



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

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

Título: **“Evaluación clínica de la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1”**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. CLAUDIA IVETTE GONZÁLEZ MILÁN

TUTORES: DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA  
DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA  
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO



MÉXICO, D.F.

Servicio de Endocrinología  
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

FEBRERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

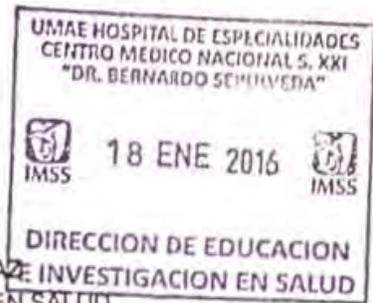


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

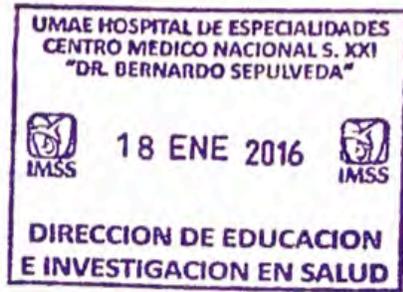
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



  
**DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

  
**DOCTOR MARIO MOLINA AYALA**  
ASESOR CLÍNICO  
ENDOCRINOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

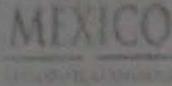


A handwritten signature in black ink, appearing to read "Claudia Rentería".

**DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**  
MÉDICO INVESTIGADOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN  
SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Aldo Ferreira Hermosillo".

**DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 30/10/2014

**DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Evaluación clínica de la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-205

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## AGRADECIMIENTOS

*A Gustavo Picazo, mi gran amor y compañero de vida.  
A Leonardo Picazo, esa pequeña gran inspiración para mis días.*

*A mis padres y hermanos por su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi  
formación.*

*A mis maestros Dr.Aldo Ferreira, Dra.Claudia Ramírez, por sembrar la semilla de  
la investigación.  
Al Dr. MarioMolina, Dra.Espinosa de los Monteros, Dr. Ernesto Sosa por ser  
ejemplo de vocación.*

## HOJA DE DATOS

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno	González
Apellido materno	Milán
Nombre (s)	Claudia Ivette
Teléfono	55 29 03 64 17
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de Cuenta	514231767
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
Apellido paterno	Molina
Apellido materno	Ayala
Nombre (s)	Mario Antonio
	Ferreira
	Hermosillo
	Aldo
	Ramírez
	Rentería
	Claudia
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título	Evaluación clínica de la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1
No de páginas	57
Año	2016
Número de registro	R-2014-3601-205

## ÍNDICE

	TITULO	Pag.
1	Resumen	7
2	Antecedentes <ul style="list-style-type: none"><li>• Epidemiología</li><li>• Diabetes mellitus tipo 1</li><li>• Neuropatía diabética</li><li>• Evaluación de la neuropatía diabética</li></ul>	11
3	Planteamiento del problema	29
4	Justificación	29
5	Pregunta de investigación	30
6	Hipótesis de investigación	30
7	Objetivos	31
8	Material y métodos	31
9	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	31
10	Descripción de variables	32
11	Metodología	34
17	Factibilidad	36
18	Aspectos éticos	36
19	Cronograma de actividades	37
20	Resultados	38
21	Referencias	50
22	Anexos	53

# **Evaluación clínica de la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1**

## **RESUMEN**

### **Antecedentes:**

La neuropatía diabética es la complicación más común de la diabetes mellitus con una prevalencia promedio del 30% (variable entre 10-90%); es una causa importante de morbi-mortalidad y es la principal causa de amputaciones no traumáticas. En México, existen pocos estudios de prevalencia de dicha complicación en la población de diabéticos tipo 1. En un estudio realizado en el 2006 en el Hospital de La Raza, se reportó una prevalencia de neuropatía diabética del 81%; sin embargo, se desconoce la prevalencia de esta complicación en nuestra población.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de neuropatía periférica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI e identificar los factores metabólicos asociados a dicha complicación.

### **Material y métodos:**

Se recabó la información del expediente clínico: ficha de identificación, antecedentes heredofamiliares de enfermedades crónico-degenerativas, fecha de diagnóstico de la enfermedad y otros diagnósticos patológicos o complicaciones crónicas y sus tratamientos. Posteriormente se consignó el grado de neuropatía de acuerdo a la exploración física neurológica en extremidades superiores e inferiores realizada en

consultorio utilizando monofilamento, martillo de reflejos y diapasón de 128Hz. Además se recolectaron los datos bioquímicos (de laboratorio) para relacionar los parámetros metabólicos con la presencia de complicaciones crónicas de diabetes mellitus tipo 1.

### **Recursos e Infraestructura:**

El servicio de Endocrinología del HE CMN siglo XXI cuenta con la Clínica de Diabetes mellitus tipo 1, de la cual son miembros aproximadamente 300 pacientes. Se cuenta en el laboratorio con material para realizar medición de hormonas y otros parámetros bioquímicos. Además se tiene espacio físico dentro de consultorio para la realización de exploración física neurológica completa, incluyendo martillo de reflejos, diapasón y monofilamento.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó prueba de t o U de Mann-Whitney. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 y STATA versión 11.0.

## Resultados

Se evaluó un total de 51 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos en el análisis, por no cumplir con criterio de edad al diagnóstico para diabetes tipo 1, y dos se reclasificaron como otros tipos de diabetes. De estos, el 72.9% eran mujeres y 27.1% hombres. Entre sus principales antecedentes familiares se encontró con mayor frecuencia y en orden decreciente: diabetes (70.8%), hipertensión arterial (64.6%), obesidad (56.3%) y dislipidemia (39.65). El 29.2% de los pacientes cumplió criterios para síndrome metabólico y el 27.1% tenía antecedente de tabaquismo. Antes de la evaluación, el 37.5% de los pacientes ya tenía diagnóstico de neuropatía y 29.2% de retinopatía. Más de la mitad de los pacientes tenía control intensivo con insulina (basa-bolos) 54.2%, sólo 10.4% controlados con bomba de infusión, teniendo como tipo de insulina basal más utilizada las de acción lenta (glargina). Se encontró una frecuencia de 72.9% de neuropatía al aplicar la *escala clínica para evaluar neuropatía*, ninguno en categoría de neuropatía severa. De los parámetros bioquímicos evaluados, no se encontró diferencia significativa en factores de riesgo generalmente asociados a neuropatía como tiempo de evolución ( $p=0.06$ ), concentración de colesterol ( $p=0.412$ ), síndrome metabólico ( $p=0.292$ ) o hipotiroidismo ( $p=0.747$ ). Encontramos asociación estadísticamente significativa del índice estimado de disposición de glucosa  $<7.32\text{mg/kg/min}$  con neuropatía ( $p=0.036$ ). Se realizó curva de ROC para la escala clínica encontrándose una sensibilidad de 81.5% con especificidad de 54.8% a partir de los 13 años de evolución de diabetes mellitus para detección de neuropatía con área bajo la curva de 0.681.

No se encontró en la población estudiada la relación con los factores de riesgo mencionados en la literatura,<sup>4</sup> sin embargo sí con la resistencia a la insulina; lo cual nos orienta a pensar en esta última como factor predominante en la población mexicana para el desarrollo de neuropatía.

De acuerdo a lo anterior puede concluirse que la escala clínica es útil para detección de pacientes con neuropatía, que tiene mayor sensibilidad y especificidad a partir de los 13 años al diagnóstico de la DM1, el mayor número de comorbilidades se asocia a mayor frecuencia de neuropatía y puede recomendarse para evaluar a todos los pacientes de nuestra población para escrutinio de neuropatía periférica y no aún a la población general mexicana por el tamaño limitado de la muestra.

# **EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

## **ANTECEDENTES**

### **Epidemiología de la diabetes mellitus**

La diabetes mellitus se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia que resulta de la alteración de la secreción, la acción de la insulina, o ambas. Dicha hiperglucemia crónica se asocia con el daño a largo plazo, disfunción y falla orgánica, especialmente a nivel renal, sistema nervioso, retiniano, cerebral y cardiaco.

