del servicio de medicina interna Dr. Daniel Muro, Dra. Adriana Hernández, Dr. Andrés Lupian, Dr. Jorge Calderón, Dr. Miguel Delgado, Dr. Miguel Falcón, y compañeros residentes gracias a todos ustedes por la oportunidad del error corregido, por la paciencia, por el conocimiento impartido y compartido, comentarios, estímulos para mi formación profesional y personal. A los médicos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad por su apoyo y las facilidades para realizar todos los proyectos y actividades formativas.

A MI FAMILIA

Alondra, mi inspiración, y Leonardo Alfredo con todo mi amor para ustedes...Motor de mi vida...Por soportar y afrontar mis ausencias, mis desazones, mis frustraciones, mis defectos...Por su amor y su apoyo en las horas mayor exigencia de mi vida.

A MI UNIVERSIDAD

Gracias por toda la formación recibida, gracias por estos 11 años de mi vida, no tengo con que pagar la educación que he recibido de ella. Tierra de oportunidades para todos, generadora de conocimiento y transformadora de individuos.

A MIS AMIGOS

Los podría contar con los dedos de una mano, al igual que los encuentros durante este tiempo de entrenamiento, gracias por su apoyo, consejo y amistad

Contenido

Agradecimientos.....	3
Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	8
Marco teórico	9
Justificación.....	20
Objetivo principal y secundarios	21
Hipótesis.....	22
Alcance.....	23
Tipo de estudio	24
Materiales y métodos, variables.....	25
Variables	35
Procesamiento y presentación de la información.....	38
Resultados.....	39
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	47

Introducción.

En la población mexicana a través de la última Encuesta Nacional de Salud¹, se ha estimado que la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 es de aproximadamente 8%, lo que significa que cerca de 10 millones de mexicanos son afectados por esta enfermedad. Ha quedado reconocido en grandes estudios prospectivos como el UKPDS que las complicaciones microvasculares, que están en relación directa al descontrol glucémico, son las entidades que motivan la consulta de medicina especializada (e.g falla renal por nefropatía diabética, ceguera clínica por retinopatía y amputación por evento no traumático en relación a neuropatía diabética). El diagnóstico de ésta última complicación ha sido evadida por los clínicos por no contar con herramientas lo suficientemente sensibles así como factibles de llevarse a cabo dentro de la consulta diaria para tal efecto, además del desconocimiento del espectro de presentación y de la terapéutica.

Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de alteraciones y que se presentan con un amplio rango de anormalidades. En series internacionales se habla de una prevalencia de entre 10 y 90% de los pacientes diabéticos, sin embargo, se desconocen las cifras aproximadas en nuestro país. De acuerdo a la Convención de San Antonio², la neuropatía diabética se define como “la presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes mellitus después de excluir otras causas”. La polineuropatía simétrica distal es la forma más común y reconocida de la neuropatía diabética. La instauración es usualmente insidiosa pero ocasionalmente puede ser aguda, posterior a un evento estresante o inicio de terapia antidiabética. Esta entidad puede ser sensitiva o motora e involucrar pequeñas fibras, grandes fibras o ambas⁸.

Teniendo en cuenta lo ya descrito y como parte del problema de salud pública causado por la diabetes y sus complicaciones; múltiples tratamientos han sido buscados y probados en el entendimiento de mejorar la calidad de vida y la sintomatología de la

neuropatía diabética con afección sensitivo-motora principalmente que puede ser dolorosa e incapacitante hasta en un 75% de los pacientes con afección por neuropatía diabética sensorio-motora distal⁹.

La frecuencia tan elevada de neuropatía diabética resulta en un incremento importante de complicaciones en éstos pacientes, resultando en diversos síndromes como caídas, infecciones recurrentes de las extremidades inferiores, ulceraciones y amputaciones como consecuencia final. Actualmente los pacientes con problemas de pies y consecuentes a la diabetes mellitus ocupan más camas en los servicios de salud que aquellos que se hospitalizan por alguna otra complicación de diabetes mellitus¹⁵

El riesgo acumulado de amputación de una extremidad inferior en un reporte de casos fue 11% en los pacientes con una cifra promedio de 25 años de evolución con diabetes mellitus¹⁶. Sin olvidar que hasta 20% de los pacientes con neuropatía distal simétrica sensorio-motora experimentarán dolor crónico de difícil manejo¹⁷

Uno de los mecanismos implicados en la patogénesis de la polineuropatía diabética es el estrés oxidativo incrementado en la fibra nerviosa²⁰. Como consecuencia, diversos antioxidantes han sido evaluados por su potencial de reducción del estrés oxidativo en la fibra nerviosa mejorando la fisiopatología y reduciendo la sintomatología y el dolor provocado por el daño neural crónico²¹, dos de ellos de importancia clínica, debido a que han mostrado reducción de los síntomas neuropáticos son la tiamina y el ácido tióctico.

El ácido tióctico un antioxidante potente²² ha sido asociado con mejoría en la sintomatología de la neuropatía diabética en ensayos clínicos prospectivos asignados al azar y controlados con placebo.

Por su parte tiamina también ha sido utilizada en estudios previos donde la seguridad y eficacia del uso adyuvante de tiamina como fármaco adyuvante en la reducción de la sintomatología diabética evaluada contra placebo en el estudio BENDIP²⁷ mostró que trata a pacientes diabéticos con polineuropatía con 600mg de tiamina durante

6 semanas redujo el TSS y el NDS (Neuropathy disability score) con una diferencia estadísticamente significativa en el análisis per protocolo ($p=0.033$), sin embargo en el grupo analizado con el modelo de intención a tratar la diferencia fue marginal ($p=0.055$), observándose que el síntoma que predominantemente redujo su severidad fue el dolor en el grupo tratado con tiamina vs placebo.

Hasta ahora no existe literatura donde la intervención con ácido tióctico ha sido comparada con tiamina, salvo un trabajo de tesis para título de posgrado²⁹ realizado en el hospital central sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos (no publicado)²⁹ realizado durante 5 semanas el cual concluyó que posiblemente la administración a mayor plazo podría resultar en mejoría significativa en los síntomas por neuropatía diabética.

Planteamiento del problema

¿Es posible revertir a la normalidad los síntomas y exploración física patológicos en los pacientes con neuropatía diabética tratados con ácido tióctico o tiamina tras 12 meses de tratamiento?

Marco teórico

En la población mexicana a través de la última Encuesta Nacional de Salud¹, se ha estimado que la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 es de aproximadamente 8%, lo que significa que cerca de 10 millones de mexicanos son afectados por esta enfermedad. Ha quedado reconocido en grandes estudios prospectivos como el UKPDS que las complicaciones microvasculares, que están en relación directa al descontrol glucémico, son las entidades que motivan la consulta de medicina especializada (e.g falla renal por nefropatía diabética, ceguera clínica por retinopatía y amputación por evento no traumático en relación a neuropatía diabética). El diagnóstico de ésta última complicación ha sido evadida por los clínicos por no contar con herramientas lo suficientemente sensibles así como factibles de llevarse a cabo dentro de la consulta diaria para tal efecto, además del desconocimiento del espectro de presentación y de la terapéutica.

Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de alteraciones y que se presentan con un amplio rango de anomalías. En series internacionales se habla de una prevalencia de entre 10 y 90% de los pacientes diabéticos, sin embargo, se desconocen las cifras aproximadas en nuestro país. De acuerdo a la Convención de San Antonio², la neuropatía diabética se define como “la presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes mellitus después de excluir otras causas.

Actualmente existen múltiples sistemas que clasifican a las neuropatías del diabético, sin embargo se reconoce que los grupos principales de afección neurológica en estos pacientes incluyen:

- 1) Neuropatía subclínica, determinada por anomalías en el electrodiagnóstico y prueba sensorial cuantitativa,
- 2) Neuropatía clínica difusa con síndromes autonómicos y sensomotores simétricos y distales y

3) síndromes focales.

Según Thomas³, esta entidad se clasifica en neuropatías sensoriales, neuropatías focales y multifocales, y neuropatía autonómica. Dicha clasificación ha sido adoptada por la American Diabetes Association como estatuto desde 2005⁴.