De acuerdo a datos de la OMS en 2012, la diabetes mellitus afecta a 347 millones de personas a nivel mundial, la mitad de éstos son menores de 70 años y 55% corresponden al sexo femenino. Es la principal causa de ceguera, reportándose en el 2% de todos los pacientes y afectando gravemente la visión en el 10%. Además es la principal causa de amputaciones no traumáticas debido a neuropatía periférica, la cual afecta hasta el 50% de los pacientes con diabetes y la principal causa de insuficiencia renal crónica. En 2013, la OMS reportó un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus a nivel mundial, siendo hasta de 382 millones y el 80% en países de escaso desarrollo <sup>1</sup>.

En México, las estadísticas relacionadas con la diabetes mellitus no son alentadoras; de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2012, la diabetes mellitus se encuentra entre las primeras causas de muerte. La

prevalencia del diagnóstico de diabetes mellitus fue de 64 millones de personas, de los cuales, sólo el 80% recibe tratamiento y 25% tiene un adecuado control. Hasta 38.1 millones de personas presentan neuropatía periférica de los cuales 13.9 millones tienen retinopatía, 6.6 millones tienen ceguera y 1.4 millones de personas insuficiencia renal crónica que requiere diálisis.<sup>2</sup>

### **Diabetes mellitus tipo 1**

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual las células  $\beta$  del páncreas son destruidas ocasionando incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes.<sup>12</sup> En 1984, Sutherland y cols. trasplantaron la cola del páncreas de gemelos idénticos no diabéticos a sus gemelos enfermos de DM1. En contraste al resto de los órganos trasplantados, sus islotes pancreáticos (no así el resto de las células acinares), fueron destruidos.<sup>20</sup> A partir de este momento, la DM1 se volvió una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas y se ha designado como blanco prioritario para el desarrollo de vacunas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health).<sup>21</sup>

La incidencia global de la DM1 se ha incrementado en aproximadamente 3% por año en menores de 5 años y actualmente representa el 10% de los pacientes con diabetes mellitus.<sup>27</sup> El estudio DIAMOND (*Multinational Project for Childhood Diabetes*), iniciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 encontró que hasta el año 2000, la incidencia variaba de 0.1 casos/100,000 personas en Caracas, Venezuela, hasta 36.8 casos/100,000 personas en Cerdeña,

Italia y en Finlandia, con un incremento veloz en los países con “incidencia baja” (definido como 1-4.99 casos/100,000 personas).<sup>22</sup> En México, existen pocos estudios acerca de la incidencia y prevalencia de DM1. Uno de los primeros estudios identificó una incidencia de 0.58 casos/100,000 habitantes para el periodo de 1984 a 1987.<sup>23</sup> Por su parte, Aude-Rueda y cols., en un estudio en la población de Boca del Río, Veracruz, reportó una incidencia de 1.5/100,000 habitantes (IC 95% 0.75-1.70) entre 1978 y 1992.<sup>24</sup> En una publicación reciente, Gómez-Díaz y cols. reportaron la incidencia de DM1 en niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) entre los años 2000 a 2010. De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, el número de casos nuevos en menores de 19 años, se incrementó significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas ( $p < 0.001$ ).<sup>25</sup>

### **Neuropatía diabética**

La neuropatía diabética es la complicación más común de la diabetes, es causa importante de discapacidad, es responsable del 50-75% de las amputaciones no traumáticas; su prevalencia en diabetes mellitus varía de acuerdo a la serie reportada entre 10-90% y aunque no se conoce exactamente, se considera en promedio del 30%;<sup>3</sup> así mismo, es junto con la retinopatía, una de las 3 causas principales de caídas en pacientes con diabetes.<sup>4</sup> De acuerdo a un estudio realizado en el hospital La Raza, en México, la prevalencia de neuropatía dentro de un grupo de estudio fue de 81%; este estudio incluyó 100 pacientes de la clínica de diabetes mellitus de dicho hospital a quienes se realizaron estudios de

hemoglobina glucosilada y exploración neurológica para determinar la prevalencia de neuropatía y su correlación con el control metabólico. La prevalencia estimada en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fue del 95% y del 69% en DM1.<sup>8</sup> Puede cursar asintomática o presentarse con una amplia gama de síntomas que pueden ser inespecíficos y confundirse con muchas otras patologías, tiene inicio insidioso y lenta progresión. Se presenta en ambos tipos de diabetes mellitus y la mayor complicación asociada es la presentación de úlceras y necrosis de extremidades con impacto negativo en la calidad de vida.

De continuar su evolución natural, sin tratamiento, existe una pérdida de las fibras pequeñas, que conducen la sensación térmica y el dolor; pérdida de fibras largas, que conducen el sentido táctil y la vibración. El involucro de fibras sensitivas produce parestesias y dolor, asociados al origen neuropático. El dolor neuropático se define como aquél que resulta directamente de una lesión o enfermedad que afecten al sistema somatosensorial.<sup>5</sup>

La patogénesis incluye diversos factores como hiperglucemia crónica, insuficiencia de la microvasculatura, estrés oxidativo y destrucción mediada por mecanismos inmunológicos.<sup>3</sup> En pacientes con DM1, los niveles bajos de insulina y péptido C también tienen un rol importante. Se sugiere que el mecanismo por el cual la hiperglucemia causa daño es por el aumento excesivo de glucólisis intracelular que lleva a sobrecarga mitocondrial y acúmulo de especies reactivas de oxígeno; además aumenta el flujo a la vía de los polioles que aumentan la osmolaridad intracelular y disminuyen los niveles de NADPH que lleva al estrés oxidativo y lesión inflamatoria. Se incrementan los productos de la glucosilación

avanzada (AGE) de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo cual altera la función de dichas proteínas a nivel intracelular mientras que a nivel extracelular, se unen al receptor (RAGE) que activa vías de señalización proinflamatorias, NADPH oxidasas, activación del NFκB que aumentan el estrés oxidativo y la inflamación.<sup>4</sup> Lo anterior, disminuye el NADPH, que es utilizado para la interconversión de glucosa en sorbitol y fructosa y por tanto no puede estar disponible como cofactor en la conversión de glutatión desde el glutatión oxidado.<sup>6</sup>

Se sabe que la insulina es un factor trófico a nivel neuronal y que su disminución inhibe la vía de señalización de IP3/Akt contribuyendo con esto al estrés oxidativo. Así mismo, la disminución del péptido C ocasiona disminución de la ATPasa de sodio-potasio, la oxido nítrico sintasa y el flujo sanguíneo neural. Todo lo anterior conduce a daño endotelial y mitocondrial que inducen apoptosis de axones y nervios terminales.

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tipo de fibra afectada, pero las molestias principales incluyen parestesias, sensación de hormigueo, dolor y debilidad. El cuadro clínico puede presentarse como daño en fibras largas, en fibras cortas, neuropatía motora proximal, mononeuropatía o parálisis por atrapamiento, las cuales se explicarán en detalle más adelante.

El dolor neuropático es el síntoma más incapacitante y está presente en el 40-60% de los pacientes con neuropatía diabética. El dolor se describe como urente, “similar a descarga eléctrica” con o sin sensación de entumecimiento + halodinia, disestesias e hiperalgesia.<sup>5</sup>

La neuropatía diabética puede dividirse principalmente en mononeuropatías, neuropatía motora, sensorial, autonómica o mixta y síndrome por atrapamiento. Este último es tres veces más común en población diabética (principalmente síndrome de túnel del carpo). Las neuropatías craneales son las más raras (0.05%).<sup>3</sup>

#### Neuropatía motora proximal (Amiotrofia diabética).

Los síntomas de este tipo de neuropatía ocurren predominantemente en DM2 en pacientes entre 50-60 años, incluyen inicio variable, dolor en muslos, cadera y glúteos, debilidad proximal que impide la bipedestación desde la posición sedente, inicialmente unilateral, posteriormente es bilateral y puede haber fasciculaciones. Puede presentarse asociada a otras entidades no relacionadas con diabetes.