Más del 80% de los sujetos diabéticos con dolor neuropático tienen afección simétrica distal. En este contexto, las extremidades en su porción más distal y posteriormente, proximal comienzan a pronunciar síntomas. Esto indica que las fibras más largas son las primeras en afectarse con ulterior involucro de fibras más cortas, concordante con la polineuropatía de fibras pequeñas de origen indeterminado, según lo publicado en una revisión por Mendell⁵. Esto se refiere frecuentemente como patrón dependiente de longitud. En el patrón longitud dependiente de fibras pequeñas, la pérdida sensorial principalmente afecta la percepción de dolor y temperatura, lo que lleva a quemaduras indoloras, úlceras podálicas persistentes y osteoartropatía neuropática⁶. En estos casos, las alteraciones autonómicas están también presentes sugiriendo alteraciones en fibras no mielinizadas autonómicas.

La pérdida de las fibras mielinizadas y otras fibras aferentes propioceptivas conducen a una alteración en la percepción de tacto fino, sensibilización de presión y vibración y sensación de posición articular, siendo la afección de esta última la responsable de alteración en la correcta estabilidad de la postura y en casos graves generar signo de Romberg y franca ataxia (patrón pseudo tabético). Esta disminución neuronal distal simétricas puede quedar confinada a los primeros dedos del pie, extenderse a lo largo de todo el pie o diseminarse a lo largo de toda la pierna e incluso más allá de la rodilla (afección de amiotrofia)⁷.

La polineuropatía simétrica distal es la forma más común y reconocida de la neuropatía diabética. La instauración es usualmente insidiosa pero ocasionalmente puede

ser aguda, posterior a un evento estresante o inicio de terapia antidiabética. Esta entidad puede ser sensitiva o motora e involucrar pequeñas fibras, grandes fibras o ambas⁸.

Teniendo en cuenta lo ya descrito y como parte del problema de salud pública causado por la diabetes y sus complicaciones; múltiples tratamientos han sido buscados y probados en el entendimiento de mejorar la calidad de vida y la sintomatología de la neuropatía diabética con afección sensitivo-motora principalmente que puede ser dolorosa e incapacitante hasta en un 75% de los pacientes con afección por neuropatía diabética sensorio-motora distal⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neuropatía diabética (ND) se basa en una historia clínica meticulosa, para la cual se han desarrollado una gran variedad de cuestionarios. La evaluación neurológica debe estar dirigida hacia la detección de partes afectadas específicas del sistema nervioso. El examen neurológico inicial clínico es rápido y fácil pero provee medidas nominales u ordinales y contiene variación interindividual. Por ejemplo, es inútil medir percepción de vibración con un diapasón diferente de 128-256Hz. De manera similar, usar un estesiómetro de 10g es adecuado para predecir úlceras en pies así como el reflejo Aquileo, pero ambos son insensibles para la detección de neuropatía temprana. La Convención de San Antonio de 1988 y la conferencia de 1992 de la Sociedad Americana de Neurología recomendó que al menos uno de las cinco categorías clínicas siguientes deberían ser medidas para clasificar la ND: 1) perfil sintomático, 2) examen neurológico, 3) pruebas sensitivas cuantitativas, 4) estudio de conducción nerviosa y 5) pruebas de funcionamiento autonómico.

Instrumentos clínicos

Múltiples cuestionarios de síntomas se encuentran disponibles para registrar la calidad y severidad de los síntomas, por ejemplo, el Michigan Neuropathy Screening Instrument, cuestionario de 15 preguntas que puede ser administrado al paciente a modo

de tamizaje. Otra prueba recientemente disponible, emitida por la American Diabetes Association, es el Diabetic Neuropathy Symptoms, que emplea 4 preguntas con un valor predictivo positivo de más del 85%.¹⁰

El desarrollo de múltiples instrumentos relativamente baratos permiten un abordaje y aproximación adecuados de la función somatosensorial, incluida la percepción de vibración, térmica, tacto ligero y dolor. Estos instrumentos permiten las valorar las funciones sensitivas cutáneas de manera no invasiva y correlacionar estas mediciones con la función de la fibra neuronal. El más empleado de estos en la práctica clínica es el monofilamento de Semmes-Weinstein. Este filamento valora la percepción de la presión cuando una pequeña cantidad de ésta es aplicada de manera que permita deformar en asa el filamento de nylon. La sensibilidad de éste es variable, con rangos desde 86 al 100%¹¹.

El diapasón graduado de Rydel-Seifer es empleado en otros centros. Este usa una ilusión óptica que permite al evaluador determinar la intensidad de la vibración en una escala de 0 a 8 en el punto de desaparición de la percepción de la vibración.

Estudios de conducción nerviosa

Los procedimientos electrofisiológicos de nervio han emergido como método importante para el trazo de la instauración y progresión de la neuropatía diabética. Una batería de pruebas electrofisiológicas apoya la medición de la velocidad de la conducción tanto sensitiva como la motora, la amplitud de propagación de la señalización neuronal, la densidad y sincronía de las fibras musculares activadas por la estimulación nerviosa máxima, y la integridad de la transmisión neuromuscular. Estas son medidas objetivas, levemente invasivas y altamente confiables. Los procedimientos, sin embargo, como la medición de la velocidad de conducción nerviosa (VCN), documentan sólo un aspecto limitado de la actividad neuronal y por lo tanto sólo en una pequeña parte de las fibras de diámetro amplio así como de los axones densamente mielinizados. Aun en las fibras de

diámetro amplio, la VCN es insensible a varios cambios patológicos que se saben asociados a la neuropatía diabética.

Un punto clave en el rol de la valoración electrofisiológica, sin embargo, es descartar otras causas de neuropatía o identificar neuropatías sobrepuestas a los pacientes con diabetes¹². Los principales factores que influyen en la velocidad de la VCN son 1) la integridad y grado de mielinización de las fibras de diámetro amplio, 2) el diámetro promedio transeccional promedio de los axones respondedores, 3) la distancia intermodal representativa en el segmento estudiado y 4) el microambiente de los nodos, incluyendo la distribución de los canales de iones. Las condiciones desmielinizantes afectan las velocidades de conducción, mientras que la diabetes afecta predominantemente las amplitudes; el hallazgo de una profunda reducción en la VCN apoya fuertemente la coexistencia de una entidad diferente a la neuropatía diabética.¹³

Como se ha comentado, existen diversos subtipos de neuropatía por diabetes, entre las cuales la neuropatía distal simétrica sensorio-motora o la polineuropatía diabética es la más común en los países occidentales¹⁴

La frecuencia tan elevada de neuropatía diabética resulta en un incremento importante de complicaciones en éstos pacientes, resultando en diversos síndromes como caídas, infecciones recurrentes de las extremidades inferiores, ulceraciones y amputaciones como consecuencia final. Actualmente los pacientes con problemas de pies y consecuentes a la diabetes mellitus ocupan más camas en los servicios de salud que aquellos que se hospitalizan por alguna otra complicación de diabetes mellitus¹⁵

El riesgo acumulado de amputación de una extremidad inferior en un reporte de casos fue 11% en los pacientes con una cifra promedio de 25 años de evolución con diabetes mellitus¹⁶. Sin olvidar que hasta 20% de los pacientes con neuropatía distal simétrica sensorio-motora experimentarán dolor crónico de difícil manejo¹⁷

En relación a lo anterior el diagnóstico y el tratamiento de la neuropatía diabética no debe ser ajeno al conocimiento de los médicos y en la actualidad existen herramientas clínicas diagnósticas estandarizadas de utilidad. Con anterioridad el diagnóstico de polineuropatía diabética era fundamentado únicamente en relación a la exploración física por parte del clínico. Sin embargo después de la introducción de sistemas computarizados para el análisis de las pruebas de conducción nerviosa, éstos han adquirido la habilidad de dar diagnóstico mucho más sensible y preciso¹⁸.

Diversos estudios, en su mayoría abiertos, sin grupo control sugieren que los síntomas neuropáticos pueden mejorar con un control de la glucemia intensivo, aunque el riesgo de cursar con hipoglucemia en la mayoría de pacientes de éstas cohortes es elevado y poco seguro, además de que han mostrado dificultad para lograr un control óptimo de la glucemia¹⁹.

Uno de los mecanismos implicados en la patogénesis de la polineuropatía diabética es el estrés oxidativo incrementado en la fibra nerviosa²⁰. Como consecuencia, diversos antioxidantes han sido evaluados por su potencial de reducción del estrés oxidativo en la fibra nerviosa mejorando la fisiopatología y reduciendo la sintomatología y el dolor provocado por el daño neural crónico²¹, dos de ellos de importancia clínica, debido a que han mostrado reducción de los síntomas neuropáticos son la tiamina y el ácido tióctico.