#### Radiculoneuropatía troncal

Afecta a pacientes en edad media y tercera edad, predominantemente a varones. La presentación principal es dolor toracoabdominal uni o bilateral, resuelve en 4-6 meses.

#### Polineuropatía simétrica generalizada

Por algunos autores, se considera como variante de la polineuropatía simétrica distal. Se caracteriza por dolor intenso, pérdida de peso, depresión y en hombres disfunción eréctil. Tiene predominio por el género masculino y se presenta en cualquier momento de la evolución de la DM1. Ocasionalmente se asocia al

inicio de la terapia con insulina, lo anterior, asociado a cambios en el flujo sanguíneo neural que causan isquemia. El diagnóstico diferencial incluye al VIH, enfermedad de Fabry e intoxicación con metales pesados.

### *Polineuropatía simétrica distal o neuropatía sensorimotora*

Es la forma más común de neuropatía diabética (hasta el 80% de los pacientes con el síndrome clínico) en ambos tipos de diabetes.<sup>4</sup> En DM1 hasta el 30% manifestará síntomas de la misma y se ha asociado también con intolerancia a los carbohidratos en síndrome metabólico. Sus síntomas principales incluyen parestesias, dolor, hipertestesia y sensación urente culminando en anestesia de los pies (distribución en calcetín) que predispone al riesgo y desarrollo de úlceras. En contraste, muchos pacientes pueden cursar asintomáticos y diagnosticarse la afección sólo con examen neurológico detallado. Pueden afectarse todos los tipos de sensibilidad (vibratoria, táctil, propiocepción y dolor) y es característica la percepción anormal de la temperatura por daño a las fibras largas ( $A\alpha/\beta$ ). Los reflejos tendinosos pueden estar disminuidos o incluso ausentes, especialmente en extremidades inferiores mientras que la debilidad severa es muy rara.

*Neuropatía de fibras pequeñas:* Afecta las fibras  $A\delta$  mielinizadas y fibras C. Sus síntomas son típicos de dolor neuropático, se asocia muy frecuentemente a dolor intenso descrito en ocasiones como “piquetes de abeja” o “pisar en carbón caliente”, se manifiesta como alodinia o hiperalgesia y ocurre predominantemente durante el reposo, mejora con la movilización y deambulación. La función autonómica está alterada (sudor, piel seca, flujo sanguíneo -pies fríos-) así como la

sensibilidad térmica (frío/calor). Los estudios de neuroconducción pueden ser negativos pero puede ser diagnosticado clínicamente pues existe disminución de la sensibilidad en la exploración física sensitiva con monofilamento. Esta neuropatía incrementa el riesgo de ulceración y puede culminar en amputación.

*Neuropatía de fibras largas:* Afecta fibras A $\alpha$ / $\beta$  y puede involucrar nervios motores y sensitivos con manifestación principal de ataxia sensorial (“marcha de pato”) así como daño muscular ocasionando deformidades en “martillo”, debilidad en manos y pies y disminución de los reflejos osteotendinosos: se altera la percepción vibratoria y otros síntomas pueden ser mínimos con síntomas como inestabilidad, dificultad para ponerse de puntillas o talones. Los estudios de velocidad de conducción son anormales y el flujo sanguíneo se encuentra incrementado (“pies calientes”): todo lo anterior predispone a caídas frecuentes, fracturas y neuroartropatía.

### Neuropatía autonómica

Es una manifestación de la neuropatía diabética frecuente, tiene disfunción clínica y cardiovascular característica. Se presenta inicialmente con taquicardia de reposo y posteriormente con latidos normales pero éstos no presentan las variaciones normales en respuesta a los cambios fisiológicos, por ejemplo, durante la inspiración. Puede presentarse hipotensión postural (caída de la presión sistólica >30mmHg), debilidad, fatiga, mareo, taquicardia-bradicardia o síncope y se asocia frecuentemente a un incremento en el riesgo de isquemia miocárdica silente.<sup>4</sup> Otra

presentación rara es la hiperhidrosis por afectación del sistema nervioso simpático/parasimpático.

La gastroparesia, es una alteración gastrointestinal frecuente manifestada con plenitud gástrica y menos frecuentemente, vómito, puede acompañarse de diarrea o incontinencia fecal.

### Neuropatía craneal

Se refiere frecuentemente a la parálisis oculomotora unilateral y afecta al tercer y sexto nervio craneales con la misma prevalencia. Su manifestación principal es dolor frontal transitorio en el 50% de los casos, el inicio es súbito y progresivo en aproximadamente 1 a 2 días. La parálisis del tercer nervio puede ser completa o incompleta, la parálisis del nervio troclear es rara y puede asociarse a la anterior. No hay déficit sensitivo en territorio del nervio trigémino. Este tipo de neuropatía mejora regularmente en 2 a 3 meses, con posibles recaídas.<sup>4</sup>

### **Evaluación de la neuropatía diabética**

Debido a que no existe un consenso general sobre cómo evaluar la neuropatía ni se dispone de una prueba estándar de oro para su diagnóstico, se tiene como principal herramienta a la exploración física, específicamente la exploración neurológica que está basada en detectar las principales vías neurales afectadas en la neuropatía diabética y pueden resumirse en la siguiente tabla 1.<sup>3</sup>

Tabla 1. Exploración física de acuerdo al tipo de fibra sensorial.

Modalidad sensorial	Fibra nerviosa	Instrumento	Receptores asociados
Vibración	A $\beta$	Diapasón 128Hz	Mecanorreceptores (C. Ruffini)
Dolor	C cortas	Rueda de Wartenberg	Nociceptores dolor/temperatura
Presión	A $\beta$ , A $\alpha$ largas	Monofilamento de 1g y 10g	Corpúsculos de Pacini
Tacto fino	A $\beta$ , A $\alpha$ largas	Algodón	Corpúsculos de Meissner
Temperatura	A $\delta$ cortas	Diapasón frío	Termorreceptores

Donde: Hz= Hertz

Actualmente se dispone de la *clasificación de Toronto* para diagnosticar la polineuropatía simétrica distal en diabetes mellitus. Se divide de acuerdo a la probabilidad diagnóstica en: *posible, probable y confirmada, subclínica y neuropatía de fibras pequeñas*. Toma como parámetro de referencia la presencia de síntomas, signos como ausencia del reflejo Aquileo y alteraciones en las pruebas de velocidad de conducción, pero no es tan ampliamente utilizada.<sup>3</sup>

Existen múltiples escalas para evaluar la neuropatía diabética; sin embargo, el inconveniente principal es que no todas las escalas están debidamente validadas, algunas son poco manejables y con pobre valor predictivo o reproducibilidad. De estas escalas, frecuentemente se utilizan las siguientes: el *Neuropathy Disability Score (NDS)*, *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS)*, *Neuropathy Deficit Score*, *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)*. De estas escalas, se han propuesto algunas modificaciones pero no han sido validadas, la primera, NDS es la más ampliamente utilizada y recomendada en consensos.<sup>9</sup>

Se publicó en el año 2000 una escala validada como modificación del NDS llamada *Diabetic Neuropathy Examination* que comprende 8 elementos a evaluar; la fuerza muscular de cuádriceps crural y músculo tibial anterior, reflejo aquileano, sensibilidad en dedo índice y primer orjejo, sensibilidad a palillos, tacto, vibración y

propiocepción articular. Se utiliza una escala del 0-2 (normal=0, leve/moderado=1, severo=2) con una puntuación máxima de 16 puntos y que alcanza una sensibilidad del 96% (con un punto de corte de 3 a 4 elementos para presencia de neuropatía) para sensibilidad con monofilamento y de 97% para sensibilidad vibratoria.<sup>9</sup>

Se han utilizado las escalas DNE y DNS en diversos escenarios para diagnosticar neuropatía. Un ejemplo es el estudio publicado en 2011 donde se aplicó la escala en 1044 pacientes en India, incluyendo evaluación de la sensibilidad vibratoria con biotesiómetro tomando como punto de corte 25mV para neuropatía (con una prevalencia de 34.9%). Los resultados para la escala DNE fueron de 68.8% de sensibilidad y 74% de especificidad; resultando como dato más sensible el reflejo Aquileano y el score DNS y más específica la sensibilidad vibratoria con diapasón y sensibilidad con monofilamento. Cabe señalar que la variabilidad de sensibilidad y especificidad en los resultados presentados en dicho estudio comparados con resultados en estudios occidentales al explorar sensibilidad con monofilamento pueden deberse a interpretaciones subjetivas del evaluador.<sup>10</sup> Además se hace mención de que los síntomas tienen poca sensibilidad y que tanto la escala DNE como DNS son útiles para diagnóstico y correlaciona su sensibilidad y especificidad con la exploración física usando monofilamento y diapasón por lo que en la práctica clínica se recomienda la exploración física para la evaluación cuando el biotesiómetro no se encuentra disponible.

En general, puede decirse respecto a la evaluación de la neuropatía que los síntomas por sí solos tiene bajo poder predictivo para diagnosticar polineuropatía; que los signos son mejores predictores que los síntomas, que se prefiere más de un solo signo positivo como predictor y que la exploración física neurológica es casi tan precisa como el uso de escalas de evaluación.

### Estudios para evaluar dolor neuropático

Debido a que el dolor es subjetivo y no existe manera de evaluarlo, la neuropatía puede valorarse objetivamente con potenciales evocados tardíos. Se valora la vía nociceptiva y la función de las fibras A $\delta$ , aunque no se encuentra disponible en todos los centros. También se encuentra como recurso diagnóstico la biopsia de piel, el PET y la resonancia magnética, aunque al no estar tan disponibles en la práctica clínica, su uso es predominantemente para investigación.

### Diagnóstico diferencial

De acuerdo a la evaluación clínica existen ciertas circunstancias que deben alertar al médico para considerar diagnósticos alternativos u otras etiologías de neuropatía; esto es cuando los déficits tienen asimetría pronunciada, predomina el déficit motor, se trata de una mononeuropatía o hay involucro de nervios craneales, cuando la progresión es rápida a pesar del adecuado control glucémico, si los síntomas predominan en extremidades superiores o hay historia familiar de neuropatías de origen no diabético y no se puede realizar diagnóstico clínico de neuropatía diabética.

El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con neuropatías secundarias al abuso en el consumo de alcohol, uremia, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, insuficiencia arterial, cáncer y enfermedades inflamatorias e infecciosas así como neurotoxicidad por medicamentos y la neuropatía asociada a VIH, por lo que es vital la evaluación integral con historia clínica completa para excluir otras causas incluyendo traumatismos o malignidad.

El diagnóstico de la neuropatía diabética debe basarse en la exploración física minuciosa de las extremidades (diagnóstico clínico) incluyendo la búsqueda intencionada de deformidades, ulceraciones, infecciones micóticas, desgaste muscular y pérdida del vello corporal. Esta exploración debe realizarse en todos los pacientes con DM2 al momento del diagnóstico y a los 5 años del diagnóstico en DM1 y repetirse anualmente incluyendo la evaluación de sensibilidad con filamento, con diapason y reflejos osteotendinosos para alcanzar sensibilidad diagnóstica del 87%.<sup>3</sup>

#### Abordaje terapéutico de la neuropatía diabética

El tratamiento de la neuropatía tiene como base principal mejorar las condiciones fisiopatológicas, la calidad de vida, prevenir la progresión y complicaciones.

El manejo farmacológico puede dividirse de acuerdo al mecanismo fisiopatogénico subyacente:

#### *Control metabólico*

Se han descrito en diversos estudios prospectivos los efectos del control glucémico a largo plazo en el retraso del desarrollo de neuropatía y otras

complicaciones crónicas de diabetes mellitus. Ya desde 1993 en la cohorte DCCT con pacientes de diabetes DM1 se demostró el beneficio del control glucémico a largo plazo con tratamiento intensivo (de insulina) con beneficios persistentes incluso hasta 14 años posteriores en polineuropatía, neuropatía autonómica y cardíaca debido al efecto llamado “memoria hiperglucémica”.<sup>13,3</sup> En México, en el estudio desarrollado en La Raza en 2006, se correlacionó de manera positiva la prevalencia de neuropatía con el tiempo de evolución y descontrol metabólico así como con el grado de severidad.<sup>8</sup>

Por lo anterior, y de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación americana de diabetes 2014, el tratamiento debe ser estricto en pacientes con DM1, intentando alcanzar HbA1c menor a 7%, glucemia preprandial entre 70-130 mg/dl y postprandial menor de 180 mg/dl así como control de comorbilidades (dislipidemia, obesidad, nefropatía) y otros factores de riesgo como alcoholismo y tabaquismo ya que el control metabólico es el único tratamiento que modifica la enfermedad en la neuropatía diabética.<sup>13</sup>

### *Estrés oxidativo*

Se ha demostrado que la hipertrigliceridemia es causa de stress oxidativo en los tejidos susceptibles a complicaciones por diabetes mellitus, incluyendo nervios periféricos. Existe un incremento en los iones superóxido y peroxinitrito. Así mismo, el exceso de formación de productos de la glucosilación avanzada aceleran la degeneración y agregación de proteínas extracelularmente. Las terapias orientadas a inhibir su producción se encuentran recomendados, éstos

incluyen a los inhibidores de la aldosa reductasa, el ácido  $\alpha$ -lipoico y ácido  $\gamma$ -lipoico, benfotiamina e inhibidores de la proteína cinasa C.

De las opciones terapéuticas mencionadas anteriormente, los inhibidores de la aldosa reductasa reducen el flujo de glucosa a la vía de los polioles inhibiendo de esta manera el acúmulo de sorbitol y fructuosa, mejora los síntomas neuropáticos y la velocidad de conducción nerviosa.

#### *Factores de crecimiento*

A nivel neural, existe deficiencia de factor de crecimiento nervioso (NGF) así como otros neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), todos relacionados con el daño a las fibras pequeñas. Actualmente aún se encuentran en estudio los factores de crecimiento y no han sido exitosamente probados por lo que no se encuentran disponibles.

#### *Terapia inmunológica*

Se han asociado muchos autoanticuerpos contra epítopes neurales (anticuerpos anti monosialogangliósidos) asociados con neuropatía diabética y afecta predominantemente nervios motores, además la neuropatía diabética puede relacionarse con otras enfermedades inmunológicas como polineuropatía motora múltiple, vasculitis y gammapatías monoclonales, por lo que se sugiere que algunos pacientes pudieran beneficiarse con inmunoglobulina IV.

#### *Tratamiento sintomático*

Ya que el dolor es el principal motivo de consulta médica hasta en un 40%, un porcentaje de 20% ha presentado dolor de manera crónica (al menos 6 meses). El

dolor es nociceptivo o afecta directamente el sistema somatosensorial. Debido a que el dolor es una causa importante de alteraciones del sueño, disminución en calidad de vida, depresión y ansiedad, disminución de la movilidad y fatiga, requiere tratamiento.

Para poder realizar una adecuada valoración de la eficacia del medicamento, se sugiere evaluar pre y post tratamiento la intensidad del dolor con escala visual análoga, nivel de funcionalidad, función emocional y la mejoría alcanzada.

### Manejo del dolor

Debido a que los analgésicos comunes son poco efectivos en el dolor neuropático, se cuenta con una gama de medicamentos de diferentes mecanismos de acción que se comentarán a continuación (tabla 2).

El tratamiento es individualizado y deben probarse los tipos de fármacos en cada paciente, titulando sus dosis y teniendo en cuenta que el efecto real puede evaluarse hasta 2 a 4 semanas después de usarlo en dosis adecuadas. Sólo 50% de los pacientes alcanzará respuesta al tratamiento y deben considerarse interacciones medicamentosas previo a su prescripción.

Tabla 2 Tratamiento farmacológico para neuropatía diabética, dosis y efectos secundarios.