El ácido tióctico un antioxidante potente²² ha sido asociado con mejoría en la sintomatología de la neuropatía diabética en ensayos clínicos prospectivos asignados al azar y controlados con placebo.

El ensayo clínico ALADIN III, prospectivo, doble ciego y doble simulado controlado con placebo, mostró que la administración de ácido tióctico intravenoso seguido de un periodo de administración a 7 meses del mismo compuesto por vía oral como mantenimiento logró una reducción significativa en la escala TSS (total symptoms score) para síntomas neuropáticos como dolor, parestesias, ardor, hipoestesia; concluyendo que

una mayor duración en el tiempo de administración del fármaco podría incrementar la magnitud de dichas diferencias²³.

El estudio SYDNEY, prospectivo, asignado al azar, doble ciego comparado con placebo mostró mejoría en las escalas de graduación de severidad de la polineuropatía diabética, siendo la mejoría principal en la disminución de los síntomas positivos (dolor, ardor, parestesias) cuando se comparó la eficacia de la administración de ácido tióctico intravenoso de manera inicial y seguimiento con dosis por vía oral o bien placebo, administrados de manera doble ciega²⁴.

Se sintetiza la información de diversos ensayos clínicos llevados a cabo con ácido tióctico en polineuropatía diabética en el cuadro 1 ilustrado en anexos.

Debido que el cese de la sintomatología, principalmente el dolor neuropático y alteraciones sensitivas, en el curso de la historia natural de la enfermedad puede ser atribuida al continuum daño de las fibras nerviosas y finalmente bloqueo total de la conducción nerviosa periférica, los estudios de medición de la velocidad de conducción nerviosa son utilizados en el curso de ensayos clínicos para lograr discriminar ésta situación de una verdadera mejoría o cese de la fisiopatología del daño neural.

En relación a los ensayos clínicos realizados con ácido tióctico y evaluados de manera conjunta con estudios de electrofisiología se ha documentado en un estudio piloto fue realizado con 26 pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía simétrica distal tratados con 600mg/día de ácido tióctico durante 3 meses, con la finalidad de probar su eficacia en la regresión en la sintomatología neuropática, al término del estudio no hubo pérdidas de pacientes, se observó una regresión de estadio 2 de neuropatía diabética a estadio 1 en 20 pacientes (76.9%), significando una regresión de un estado sintomático a un estado asintomático, y en 5 pacientes 19.2%, no se encontraron signos clínicos de neuropatía, La velocidad de conducción nerviosa de las fibras motoras mejoró de 36.8m/s (95% IC 30.9-42.7), a 41.2m/s [95% IC 39.5-43.0], ($p=0.049$) con prueba t pareada. En un modelo

de regresión lineal múltiple con edad, sexo, índice de masa corporal, duración de la diabetes, y la diferencia en las cifras iniciales de glucosa y a los 3 meses como variables explicativas se observó que la mejoría en las velocidades de la conducción nerviosa no tuvo relación en la mejoría de las cifras de glucemia, las mujeres más delgadas mostraron tendencia a mayor mejoría en las electroconducción nerviosa. Los autores concluyen que ácido tióctico es eficaz en la reducción de la sintomatología neuropática así como útil en la mejoría de las velocidades de conducción nerviosa²⁵

Un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes diabéticos con polineuropatía dolorosa llevado a cabo con la finalidad de evaluar la eficacia de ácido tióctico en la reducción de síntomas sensitivos y el dolor así como mejorar las velocidades de conducción nerviosa asignó 58 pacientes a recibir ácido tióctico durante un año, midiendo de manera inicial las latencias motoras distales, latencias sensitivas distales, velocidades de conducción nerviosa motoras y sensitivas, Con visitas de control a los 3,6 y 9 meses, teniendo como resultados que tras tres meses de tratamiento en 81% de los pacientes había cesado la sintomatología dolorosa, 18.9% tuvieron reducción moderada de los síntomas. En la evaluación electrofisiológica 18.9% de los pacientes no tuvieron cambios en los parámetros electrofisiológicos, 19.96% tuvieron mejoría en las latencias sensitivas y motoras distales, 37.9% de los pacientes tuvieron recuperación total de la normalidad de las velocidades de conducción nerviosa, concluyendo que el tratamiento con ácido tióctico durante 1 año en pacientes con neuropatía diabética recupera exitosamente las velocidades de conducción nerviosa, reduce los síntomas y mejora la calidad de vida²⁶

Por su parte tiamina también ha sido utilizada en estudios previos donde la seguridad y eficacia del uso adyuvante de tiamina como fármaco adyuvante en la reducción de la sintomatología diabética evaluada contra placebo en el estudio BENDIP²⁷ mostró que trata a pacientes diabéticos con polineuropatía con 600mg de tiamina durante 6 semanas redujo el TSS y el NDS (Neuropathy disability score) con una diferencia

estadísticamente significativa en el análisis per protocolo ($p=0.033$), sin embargo en el grupo analizado con el modelo de intención a tratar la diferencia fue marginal ($p=0.055$), observándose que el síntoma que predominantemente redujo su severidad fue el dolor en el grupo tratado con tiamina vs placebo. Sin embargo el tamaño de muestra y el poder estadístico alcanzado de 80% además de los resultados obtenidos concluyeron que a mayor plazo de tratamiento las diferencias podrían ser mayores, dicho ensayo no se llevó cabo.

Los estudios con ácido tióctico previamente referidos deben la fuerza de su evidencia a su diseño y en parte al tiempo de duración de la intervención en las poblaciones estudiadas, sin embargo, no existen ensayos clínicos con más de 7 meses de seguimiento que avalen el papel del ácido tióctico en el tratamiento de la neuropatía diabética²⁸

Cuadro 1. Estudios con ácido tióctico:

Ensayos	Diseño	Participantes	Dosis/Posología	Duración	Efecto/Desenlace
Ametov y cols (2003)	A, DC, CP	120/112	1.- 600mg AT 5d cada semana x 14 dosis 2.- Placebo	4semanas	Significancia estadística. TSS (p<0.001)
Ruhnau y cols	A, DC, CP	24/22	1.- 600mg AT cada 12 hrs oral 2.- Placebo	3 semanas	Significancia estadística TSS (p=0.021) NDS(p=0.025) Sin significancia HPLA (p=0.72)
Ziegler (1999)	A, DC, CP	503/377	1.- 600mg AT IV diario 3 sem, seguido 6 meses 1800mg/d 2.- 600mg AT IV diario 3 sem seguido placebo oral 6 meses	7 meses	Significancia estadística NIS a 3 sem (p=0.016) NIS-LL a 3 semanas (p=0.55) Sin significancia TSS a 3 sem/6meses
Ziegler (1995)	A, DC, CP	328/260	1.- 100mg IV AT4-5d/14 dosis 2.- 600mgIV AT 4-5d/14 dosis 3.- 1200mg IV AT/14dosis 4.- Placebo	3 semanas	Significancia estadística TSS (600/1200mg) (P<0.001; p<0.003) HPAL (600/1200mg) (p<0.01)

A:Asignado al azar, DC: Doble ciego, CP: Controlado con placebo, AT: Acido tióctico, TSS: Total Symptom Score, NIS: Neuropathy impairment scale,

Hasta ahora no existe literatura donde la intervención con ácido tióctico ha sido comparada con tiamina, salvo un trabajo de tesis para título de posgrado²⁹ realizado en el hospital central sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos, donde se trataron pacientes diabéticos con polineuropatía simétrica sensorio-motora distal con tiamina y ácido tióctico durante 5 semanas teniendo como resultados; la media del puntaje inicial de DNS fue de 2.38 y al final de la intervención fue de 1.77 con una reducción del 25%. En cuanto la moda del DNS inicial fue de 2 puntos con el 34.6% de la población y después de las intervenciones a 5 semanas fue el puntaje de 1 punto con el 42.3%. En el caso del DNE la media inicial fue de 5.92 y al final de la intervención fue de 5 con una reducción del 15.6 %. La moda del DNE inicial fue de 6 puntos y al final del plazo de 5 semanas fue de 2, 4 y 6 puntos, encontrando mejoría en ambos grupos, sugiriendo al concluir, que el uso durante un plazo mayor de ácido tióctico podría encontrar una diferencia favorable en relación al uso de tiamina en la reducción de los síntomas y exploración física patológicos.

Adicionalmente, el tratamiento con 600mg/día de ácido tióctico no ha sido comparado contra otra terapia que haya demostrado igualmente la reducción del dolor como tiamina; ante dicha premisa en este estudio se tratará durante 12 meses con ácido tióctico o tiamina a pacientes con neuropatía diabética sensorio motora y se evaluará el cambio clínico y en los puntajes obtenidos a través de herramientas estandarizadas que evalúan: sintomatología, exploración física, así como cambios en la electrofisiología nerviosa en la población diabética con polineuropatía, para objetivar los mismos, con el objetivo de lograr al menos 3.67 puntos de diferencia en la disminución de los síntomas o exploración física neuropáticos.

Justificación.

La Diabetes mellitus es la primera causa de morbilidad y mortalidad en México, sabemos que 10% de ellos tienen Neuropatía diabética al momento del diagnóstico y cerca del 50 % de los pacientes desarrollarán en los 5 años después del diagnóstico Neuropatía diabética, además sabemos que la tasa de progresión de los prediabéticos con alteraciones en la glucemia en ayuno es del 8-10% al año, debido a esta creciente necesidad de atención médica se debe determinar cuál es el mejor abordaje terapéutico, ya que existen una variedad de fármacos que tratan de disminuir los síntomas sin modificar la enfermedad y desde hace unos años surgen nuevos fármacos diseñados para revertir el daño neuronal, se ha probado su eficacia clínica contra placebo en poblaciones caucásicas, por ello el ácido tióctico debe compararse contra otros tratamiento tanto ya existentes como en desarrollo, y a mayor plazo, lo que determinará su eficacia para un uso racional y con adecuadas bases científicas, ya que de acuerdo a la demanda esperada se incrementará su uso en los siguientes años.

Objetivo principal y secundarios

Objetivo principal: Lograr la disminución de 3.67 puntos en la suma DNS y DNE tras un año de tratamiento con ácido tióctico en comparación a tiamina.

Objetivos secundarios: Cuantificar el cambio en las velocidades de conducción nerviosa en el grupo de ácido tióctico vs tiamina tras 12 meses de tratamiento en ambos grupos.

Objetivo secundario: Determinar si hay Relación entre el punto primario con el cambio inicial versus final de las velocidades de conducción nerviosa, índice de masa corporal, edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, niveles de HbA1c.

Hipótesis.

El tratamiento podrá lograr una diferencia de -3.67 puntos en la escala DNE Y DNS de los diabéticos con polineuropatía tras 12 meses de tratamiento con ácido tióctico en relación a tiamina.

Hipótesis nula: El ácido tióctico no logrará disminuir 3.67 puntos en las escalas DNS y DNE tras 12 meses de tratamiento comparado con tiamina.

Alcance.

La información obtenida tras la realización del presente ensayo clínico involucra la determinación del valor clínico de la maniobra terapéutica con ácido tióctico en pacientes con neuropatía diabética que resulta de relevancia para el clínico en su diaria labor de atención al diabético así como también es relevante para el acervo Médico siempre en desarrollo, transformación y crecimiento.

Tipo de estudio

Prospectivo, descriptivo, experimental de intervención.

Diseño

Ensayo clínico, abierto, asignado al azar, con grupo control que compara la eficacia de ácido tióctico contra tiamina en la reducción de síntomas o signos de neuropatía diabética tras 12 meses de tratamiento.

Materiales y métodos, variables.

Materiales

Para el estudio: Benerva tabletas. Caja con 20 tabletas de 300 mg de Tiamina, proporcionado por el servicio médico de PEMEX, se encuentra en el cuadro básico de farmacia.

Thioctacid tabletas. Caja con 30 tabletas de 600 mg de ácido tióctico, proporcionada por el servicio médico de PEMEX, se encuentra en cuadro básico de farmacia.

Métodos

Pregunta para determinar el tamaño de la muestra:

¿Cuántos pacientes con polineuropatía diabética simétrica distal se requieren para tener un poder del 80% para detectar 3.67 puntos de diferencia entre medias en la disminución de las escalas DNS y DNE entre dos grupos de pacientes tratados con tiamina o ácido tióctico durante un año con un nivel de significancia de 5%?

1.- Para prueba t no pareada la diferencia estandarizada se calcula: δ / σ . Donde δ corresponde La diferencia mínima entre las medias que se considera clínicamente importante y σ la desviación estándar asumida de las observaciones igualadas para ambos grupos

$$\delta = 3.67$$

$$\sigma = 4$$

$$\text{Diferencia estandarizada} = 0.9175$$

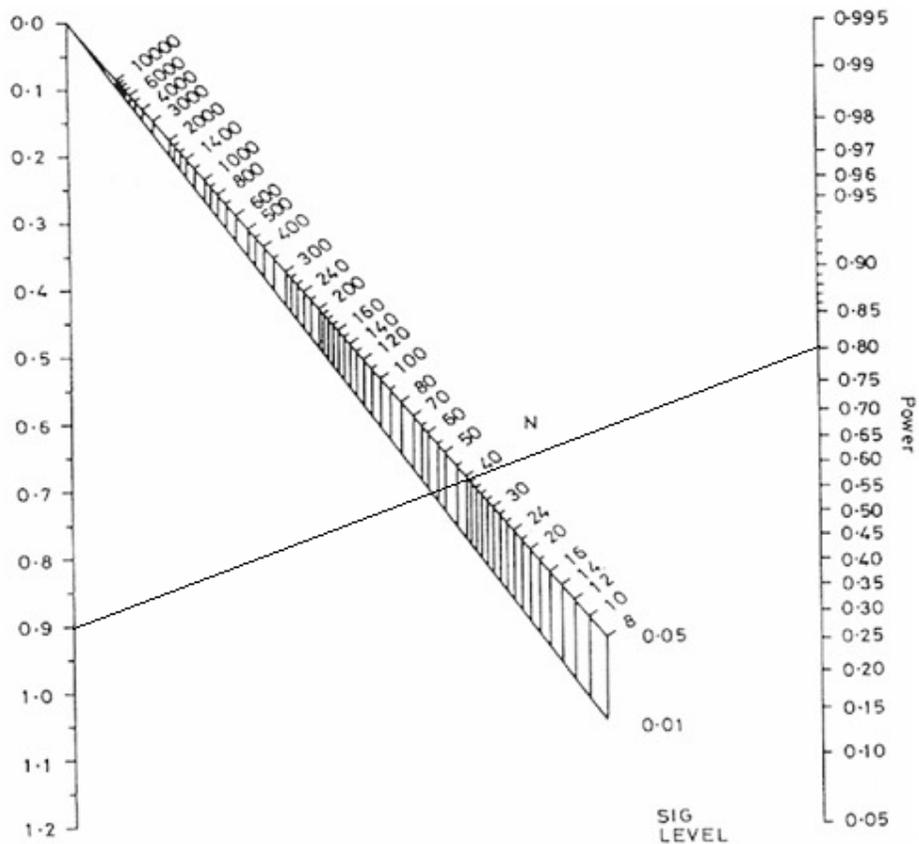
2.- Usando la fórmula simplificada:

$$\frac{16}{(\text{Standardized difference})^2}$$

Para obtener un poder del 80%.

$$\frac{16}{(0.9175)^2} = \frac{16}{0.8418} = 19. \text{ Pacientes por grupo.}$$

La Línea que une Una diferencia estandarizada de 0.9175 y un poder del 80% corta el eje del tamaño de la muestra según el esquema a continuación:



Critical Care

La línea que conecta ambas escalas indica un tamaño de muestra total de 38 pacientes en total. $n/2 = 19$ pacientes por grupo para detectar una diferencia estandarizada de 0.9175 puntos con un poder del 80% con un nivel de significancia de 0.05.

Proceso de selección de la muestra.

Criterios de inclusión:

1. Trabajadores de PEMEX que acudan a la consulta de los servicios de medicina interna, neurología y endocrinología.
- 2.- Edad entre los 18 y 99 años de edad
- 3.- Cumplir con los criterios de diagnóstico de diabetes según la American Diabetes Association (ADA) 201130

3.1.- Hb A1c > o igual a 6.5%

3.2.- Glucosa plasmática en ayuno de 8hrs > o igual a 126 mg/dl (7mmol/l)

3.3.- Glucosa plasmática postprandial (2hrs) mayo o igual a 200mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, llevada a cabo con la ingestión de 75grs de glucosa anhidra disuelta en agua.