Clase/vía	Fármaco	Dosis	Efectos adversos
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	Amitriptilina	50-150 mg/día	Somnolencia, mareo, sequedad de boca, taquicardia.
	Nortriptilina	50-150 mg/día	Estreñimiento, retención de orina, visión borrosa.
	Imipramina	25-150 mg/día	Confusión
	Desipramina	25-150 mg/día	
<b>SSRIs</b>	Paroxetina	40 mg/día	Somnolencia, mareo, sudoración, náusea, anorexia

	Citalopram	40 mg/día	Diarrea, impotencia, temblor
<b>SNRIs</b>	Duloxetina	60 mg/día	Náusea, somnolencia, mareo, anorexia
<b>Anticonvulsivantes</b>	Gabapentina	300-1200 µg/8 h	Somnolencia, mareo, confusión, ataxia
	Pregabalina	50-150 µg /8 h	Somnolencia, confusión, edema, aumento de peso
	Carbamazepina/ Oxcarbazepina	>200 µg /6 h	Mareo, somnolencia, náusea y leucopenia
	Topiramato	>400 mg/día	Somnolencia, mareo, ataxia, temblor
<b>Opioides</b>	Tramadol	50-100 µg /12 h	Náusea, estreñimiento, somnolencia
	Oxicodona	10-30 µg /12 h	Somnolencia, náusea, estreñimiento.
<b>Tópicos</b>	Capsaicina	0.075% c/6hrs	Irritación local
	Lidocaína	0.04% /día	Irritación local
<b>Inyectados</b>	Toxina botulínica	- -	-

Donde: SSRIs: Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina/ SSNRIs: Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina.

En el grupo de anticonvulsivantes, tanto pregabalina como gabapentina tienen nivel de evidencia A para su indicación en neuropatía diabética.<sup>13</sup> En tanto que los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina tiene un nivel de evidencia B. Respecto al grupo de los opioides, el tramadol, tiene indicación A y la oxicodona, tipo B.

Se ha estudiado ampliamente el grupo de los anticonvulsivantes como la gabapentina y pregabalina. Se hace mención del estudio comparando gabapentina vs. placebo donde se aleatorizaron 135 pacientes para recibir gabapentina o placebo para el control del dolor neuropático por complicación de diabetes mellitus donde se concluye que la monoterapia con gabapentina mejora el dolor, disminuye las alteraciones del sueño y calidad de vida.<sup>16</sup> También se cuenta con el estudio de pregabalina vs. placebo donde se evidenció la superioridad de pregabalina para mejorar el dolor neuropático vs. placebo al evaluar en 8 centros en un estudio de 146 pacientes; la efectividad de pregabalina se logró desde la primera semana,

siendo segura con pocos efectos adversos (mareo, somnolencia), mejorando, al igual que gabapentina, la calidad de vida, alteraciones en el sueño y el dolor.<sup>17</sup>

La neuropatía diabética es una complicación seria que afecta la calidad de vida por sus manifestaciones dolorosas e incapacitantes de la función, que puede poner en riesgo la vida por la disfunción autonómica y la única manera de disminuir su incidencia es el control estricto de la glucemia y la detección temprana.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia a complicaciones microvasculares y macrovasculares. La neuropatía periférica suele ser motivo de incapacidad, se asocia a comorbilidades e incluso aumento de la mortalidad en estos pacientes. El mal control de la diabetes y el tiempo de evolución son los factores principales en desarrollo de la neuropatía; sin embargo, existen otros factores que se pueden asociar a esta patología aunque se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con diabetes tipo 2. En nuestro país, el incremento de la obesidad y otras comorbilidades del síndrome metabólico en los adultos incrementa la frecuencia de daño vascular en todos los niveles, lo cual pudiera presentarse incluso en los pacientes con DM1; sin embargo la asociación de estos factores no se ha descrito en la población adulta.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 300 pacientes con DM1. La clínica fue creada hace 4 años para proveer un manejo de alta especialidad a los pacientes mayores de 18 años de edad que tengan este diagnóstico, de manera que se puedan detectar a tiempo las complicaciones y aplicar programas preventivos en los pacientes con DM1. Debido a que la mayoría de los pacientes con DM1 son jóvenes y en edad reproductiva, el costo de atención y eventualmente, de incapacidad, es extremadamente alto para el instituto, se ha considerado que se deben crear intervenciones específicas para ellos, mientras

que la alta frecuencia de obesidad y síndrome metabólico en nuestro país hacen que este grupo se clasifique como de más alto riesgo que los que se encuentran reportados en la literatura, sin que hasta el momento se hayan descrito la frecuencia de presentación y los factores de riesgo asociados al comportamiento de la neuropatía periférica en esta población en nuestro país.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **PREGUNTA PRINCIPAL**

- ¿Cuál es la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en los pacientes adultos con diabetes tipo 1?

### **PREGUNTAS SECUNDARIAS**

- ¿Existe una asociación entre el tiempo de diagnóstico de la diabetes tipo 1 de los pacientes de la clínica de diabetes del HE CMN SXXI con la presencia de neuropatía diabética severa?
- ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas asociadas a neuropatía periférica severa en los pacientes adultos con DM1?

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La frecuencia de neuropatía periférica secundaria en la población adulta con DM1 será de por lo menos el 69%.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en los pacientes adultos con DM1.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir la frecuencia de los factores de riesgo asociados a neuropatía periférica en los pacientes adultos con DM1.
- Describir la asociación entre el tiempo de diagnóstico de la DM1 de los pacientes con de la clínica de diabetes del HE CMN SXXI con la presencia de neuropatía diabética severa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. Diseño del estudio: observacional, transversal
2. Tipo de muestreo: secuencial no probabilístico hasta cumplir cuota de pacientes
3. Población y lugar de estudio: Casos consecutivos de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de DM1, que pertenezcan a la Clínica de diabetes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años.

- Pertencientes a la clínica de diabetes del Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI que tengan diagnóstico clínico y bioquímico de DM1 y se encuentren en seguimiento en la clínica.

Criterios de exclusión:

- Paciente con péptido C mayor a 1 ng/ml.
- Expediente clínico incompleto
- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes con neuropatías o enfermedades neurológicas de otro tipo

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes hecho por un médico hasta el momento de la recolección de datos	Diagnóstico de diabetes mellitus por los criterios de la American Diabetes Association	años	Expediente clínico
Hb glucosilada	Cuantitativa discreta			%	Expediente clínico
Tipo de tratamiento	Cualitativo nominal			Intensivo/ estándar	
Hipertensión	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la JNC	Si/No	Expediente clínico.
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	Determinación de lípidos en ayuno por punción venosa	cumple algún criterio de dislipidemia de acuerdo a los criterios de ATPIII	Si /No	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Obesidad	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico de obesidad	Diagnóstico de obesidad de acuerdo al criterio de OMS, IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	Si/No	Expediente clínico.
Retinopatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de retinopatía diabética	Diagnóstico previo de retinopatía diabética	Si/No	Expediente clínico.

Nefropatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de nefropatía diabética	Diagnóstico previo de retinopatía diabética	Si/No	Expediente clínico.
Niveles de vitamina D	Cuantitativa discreta	Determinación de vitamina D por punción venosa	Determinación de vitamina D por punción venosa	ng/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Tiempo de evolución de HAS	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de HAS	Años con el diagnóstico de HAS de acuerdo a los criterios de la JNC	Años	Reporte en expediente clínico
Tiempo de evolución de DLP	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de DLP	Años con el diagnóstico de DLP de acuerdo a los criterios de la ATP	Años	Reporte en expediente clínico
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco	Consumo de tabaco >30 paquetes/año	si/no	Reporte en expediente clínico
Depuración de Creatinina	Cuantitativa	Cálculo de depuración de acuerdo a recolección de orina 24hrs	Establecido de acuerdo a la fórmula de depuración de Creatinina por MDRD o CKD EPI	ml/min	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Testosterona/ Estradiol	Cuantitativa	Determinación de testosterona / Estradiol por punción venosa	Determinación de testosterona / Estradiol por punción venosa	ng/ml pg/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico
TSH	Cualitativa	Determinación por punción venosa	Determinación por punción venosa	mUI/mL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
T4 libre	Cualitativa	Determinación por punción venosa	Determinación por punción venosa	ng/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Péptido C	Cualitativa	Determinación por punción venosa	Determinación por punción venosa		Reporte de laboratorio en expediente clínico
Glucosa	Cualitativa	Determinación por punción venosa	Determinación de glucosa de mínimo 6hrs de ayuno	mg/dL	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Antecedentes familiares de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia o cardiopatía isquémica	Cualitativa Nominal	Uno o más familiares con diagnóstico clínico conocido de Hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia o cardiopatía isquémica	Determinación de acuerdo a interrogatorio de presencia de uno o más familiares con diagnóstico clínico conocido		Antecedentes heredofamiliares en historia clínica expediente clínico

## **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

**Universo de trabajo.** Clínica de diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Población blanco.** Pacientes adultos con diagnóstico de DM1 de la clínica de diabetes del servicio de Endocrinología en el periodo de noviembre 2014 a mayo de 2015.