3.4.- Paciente con síntomas clínicos de hiperglucemia o crisis hipeprglucemica y glucosa al azar mayor de 200mg/dl.

4.-Cumplir con los criterios diagnósticos de neuropatía diabética de acuerdo a los criterios de la convención de San Antonio:

4.1 Criterios clínicos: Determinación de DNS y DNE según lo expresado en las siguientes dos tablas:

Diabetic Neuropathy Symptom score. (DNS)
1.- Inestabilidad para la marcha.
2.- Sensación de quemadura, prurito, dolor en pies
3.- Punzadas en piernas o pies
4.- Sitios de adormecimiento
Puntaje máximo = 4 pts;
Interpretación: 0 pts Neuropatía diabética ausente, 1-4 puntos Neuropatía diabética Presente.

Diabeticneuropathyexamination (DNE)	
Fuerza Muscular 1.- Cuadriiceps femoral: Extensión de rodilla 0 , 1 ,2 2.- Tibial anterior: Dorsiflexión del pie. 0 ,1, 2 Reflejos 3.- Triceps sural. 0 , 1 , 2 4.-Sensación Tercer dedo del pie (filamento). 0,1, 2 Primer dedo del pie: 5.-Filamento 0, 1, 2 6.- Tacto (torunda) 0, 1, 2 7.-Vibración 0, 1, 2 8.- Posición 0, 1, 2	Puntaje por <i>item</i> 0 al 2. Máximo puntaje 16pts. 0 = Normal 1= Déficit leve, Fuerza 3-4 de la MRC. 2 Déficit severo/ausente.
Puntaje máximo = 16 pts; Interpretación: 0 pts Neuropatía diabética ausente, 1-4 puntos Neuropatía diabética Presente.	
Sensibilidad de 96% y especificidad del 51%	

4.2 Criterios electrofisiológicos: Se tomaran como valores de referencia normales aquellos obtenidos en personas sanas de 16 a 65 años de edad³¹ y positividad para neuropatía diabética la disminución de al menos dos desviaciones estándar en la amplitud de la onda F, siendo éste criterio el dato más sensible para la detección de neuropatía diabética en fases tempranas.

5.- Acepten y firmen el consentimiento informado.

6.- Pacientes con tratamiento farmacológico ya sea con metformina, glibenclamida, insulina o combinación de éstos en los 3 meses previos a su ingreso al protocolo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes fuera del rango de edad.
- Pacientes que no consientan participar en el estudio.
- Pacientes en quien por medio de la historia clínica y evaluación inicial se halla diagnosticado o tengan clínica de : Hipotiroidismo, Enfermedad autoinmune, deficiencia de cianocobalamina , presencia de Neoplasias, Paraproteinemias, Enfermedad granulomatosa, historia de alcoholismo, insuficiencia arterial de extremidades, haber recibido fármacos antineoplásicos
- Pacientes diabéticos con nefropatía crónica.
- Pacientes diabéticos con neuropatía y con hormona estimulante de tiroides mayor de 10.
- Pacientes diabéticos con neuropatía y presencia de globulinas séricas Mayores a arriba de 6 gr.
- Pacientes diabéticos con neuropatía y alérgicos a alguno de los fármacos en estudio.
- Mujeres embarazadas o con potencial de serlo o en lactancia.

- Pacientes diabéticos con neuropatía y amputados
- Pacientes diabéticos con neuropatía y con artropatía de charcot o úlceras neuropáticas
- Pacientes con elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubinas en los 2 meses previos al ingreso al protocolo.
- Pacientes diabéticos con neuropatía y secuelas de EVC.

Criterios de eliminación:

- Muerte
- Revocación del consentimiento informado durante cualquier momento del estudio.
- Efectos adversos severos de acuerdo a la clasificación de la DAIDS³¹ atribuibles al uso de los fármacos asignados.
- Falta de apego al tratamiento asignado en más del 20% de las dosis totales asignadas.
- Contraindicación para realización de nueva electromiografía o imposibilidad para sus estudios de seguimiento.
- Desarrollo de lesiones como Artropatía,, úlcera neuropática, amputaciones.
- Trombosis arterial de extremidades inferiores durante el curso del estudio

Etapa de Reclutamiento:

1.- Los pacientes fueron convocados por parte de los médicos de primer contacto, en la consulta de Medicina Interna, Endocrinología o Neurología, para bien a acudir a tamizaje para neuropatía diabética o continuar su abordaje diagnóstico si recientemente se ha sospechado tal entidad.

2.- En la primera consulta de protocolo se informó ampliamente a cada individuo el proceso a seguir, de acuerdo a las etapas de reclutamiento, protocolo, seguimiento y finalización del mismo, se revisó y corroboró entendimiento del consentimiento bajo información(anexos) para ingresar al protocolo, posterior a lo cual cada paciente firmó en caso de aceptar ingresar al estudio. De aceptar y haber firmado su ingreso a protocolo se consignaron los datos demográficos del individuo: historia clínica, puntajes obtenidos en cuestionarios DNS y DNE véase en (anexos).

Aquellos pacientes elegibles con diagnóstico clínico de neuropatía diabética sensorio-motora distal procedieron al paso 3. De lo contrario fueron derivados a la consulta externa de la cual fueron enviados para su seguimiento.

3.- Solicitud de exámenes de laboratorio con 8 hrs de ayuno: Sólo se solicitaron, en aquellos pacientes que no contaban en su expediente electrónico con resultados previos a su ingreso al estudio y que tanto por rutina de su patología o por los hallazgos en el interrogatorio o exploración física iniciales así lo demandasen las determinaciones de:- Biometría hemática completa, -Glucosa sérica, -Creatinina sérica, -Urea y nitrógeno ureico sérico, Colesterol total, Colesterol de baja densidad (C-LDL), Colesterol de alta densidad (C-HDL), triglicéridos, Examen general de orina, Vitamina B12 sérica, Hormona estimulante de la tiroides, Triyodotironina, tetrayodotironina, Depuración de Creatinina de 24 hrs· Anticuerpos antinucleares· Globulinas séricas· Electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg). Se pedirá a cada participante que notifique la fecha de realización de sus exámenes de laboratorio ya sea de manera personal, por medios electrónicos o por vía telefónica al médico investigador. Los resultados de los exámenes solicitados se revisaron a través del sistema electrónico de administración hospitalaria y se compilaron en el formato de recolección de datos de la base de datos electrónica del ensayo clínico.

Se notificó vía telefónica a aquellos pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y hasta ese momento ninguno de exclusión, para proceder al 4º paso:

4.- Se citaron para entregar formato de solicitud de realización de:

Electromiografía y velocidades de conducción nerviosa de las extremidades inferiores. Se pidió a cada participante que informara la fecha de su cita, ya sea de manera personal, por medios electrónicos o por vía telefónica al médico investigador. Los resultados de electromiografía y velocidades de conducción nerviosa se consignaron en el expediente electrónico de paciente.

Aquellos pacientes con criterios electrofisiológicos para neuropatía diabética procedieron a la etapa de asignación al Azar. Aquellos en los que el diagnóstico fue otro

al de neuropatía diabética fueron derivados a la consulta externa de la cual fueron enviados para su seguimiento.

Etapas de Asignación al azar

Se asignaron al azar por el método de bloques balanceados a recibir tiamina o ácido tióctico.

Se asignaron 38 pacientes de acuerdo al proceso que inicia tras elegir al azar el número 3 en la tabla de números aleatorios, el cual indicará el número de columna que de acuerdo al rango del 1 al 7 corresponda, a partir de ahí se asignaron de manera consecutiva de acuerdo a su ingreso al protocolo a recibir el tratamiento indicado por la casilla que sea consecutiva a la previa, obteniendo las siguientes asignaciones:

Columnas de Asignación						
2	5	3	1	4	7	6
Asignación por número de ingreso a protocolo de acuerdo a tabla de números aleatorios y columnas de						
B	A	B	Asignación.	B	B	A
1.-B	7.-A	13.-A	19.-B	25.-A	31.-B	37.-B
2.-B	8.-B	14.-B	20.-B	26.-A	32.-B	38.-A
3.-A	9.-A	15.-A	21.-A	27.-B	33.-A	
4.-A	10.-B	16.-A	22.-B	28.-B	34.-A	
5.-B	11.-B	17.-B	23.-A	29.-A	35.-B	
6.-A	12.-A	18.-A	24.-B	30.-B	36.-A	

A: Acido tióctico.B: Tiamina.