**Población de estudio.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de DM1 (incluso casos nuevos que inicien su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico en el periodo de estudio).

### **Metodología**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que acuden a consulta de la clínica de diabetes que cumplían con los criterios de inclusión. Se tomó la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos).

Con los datos obtenidos, se llenó la hoja de recolección y una vez llenada la hoja se agrupó la información en la base de datos para su análisis en STATA y SPSS.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba

de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó prueba de t o U de Mann-Whitney. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 y STATA versión 11.0.

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

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando el porcentaje de pacientes con DM1 y neuropatía identificados en el Hospital de Especialidades de CMN La Raza y reportado por Aliss-Samur y cols.<sup>6</sup> De acuerdo a estos datos, se procedió mediante cálculo por diferencia de proporciones, utilizando la fórmula:

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:

$$\pi_1 = 0.69$$

$$\pi_2 = 0.31$$

$$\alpha = 0.005$$

$$\beta = 0.90$$

Calculandose un tamaño de muestra de **40 pacientes**.

## **Factibilidad**

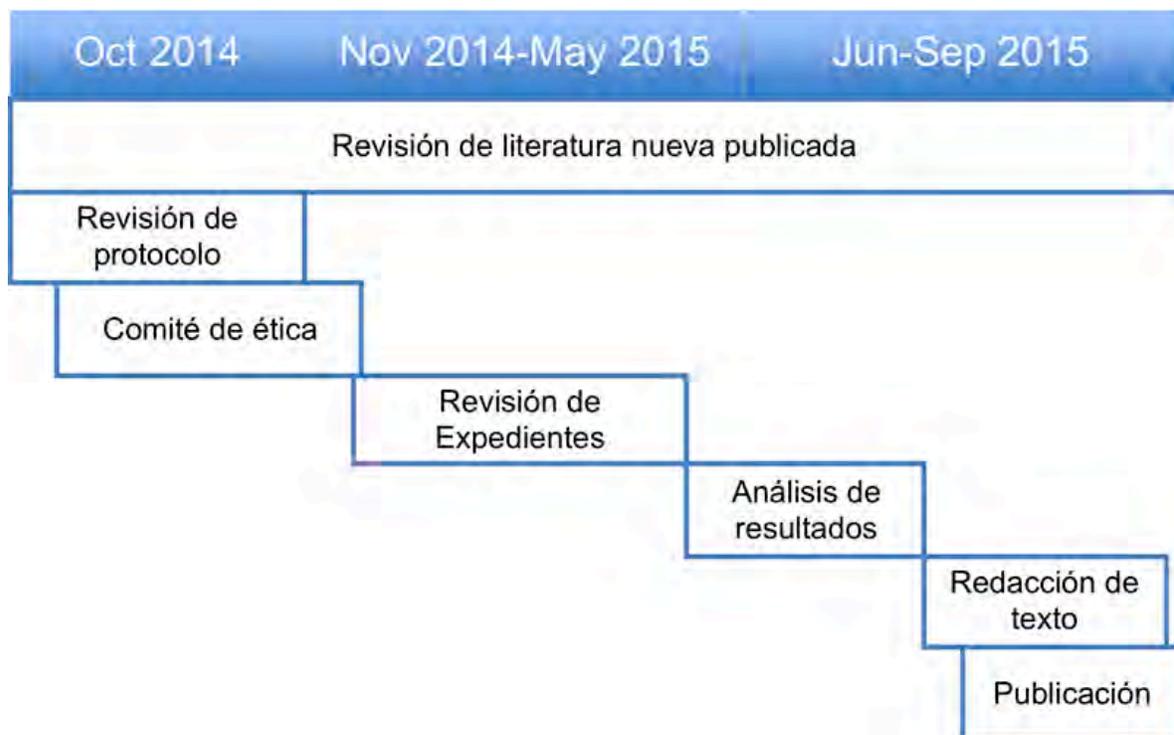
El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento más de 300 pacientes en la clínica de diabetes cuyos expedientes pueden estudiarse.

Contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y clínicos que permiten realizar el diagnóstico de neuropatía periférica. Los pacientes fueron capturados en consulta externa para garantizar que se trató de pacientes activos en la clínica.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio no confirió un riesgo para los participantes (Artículo 17).
- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio. El conocer la prevalencia y severidad de la neuropatía en los pacientes con DM1, nos permitirá planear el inicio de nuevos tratamientos para el manejo de esta comorbilidad.
- **Confidencialidad:** Los datos del participante y la información relacionada con su privacidad, fueron adecuadamente codificados durante la realización de la base de datos y no serán utilizados con ningún otro fin más que la identificación del expediente (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

- **Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado:** Con base a la Ley General de Salud, se solicitó consentimiento informado para la captura de información del expediente clínico durante la consulta regular en la clínica de diabetes (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).
- **Forma de selección de participantes:** Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.



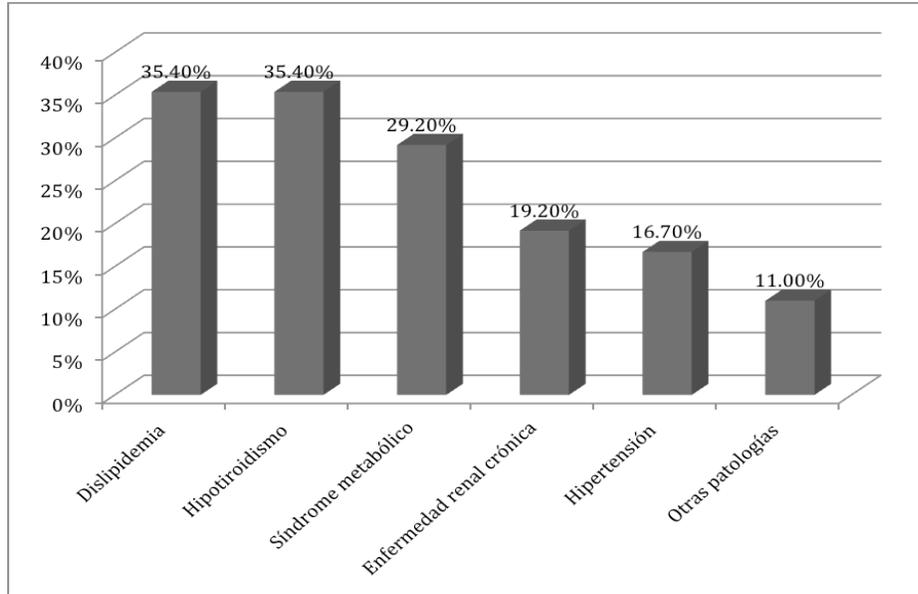
## RESULTADOS

Se analizaron un total de 51 pacientes inicialmente diagnosticados como DM1; de estos se excluyeron 3 del análisis debido a que la edad al diagnóstico y/o el nivel de péptido C correspondieron a otros tipos de diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY o Latent Autoimmune Diabetes Association, LADA). Al final se analizó a 48 pacientes con DM1, de los cuales 27.1% eran hombres y 72.9% mujeres, con edad promedio de  $31 \pm 9.9$  años (edad mínima de 18 años y máxima de 55 años). Entre los antecedentes heredofamiliares más importantes se encontró en orden de frecuencia diabetes mellitus en un 70.8%, hipertensión arterial en 64.6%, obesidad en 56.3%, dislipidemia en 39.6% y enfermedad cardiovascular en 29.2%.

Las patologías concomitantes más prevalentes fueron dislipidemia en un 35.4%, hipotiroidismo en 35.4%, Enfermedad Renal Crónica (ERC) en 19.2% e hipertensión en 16.7%. Hasta el 8.2% tenía antecedente de catarata y 6.3% alguna patología psiquiátrica diagnosticada o hipertiroidismo. De los pacientes analizados, se encontraron criterios para síndrome metabólico (de acuerdo a los criterios consenso) en 29.2% y el 27.1% tenía antecedentes de tabaquismo (Gráfica 1).

Otras enfermedades concomitantes se encontraron en porcentajes menores de 4.2% (por ejemplo artritis reumatoide, gastritis, linfoma, vitiligo y otros).

Gráfica 1. Antecedentes heredofamiliares de pacientes con diabetes mellitus 1.



La edad promedio al diagnóstico de la DM1 fue de  $12.5 \pm 6.6$  años. Las principales complicaciones asociadas a diabetes fueron en un 37.5% neuropatía diagnosticada por otros medios, en 29.2% retinopatía y se encontró glaucoma en un 6.3% de los pacientes. Ningún paciente tenía diagnóstico previo de enfermedad vascular periférica o cardiovascular.

En cuanto al tipo de tratamiento y dosis de insulina, se encontró un promedio de  $0.81 \pm 0.35$  UI/Kg/día. El 54.2% de los pacientes tenían tratamiento intensivo (basal-bolos), 35.4% tratamiento convencional y 10.4% bomba de infusión de insulina. El 50% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina glargina, seguida de insulina intermedia (NPH) en un 37.5% y 2.1% insulina lispro o aspart (en bomba de infusión). El 56.3% utilizaban bolos de insulina lispro, seguida de insulina de acción rápida en un 22.9%, el 2.1% usaban combinación de insulina

lispro y rápida y hasta un 18.8% de los pacientes no estaban utilizando ningún tipo de insulina de acción corta.

En la tabla 3 se describen las características basales de la población. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro antropométrico entre géneros.

Tabla 3. Características basales y antropométricas de pacientes con diabetes mellitus 1 por género.

	Grupo total	Mujeres	Hombres	p
Edad, años, (media, DE)	31.4± 9.9	32.7±10.3	27.8±8.0	0.132
TA sistólica, mmHg (media ± DE)	110 ± 16	109±16	115±17	0.604
TA diastólica, mmHg (media ± DE)	71± 11	70±11	72±11	0.793
Perímetro cintura, cm (media ± DE)	86 ± 11	86±10	88±12	0.494
Perímetro cadera, cm (media ± DE)	99 ± 8	99±8	99±9	0.805
ICC (media ± DE)	0.87 ± 0.08	0.87±0.08	0.88±0.07	0.570
Peso, kg (media ± DE)	67.0±13.4	64.4±10.6	74.1±18.1	0.089
Talla, m (media ± DE)	1.61±0.11	1.57±0.08	1.74±0.06	<0.001
IMC, kg/m <sup>2</sup> (media ± DE)	25.6±4.3	26.0±4.1	24.6±5.1	0.328
Dosis de insulina, /kg de peso	0.81±0.31	0.82±0.34	0.77±0.28	0.612
eGDR, mg/kg/min (media ± DE)	8.83±2.83	8.44± 2.37	9.86± 3.73	0.121
% de pacientes con eGDR < 7.32	33.3	34.3	30.8	0.999

Donde eGDR: estimated Glucose Disposal Rate (Índice estimado de utilización de glucosa), ICC: Índice de Cintura-Cadera, IMC: Índice de Masa Corporal, TA: Tensión Arterial, DE: Desviación Estándar.

En cuanto a parámetros bioquímicos, se encontró una mediana de hemoglobina glucosilada 8.8% (RIC 7.8-9.9%), con mediana de glucemia de ayuno de 161 mg/dl (RIC 87-229 mg/dl); con una mediana de colesterol de 198 mg/dl (RIC 167-228 mg/dl), C-HDL de 56 mg/dl (RIC 48-66 mg/dl), C-LDL 119 mg/dl (88-152 mg/dl) y de triglicéridos de 111 mg/dl (RIC 81-161 mg/dl).

Tabla 4. Comparación de variables bioquímicas y antropométricas en pacientes con neuropatía y sin neuropatía

	Sin Neuropatía por cuestionario (n=13)	Con Neuropatía por cuestionario (n=35)	p
Edad, años (media + DE)	25.5 ± 8.7	33.1 ± 9.7	0.024
Género femenino, %	61.5	77.1	0.280
Tiempo de evolución DM1, años (media + DE)	14.9 ± 7.9	20.0 ± 8.5	0.066
Más de 10 años de diagnóstico de DM1, %	64.3	88.9	0.094
Más de 13 años desde el diagnóstico, %	53.8	82.9	0.039
Edad al diagnóstico, años (media + DE)	10.6 ± 6.5	13.2 ± 6.6	0.320
Historial de tabaquismo, %	23.1%	28.6%	0.999
Índice de Cintura Cadera (media + DE)	0.85 ± 0.06	0.88 ± 0.08	0.391
Índice de Masa Corporal, kg/m <sup>2</sup> (media + DE)	25.5 ± 4.4	25.5 ± 4.3	0.821
Hemoglobina glucosilada, % (media + DE)	8.8 ± 1.2	9.2 ± 1.8	0.582
Triglicéridos, mg/dL (media + DE)	103 ± 44	140 ± 74	0.178
Colesterol, mg/dL (mediana /RIC)	180 (160 - 217)	202 (170-238)	0.412
C-HDL, mg/dL (media+DE)	58.7 ± 14	54.8 ± 14	0.926
C-LDL, mg/dL (media +DE)	120 ± 38	118 ± 44	0.965
Vitamina D, ng/ml (media +DE)	18.4 ± 6.2	15.8 ± 6.8	0.930
Dosis de insulina, UI/Kg (media +DE)	0.97 ± 0.35	0.79 ± 0.33	
eGDR, mg/kg/min (media +DE)	10.1 ± 3.0	8.3 ± 2.6	0.061
eGDR menor 7.32 mg/kg/min, %	7.7	42.9	0.036
Síndrome metabólico, %	14.3	36.1	0.292
Uso de fármacos orales, %	21.4	22.2	0.999
Metas los primeros 5 años, %	69.2	37.1	0.059
Hipertensión, %	0	22.9	0.088
Dislipidemia, %	15.4	42.9	0.099
Hipotiroidismo, %	30.8	37.1	0.747
Depuración de creatinina Crockoft, ml/min (media ± DE)	131 ± 37	105 ± 39	0.046
Retinopatía, %	15.4	45.7	0.092
Glaucoma, %	0	8.6	0.553
Enfermedad Cardiovascular documentada, %	7.1	0%	0.280
% de pacientes previamente conocidos con neuropatía por métodos	12	88	0.056
WtHR mayor 0.52, %	54.5	58.6	0.816
Pacientes con evaluación oftalmológica el año previo, %	33.3	44.1	0.735
Pacientes con evaluación neurológica el año previo, %	0	0	NA
Pacientes con evaluación nefrológico el año previo, %	8.3	17.6	0.657

Donde eGDR: estimated Glucose Disposal Rate (Índice estimado de utilización de glucosa), C-HDL: High Density Lipoprotein (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), C-LDL: Low Density Lipoprotein (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad), WtHR: Waist to Height Ratio (Índice de Cintura-Altura), DM1: Diabetes Mellitus 1, DE: Desviación Estándar.