Tabla de números aleatorios:

34814	68020	28998	51687	40088	35458	24708	01815	53776
99106	50899	07394	91071	22411	61643	64435	62552	64316
47185	31782	48894	68790	51852	36918	05737	90653	61123
81354	57296	39329	52263	43194	51624	42429	61367	41207
83467	85622	95778	05347	00445	51334	29445	99176	30091
27924	34167	57060	57535	32278	16949	04960	04116	91467
58319	88164	94130	07743	16917	15681	93572	99753	49117
49732	66702	72425	99117	49298	87265	14195	83391	19794
69594	26749	68743	39139	44495	11944	12970	56523	62411
30074	97517	97450	54251	51777	21073	03909	26519	39578
81147	57508	93479	87826	28965	74474	97468	80149	17834
74689	28933	59819	93052	61325	83145	44684	72958	91824
14802	25982	48024	15461	37570	44685	47386	09504	77831
68501	34194	85355	38411	46559	41694	99678	88268	86674
48734	92671	85252	85985	34228	91289	56331	14683	36493
84102	81699	97352	54509	93196	51204	43351	11818	41179
28432	32873	83834	09862	12720	64569	42218	26726	80866
91458	82524	75523	01276	19591	47473	90251	99103	72947
45435	30389	69732	81962	30243	96199	33546	39672	83760
23557	78437	44957	98728	65674	34701	83398	54102	65845
30395	91850	52004	04844	28848	19728	96571	13317	70859
60991	12755	97916	57639	43445	90463	85556	35469	19749
32980	43608	20592	72527	63583	46443	53929	87219	55198
59776	37035	53765	55196	68659	71429	25225	91942	51132
73714	79868	23880	92254	72984	07792	81306	24277	82366
61547	16575	68520	59869	67299	73565	77316	96682	18031
87737	01058	76012	76247	75616	51335	70364	78942	40564
98669	08334	40520	78389	56498	74336	02434	48599	67579
81535	46690	92814	44456	29227	48122	30522	13852	48436
05975	47110	32733	46929	98261	52193	83215	53192	83109

Etapa de Seguimiento:

Los pacientes acudieron visitas de seguimiento las semanas 4,8,16,24, 28, 32, 40, 44, 48, 52 donde se valoró apego por medio del método de conteo de tabletas, se anotó en la base de datos electrónica la presencia de efectos adversos, y se otorgaron recetas para surtimiento del fármaco que se encontrase recibiendo.

En la semana 48 se expidió solicitud para realizarse nueva determinación de HbA1c, y Velocidades de conducción nerviosa el día inmediatamente posterior a cumplir el año de tratamiento.

Acudieron a nueva revisión mediante DNS, DNE, y revisión de exámenes de laboratorio y velocidades de conducción nerviosa; posterior a lo cual se dará por concluido el protocolo y se otorgaron instrucciones para continuar su cuidado médico en la consulta externa del hospital.

Variables

Variables Dependientes:

- DNS 1 (Numérica, continúa).- Diabetic neuropathic symptoms initial. Corresponderá a la cifra numérica obtenida tras interrogar al sujeto en estudio en la primera visita de escrutinio para ingresar al protocolo.
- DNS 2 (Numérica, continúa).- Diabetic neuropathic symptoms al final del estudio. Corresponderá a la cifra numérica obtenida tras interrogar al sujeto en estudio en la última visita a la consulta de protocolo.
- DNE 1 (Numérica, continúa). Diabetic neuropathy examination initial: Corresponderá a la cifra numérica obtenida tras examinar y aplicar este instrumento al sujeto en estudio en la primera visita de escrutinio para ingresar al protocolo.
- DNE 2 (Numérica, continúa).- Diabetic neuropathy examination al final del estudio: Corresponderá a la cifra numérica obtenida tras examinar y aplicar este instrumento al sujeto en estudio en la última visita a la consulta de protocolo.
- VCN1.- Velocidades de conducción nerviosa inicial (numérica continúa): Corresponde a la velocidad de conducción del impulso nervioso en la fibra nerviosa en estudio. Los valores normales corresponden a cada nervio estudiado en específico expresados en la tabla encontrada en los anexos.
- VCN2.- Velocidades de conducción nerviosa Final (numérica continúa): Corresponde a la velocidad de conducción del impulso nervioso en la fibra nerviosa en estudio. Los valores normales corresponden a cada nervio estudiado en específico expresados en la tabla encontrada en los anexos.

- Latencia distal. (Categórica dicotómica)- Es el tiempo que media entre el estímulo distal y el comienzo de la respuesta motora, su interpretación se define como normal o anormal.
- Amplitud (categórica dicotómica).- Debe especificarse si se mide la fase negativa o pico-pico. Lo más habitual es medirla entre la línea de base y el pico del potencial, sus unidades son en milivoltios. En este estudio se define como normal o disminuida en el nervio estudiado.
- Punto primario: (Categórica dicotómica): Cumplirán con el punto primario aquellos pacientes que tras 12 meses de tratamiento disminuyan su puntaje DNS, DNE en 3.6 o más puntos.

Variables independientes:

- Edad (Numérica continua).- Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento registrada en la identificación oficial o de derechohabencia al momento de ingresar al protocolo.
- Género (Categórica Nominal: Corresponderá al fenotipo que tenga el paciente, se consignará como masculino o femenino según corresponda.
- Tiempo de evolución (numérica discreta): Corresponderá al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus, expresado en meses, al momento de ingresar al protocolo.
- Talla: (Numérica continúa): Corresponde a la distancia medida entre el piso y el ápex del cráneo, para efectos de este protocolo se expresará en metros con cifras expresadas en un entero y dos decimales.

- **Peso inicial (Numérica continua).**- se define como la fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad, será la cifra marcada en la báscula clínica de piso que se obtenga al colocar al sujeto en estudio sobre ella. Corresponderá al peso obtenido en la primera visita de escrutinio para ingresar al protocolo.
- **Peso final (Numérica continua).**- se define como la fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad, será la cifra marcada en la báscula clínica de piso que se obtenga al colocar al sujeto en estudio sobre ella. Corresponderá al peso obtenido en la última visita en la consulta de protocolo.
- **Índice de masa corporal (Numérica continua).**- es el cociente entre el peso de una persona y su altura expresada en metros y elevada al cuadrado.
- **Índice de masa corporal inicial (Numérica continua).**- es el cociente entre el peso de una persona y su altura expresada en metros y elevada al cuadrado. En este caso la definición denota la cifra numérica obtenida en la primera visita de escrutinio para ingresar al protocolo.
- **Índice de masa corporal final (Numérica continua).**- es el cociente entre el peso de una persona y su altura expresada en metros y elevada al cuadrado. En este caso la definición denota la cifra numérica obtenida en la última visita en la consulta de protocolo.
- **Hemoglobina Glucosilada (numérica continúa):** Corresponde a la titulación expresada en porcentaje de la hemoglobina glucosilada en la sangre total de un paciente dado.VIII.

Procesamiento y presentación de la información

Obtención de la información: Se obtuvo información del formato de historia clínica ubicado en los anexos.

Codificación de la información: La información se codificó de acuerdo al formato de base de datos ubicado en anexos.

Los datos codificados fueron procesados en SPSS Statistics para la obtención de medidas de tendencia central, medidas de dispersión, análisis entre los grupos, etc.

Las variables numéricas continuas se analizarán con prueba t de student o bien U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución mostrada por las variables.

Las variable categóricas se analizarán con prueba χ^2 o pruebas exacta de Fisher de acuerdo a la distribución de las poblaciones.

Los resultados en el cambio de DNS y DNE tras un año de tratamiento serán expresados en porcentajes, proporciones y números absolutos.

Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante comparación de la proporción pacientes que cumplieron el punto primario mediante.

Recursos Financieros

El medicamento Thioctacid fue proporcionado por el Servicio médico del HCSAE del stock de farmacia.

El medicamento Benerva fue proporcionado por el Servicio médico del HCSAE.

Resultados

Características de los pacientes.

Se resumen las características demográficas de los pacientes en la tabla siguiente:

Tabla 1.				
Variable	Global de pacientes	Acido tióctico n=19	Tiamina n=19	Valor p[¶]
Hombres <i>n.</i>	14	8	6	0.5
Mujeres <i>n.</i>	24	11	13	0.6
Edad (Media/Rango).	61/30-88años	61	61	0.9
Tiempo de evolución diabetes (TDD) /meses	150	101	198.4	0.028
Índice de masa corporal (media/rango).	28.1	29	28.7	0.56
HbA1c.	7.95%	7.17	8.73	0.52
Glucemia en ayuno	151.8mg/dl	124.6	179.4	0.02
¶ Prueba U de Mann-Whitney.				

Se admitieron y analizaron un total de 38 pacientes, ninguno se perdió o eliminó durante el curso del ensayo clínico; 19 del grupo de tiamina y 19 del grupo asignado a recibir ácido tióctico, un total de 14 hombres y 24 mujeres, con una edad promedio de 61 años, rango de 30-88 años de edad, y un promedio de 150 meses de evolución con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con un diferencia estadísticamente significativa en esta variable entre los dos grupos $p=0.02$, con índice de masa corporal promedio de 28.1, y HbA1c media de 7.95%, además de una glucemia en ayuno promedio de 151mg/dl, considerándose homogeneidad basal entre ambos grupos para el resto de las variables descritas y con un apego a tratamiento promedio de 90% de las dosis asignadas en ambos grupos.

Al mes 12 de tratamiento las variables de interés fueron analizadas mostrando el cumplimiento del punto primario en un total de 7 pacientes: 6 del grupo de ácido tióctico y 1 del grupo de tiamina con una diferencia de proporciones estadísticamente significativa $p \leq 0.001$, un total de 12 pacientes cumplió el punto primario compuesto; 11 tratados con ácido tióctico y 1 con tiamina, mostrando diferencia proporcional estadísticamente significativa $p = 0.03$. Al comparar los grupos para el punto secundario de mejoría en electrofisiología un total de 20 pacientes fueron comparados, 15 asignados a ácido tióctico y 5 a tiamina, encontrando una diferencia de proporciones estadísticamente significativa $p \leq 0.01$.

En un análisis multivariado se encontró una asociación significativa entre un menor puntaje basal de DNS, menor cifra de glucemia en ayuno así como menor porcentaje de HbA1c al inicio del estudio y lograr el punto primario así como el punto secundario. De manera adicional una mayor cifra de HbA1c basal se asoció a mayores puntajes en el DNS y DNE basales. Al explorar la influencia de la edad de los pacientes sobre la posibilidad de alcanzar el punto primario, punto primario compuesto o puntos secundarios no se encontró asociación alguna. El tiempo de evolución con diagnóstico de diabetes mellitus resultó ser inversamente proporcional a la probabilidad de alcanzar el punto primario $p = 0.03$.

Conclusiones

Se observó asociación después de 12 meses de tratamiento con 600mg/día de ácido tióctico por vía oral con la reducción significativa de síntomas y signos por neuropatía diabética en el grupo en dicho grupo de pacientes, no observándose dicha asociación en el grupo tratado con tiamina.

Anexos
Anexo A.

Ensayos	Diseño	Participantes	Dosis/Posología	Duración	Efecto/Desenlace
Ametov y cols (2003)	A, DC, CP	120/112	1.- 600mg AT 5d cada semana x 14 dosis 2.- Placebo	4semanas	Significancia estadística. TSS (p<0.001)
Ruhnau y cols	A, DC, CP	24/22	1.- 600mg AT cada 12 hrs oral 2.- Placebo	3 semanas	Significancia estadística TSS (p=0.021) NDS(p=0.025) Sin significancia HPLA (p=0.72)
Ziegler (1999)	A, DC, CP	503/377	1.- 600mg AT IV diario 3 sem, seguido 6 meses 1800mg/d 2.- 600mg AT IV diario 3 sem seguido placebo oral 6 meses	7 meses	Significancia estadística NIS a 3 sem (p=0.016) NIS-LL a 3 semanas (p=0.55) Sin significancia TSS a 3 sem/6meses
Ziegler (1995)	A, DC, CP	328/260	1.- 100mg IV AT4-5d/14 dosis 2.- 600mgIV AT 4-5d/14 dosis 3.- 1200mg IV AT/14dosis 4.- Placebo	3 semanas	Significancia estadística TSS (600/1200mg) (P<0.001; p<0.003) HPAL (600/1200mg) (p<0.01)

Anexo B.

PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de ____ años de edad.
Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de ____ años de edad.
Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____ En
calidad de: _____

DECLARO

Que el Doctor: _____; del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad me ha invitado a participar en el Proyecto de Investigación científica llamado:

“COMPARACION DE LA EFICACIA CLÍNICA DE ACIDO TIOCTICO CONTRA TIAMINA TRATADOS DURANTE UN AÑO EN LA DISMINUCION DE SINTOMAS Y SIGNOS NEUROPATICOS CAUSADOS POR NEUROPATIA DIABETICA”

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir se encuentran: Los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de Ácido tióctico son: < 10%), síntomas gastrointestinales por ejemplo: náusea, vómito, dolor gástrico o intestinal así como diarrea. Asimismo, se pueden observar reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones de la piel, urticaria y prurito. En casos muy raros (<1%), después de la administración oral, se ha reportado pérdida temporal del sentido del gusto y disminución de la glucosa sérica. Para tiamina menos del 1% de los pacientes han referido diarrea, mismos que desaparecen con la suspensión del tratamiento, ambos medicamentos pueden inducir reacciones alérgicas severas en pacientes sin consumo previo de los mismos.

Los beneficios que se esperan del tratamiento son la disminución de la sintomatología neuropática (dolor, entumecimiento, inestabilidad, parestesias).

Para la realización de este protocolo se realizara Historia Clínica completa, exploración física, se me tomará sangre, orina, se me realizará electromiografía y velocidades de conducción nerviosa inicial y al año, me harán preguntas y contestaré y llenaré algunos cuestionarios por mi mismo cada vez que se me pida. Ningún otro procedimiento será realizado sin un nuevo consentimiento escrito.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico. Y en tales condiciones

CONSIENTO PARTICIPAR

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20__

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de ____ años de edad.
Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____
Nombre del representante legal, familiar o allegado _____ de ____ años de edad.
Con domicilio en: _____ y N° de Ficha: _____
En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución. En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20__.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

FORMATO DE HISTORIA CLÍNICA

Nombre: _____ Ficha: _____ Edad: _____
Fecha: _____ Género: H /M. Teléfono de contacto: _____

Antecedentes Patológicos:

Hipertensión: Sí / No Tiempo Evolución _____ Dislipidemia: Sí / No Tiempo Evolución _____

Tabaquismo: Sí / No Tiempo: _____ Otros: (especificar): _____

Tiempo de evolución de diabetes (años/meses) _____ Tratamiento actual (con dosis): _____

Tratamientos previos: Sí / No Especificar _____

Diagnóstico previo de neuropatía: Sí / No Manejo: _____

Diabetic Neuropathy Symptom score. (DNS)

¿Usted ha sentido?

- 1.- Inestabilidad para la marcha.
- 2.- Sensación de quemadura, prurito, dolor en pies
- 3.- Punzadas en piernas o pies
- 4.- Sitios de adormecimiento

Puntaje máximo = 4 pts;

Interpretación: 0 pts Neuropatía diabética ausente, 1-4 puntos Neuropatía diabética Presente.

Exploración Física

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ TA (mmHg): _____ FC: _____ Cintura (cm) _____

Cadera (cm): _____ índice brazo/tobillo: _____

Diabetic neuropathy examination (DNE)

Fuerza Muscular

- 1.- Cuadriceps femoral: Extensión de rodilla 0 , 1 ,2
- 2.- Tibial anterior: Dorsiflexión del pie. 0 ,1, 2
- Reflejos
- 3.- Triceps sural. 0 , 1 , 2
- 4.-Sensación Tercer dedo del pie (filamento). 0,1, 2**
- Primer dedo del pie:**
 - 5.-Filamento 0, 1, 2
 - 6.- Tacto (torunda) 0, 1, 2
 - 7.-Vibración 0, 1, 2
 - 8.- Posición 0, 1, 2

Puntaje por *item* 0 al 2. Máximo puntaje 16pts.

0 = Normal
1= Déficit leve, Fuerza 3-4 de la MRC.
2 Déficit severo/ausente.

Puntaje máximo = 16 pts;

Interpretación: 0 pts Neuropatía diabética ausente, 1-4 puntos Neuropatía diabética Presente.

Con Sensibilidad de 96% y especificidad del 51%

HOJA DE RECOLECCION DE ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Nombre: _____

—
Biometría hemática: Hemoglobina: _____ VCM: _____ Leucocitos _____ Plaquetas _____
Química Sanguínea: Glucosa _____ Creatinina _____ Depuración de creatinina _____ Microalbuminuria
_____ Urea _____ BUN _____
Perfil de tiroides: TSH _____ T3 _____ T4 _____
Examen de orina: Glucosuria Si / NO. Proteínas SI/NO, Sangre SI/NO
Anticuerpos antinucleares: POSITIVOS/NEGATIVOS
Otros _____

ELECTROMIOGRAFIA Y VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

Velocidad de conducción Peroneo derecho 1:	Velocidad de conducción Peroneo derecho 2:
Velocidad de conducción Peroneo izquierdo 1:	Velocidad de conducción Peroneo izquierdo 2:
Velocidad de conducción Tibial derecho 1:	Velocidad de conducción Tibial derecho 2:
Velocidad de conducción Tibial izquierdo 1:	Velocidad de conducción Tibial izquierdo 2:
Velocidad de conducción Sural derecho 1:	Velocidad de conducción Sural derecho 2:
Velocidad de conducción Sural izquierdo 1:	Velocidad de conducción Sural izquierdo 2:
Potenciales de inserción 1:	Potenciales de inserción 2:
Potencial en reposo 1:	Potencial en reposo 2:
Latencias 1:	Latencias 2:

Somatometría al final del estudio:

Exploración Física

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ TA (mmHg): _____ FC: _____ Cintura (cm) _____
Cadera (cm): _____ índice brazo/tobillo: _____

Hemoglobina glucosilada al final de estudio: _____%

Table 45-1

Normal Values for Representative Nerve Conduction Values at Various Sites of Stimulation (Mean Values \pm 2 SD for Adults 16 to 65 Years of Age)

MOTOR NERVE CONDUCTION STUDIES								
NERVE	DISTAL STIMULATION SITE	OTHER STIMULATION SITES	RECORDING SITE	ONSET LATENCY (ms)	AMP (mV)	CV (m/s)	DISTANCE (cm)	F-WAVE LATENCY (ms)
Median	Wrist	Elbow	APB	<4.2	>4.4	>49	6–8	<31
Ulnar	Wrist	BG, AG	ADM	<3.4	>6.0	>49	5.5–7.5	<32
Radial	Forearm	Elbow, SG	EIP	<5.2	>4.0	>50	10	NA
Peroneal	Ankle	BFH, AFH	EDB	<5.8	>2.0	>42	6–11	<58
Peroneal	BFH	AFH	TA	<3.0	>5.0	>42	10	NA
Tibial	Ankle	PF	AH	<6.5	>3.0	>41	6–8	<59 ^a

SENSORY NERVE CONDUCTION STUDIES ^b							
NERVE	DISTANCE STIMULATION SITES	RECORDING SITE	ONSET LATENCY (ms)	PEAK LATENCY (ms)	AMP (μ V)	CV (m/s)	DISTANCE (cm)
Median	Wrist	Dig2	<2.5	<3.5	>20	>52	13
Ulnar	Wrist	Dig5	<2.1	<3.0	>15	>52	11
Radial	Forearm	Wrist	<1.9	<2.8	>20	>48	10
Sural	Calf	Ankle	<3.2	<4.4	>6	>42	14

Key: AG, above ulnar groove; BG, below ulnar groove; AFH, above fibular head; BFH, below fibular head; SG, spiral groove; TA, anterior tibialis; EDB, extensor digalis brevis; EIP, extensor indicis proprius; ADM, adductor digiti minimi; APB, abductor pollicis brevis; AH, abductor hallucis; PF, popliteal fossa.

^a Tibial H reflexes: latency <35 ms; side-to-side difference <1.4 ms.

^b Sensory studies are performed antidromically; amplitudes are measured from baseline to negative peak of nerve potential.

Bibliografía

- 1.- ENSANUT 2006: <http://www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006>.
2. -Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American diabetes association. Muscle & nerve. July 1988.
3. -Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 46 (Suppl. 2):s54-s57, 1997.
- 4.- Boulton A, et al, Diabetic neuropathies, A Statement by the American Diabetes Association, Diabetes Care, vol 28, 4:956-962.
5. -Mendell JR, Painful Sensory Neuropathy, New England Journal of Medicine, 2003;348:1243-55.
6. -Jeffcoate WJ, Diabetic foot ulcers, The Lancet, 2003, Vol 361:1545-1551.
7. - Said G, Diabetic Neuropathy – A review, Nature Clinical Practice Neurology, 2007, vol 3;6:331-340.
8. -Vinik AI, et al, Diabetic neuropathies, Medical Clinics North of America, 2004;88:947-960.
9. - Thierry Bordet and Rebecca M. Pruss. Targeting Neuroprotection as an Alternative Approach to Preventing and Treating Neuropathic Pain. The American Society for Experimental Neurotherapeutics, Inc. Vol. 6, 648–662, October 2009.
10. - Meijer JWG, et al: Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. Diabetes Medicine 19:962–965, 2002.
11. - Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. Archives Internal Medicine 1998;158:289–92.
12. - Perkins B, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2002;25:565–9.
- 13.- Sharma K, Cross J, Farronay O, Ayyar D, Sheber R, Bradley W. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Archives in Neurology 2002;59:758–65.
- 14.- Dyck PJ; Kratz KM; Karnes JL; The Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993 Nov; 43(11);2345.
15. - Edwards JL; Vincent AM; Cheng HT, Feldman EL “Diabetic Neuropathy; Mechanisms to management” Pharmacology Therapeutics 2008. Oct; 120(1):1-34
16. -Humphrey LL; Palumbo PJ; Butters MA; Hallett JW: “The contribution on non-insulin dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community” Archives of Internal Medicine 1994 Apr 25; 154(8) 885-92.

17. - Journal of the Peripheral Nervous System 5:169–188 (2000). Fifth Diabetic Neuropathy Satellite Symposium.
18. - Henning Andersen, Erik Stalberg, “F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus”. Muscle Nerve. 1997 Oct; 20 (10):1296-302.
19. -Boulton AJ; Drury J; Clarke B; Ward JD. “Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy”. Diabetes Care. 1982 Jul;5(4); 386-90
- 20.- Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. “Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation”ProcNatlAcadSci U S A. 2000 Oct 24;97(22):12222
21. - C. Maritim, R. A. Sanders, and J. B. Watkins. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. III. Journal of Biochemistry molecular toxicology volume 17, number 1, 2003.
22. -AaltBast and Guido R.M.M. Haenen.“Lipoic acid: A multifunctional antioxidant” Bio Factors 17 (2003) 207–213.
23. -Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Oral “Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant α -Lipoic Acid ALADIN III Study” Diabetes Care 22:1296–1301, 1999.
- 24.- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N. “Treatment With Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy”SYDNEY 2 trial Diabetes Care 29:2365–2370, 2006.
25. -Negrișsanu Gabriela et al.“Effects of 3-month treatment with the antioxidant α -lipoic acid in diabetic peripheral neuropathy”.Rumanian journal of internal medicine 1999, vol. 37, no3, pp. 297-306.
26. -M. Jolic, Djordjevic, M Lazarevic. “Neurophysiologic evaluation of α lipoic acid therapy at diabetic polyneuropathy patients” European Journal of Pain Supplements. 4 (2010) 47–146
27. - H. Stracke , W. Gaus, U. Achenbach , K. Federlin , R.G. Bretzel.“Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebocontrolled Clinical Study” Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2008 Nov; 116(10):600-5.
28. - Ziegler D; Nowak H; Kempler P; Vargha P; Low PA.“Treatment of symptomaticdiabeticpolyneuropathywiththeantioxidant α -lipoicacid: a meta-analysis”. AU - Diabetes Medicine 2004 Feb;21(2):114-21.

29.- Julio Martínez Salazar, Cesar Alejandro Arce Salinas. "Ácidotiólico (thioctacid) contra tiamina (benerva) en el tratamiento de neuropatía en pacientes prediabéticos y diabéticos del HCSAE de petróleos mexicanos: estudio clínico controlado aleatorizado simple ciego"

30.- American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care. Ene 2011 34:S62-S69; doi:10.2337/dc11-S062.

31. - Adams y Victor. Principles of Neurology Eight Edition Chap 45. pp 1099.

32.- Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, Dec 2004; clarification august 2009.