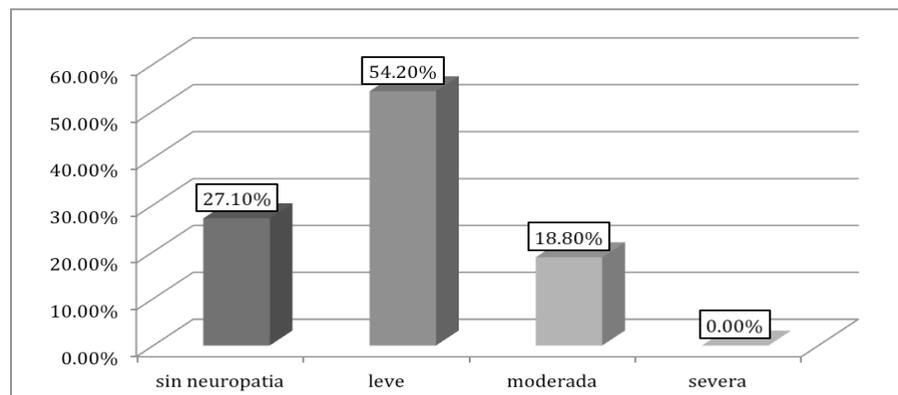
Solamente 37 pacientes contaban con resultados de concentraciones de vitamina D, todos ellos en rango de deficiencia, siendo el promedio de 17 ng/ml (RIC 12-21 ng/ml) con un paciente en rangos indetectables para el ensayo.

El péptido C se midió en 26 pacientes encontrándose indetectable en todos ellos.

De 40 pacientes en los que se evaluó la función tiroidea, se encontró una mediana de TSH de 2.45 mUI/ml (RIC 1.66-3.93 mUI/mL ) y mediana de T4 Libre de 1.31 ng/dl (1.21-1.44 ng/dl). De estos pacientes, se encontraron dos pacientes con TSH suprimida (6.5%) y 7 pacientes tenían TSH ligeramente elevada (4.2 a 10 mUI/mL), por lo que se consideró que no estaban adecuadamente sustituidos con levotiroxina. La presencia de TSH fuera del rango no se correlacionó con cambios en los resultados del cuestionario de neuropatía (datos no mostrados).

De acuerdo a la evaluación clínica y la escala de severidad aplicada a los pacientes, encontramos una frecuencia de 72.9% de pacientes con neuropatía y de ellos el 54.2% dentro de la clasificación *neuropatía leve*, 18.8% *neuropatía moderada* y ningún paciente con *neuropatía severa* como se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2. Frecuencia de neuropatía de acuerdo a clasificación de severidad

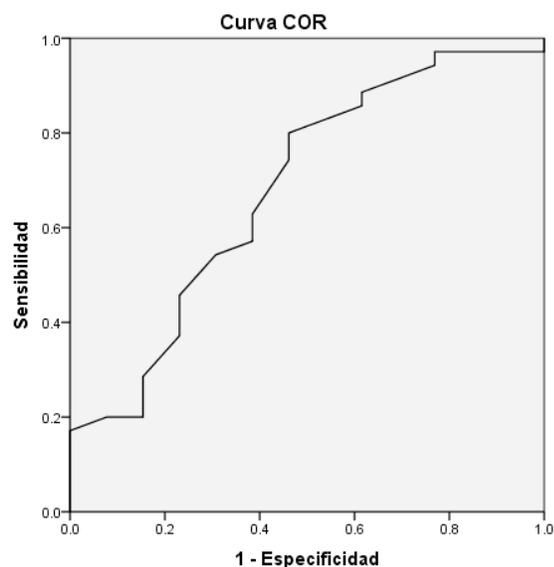


No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad al diagnóstico de DM1 ( $p=0.320$ ), tiempo de evolución de la diabetes ( $p=0.066$ ), hipertensión arterial ( $p=0.088$ ), índice de cintura-cadera ( $p=0.391$ ), concentraciones de colesterol ( $p=0.412$ ), vitamina D ( $p=0.930$ ) o síndrome metabólico ( $p=0.13$ ) para la presencia de neuropatía. El tabaquismo no se relacionó con la presencia de neuropatía ( $p = 0.99$ ).

No hay diferencia significativa entre los eGDR del grupo con síndrome metabólico y sin síndrome metabólico (9.1 vs. 8.0,  $p=0.19$ ) pero sí se observó diferencia con la presencia de neuropatía. En este estudio el eGDR menor a 7.32 mg/kg/min se relacionó de manera significativa con la presencia de neuropatía ( $p=0.036$ ), este punto de corte está ajustado para la población mexicana (datos previos con sensibilidad 80%, especificidad 66%  $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

Se realizó curva de ROC para determinar el punto de corte del tiempo de evolución de la enfermedad en donde la escala es más útil para detectar neuropatía, encontrándose que el tiempo de evolución de la diabetes de 13 años tiene una sensibilidad del 81.5% y especificidad del 54.8%, con área bajo la curva de 0.681 (como se muestra en el gráfico 3), con un OR de 4.6 ( $p=0.03$ ).

Gráfica 3 Sensibilidad y especificidad de la escala clínica para evaluar neuropatía



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Se encontró que la presencia de hipotiroidismo es mayor en los pacientes con neuropatía moderada que en aquellos con neuropatía leve (26 vs. 78%  $p=0.014$ ) probablemente asociado a componente inmunológico. Además, los pacientes con neuropatía tienen mayor frecuencia en la presentación de comorbilidades como dislipidemia, hipotiroidismo, retinopatía, enfermedad cardiovascular, ERC y glaucoma (59.3% pacientes con neuropatía + comorbilidades); sin embargo esto no es estadísticamente significativo.

## Discusión

La neuropatía periférica es una de las principales complicaciones crónicas de la DM1. A pesar de ser la complicación más frecuente, se explora en escasas ocasiones durante la consulta ya que se requiere tiempo para la exploración física y estudios de conducción (biotesiómetro), los cuales además son difíciles de realizar en instituciones públicas. Debido a esto, el diagnóstico se realiza hasta que el paciente presenta sintomatología.

Existen diversas escalas clínicas para evaluar la presencia de neuropatía en el paciente diabético que se encuentran accesibles y reproducibles durante la consulta. Dentro de esas escalas existe una prueba sensorial simple que fue utilizada en el Hospital de Especialidades de La Raza 2006<sup>6</sup> validada para estudios clínicos; sin embargo, no ha sido ampliamente utilizada en pacientes con DM1 de nuestro país.

En nuestro hospital, los pacientes con DM1 se tienen en seguimiento en la clínica de diabetes (que atiende aproximadamente a 300 pacientes) y dentro de esta población no había sido estudiada la prevalencia de neuropatía mediante alguna escala clínica. El uso de esta escala permitió encontrar una frecuencia de 72.9%, mucho mayor en comparación con escalas clínicas similares (por ejemplo Escala de Michigan) aplicada a otras poblaciones con DM1 (en Estados Unidos se reportó prevalencia del 60% en un estudio multicéntrico 2013).<sup>7</sup> Esta escala resultó reproducible en nuestro hospital, con hallazgos similares al estudio del Hospital de Especialidades de La Raza, por lo que la consideramos una escala útil para su uso en la población mexicana.

Este estudio evidencia que la mayoría de los pacientes DM1 con neuropatía son jóvenes en edad laboral (promedio de 31.4 años  $\pm$  9.9) y que tienen aproximadamente 14 años (14.9  $\pm$  7.9) de evolución de la enfermedad, acompañados de comorbilidades contribuyentes como la dislipidemia e hipotiroidismo, ya reportados previamente como factores asociados al desarrollo de neuropatía y en relación al hipotiroidismo, se encontró que su presencia se presenta más frecuentemente en pacientes con neuropatía moderada que en aquellos con neuropatía leve (26% vs. 78%  $p=0.014$ ) probablemente asociado a componente inmunológico y a afectación de la transmisión nerviosa que contribuye a disminución de reflejos osteotendinosos lo cual puede clasificar a los pacientes en estadio más avanzado de neuropatía.<sup>26</sup>

Dentro de estos pacientes se encontró que el 36.1% de los pacientes con neuropatía tenían síndrome metabólico, considerándose como factor contribuyente al desarrollo de la misma. Además, encontramos que el eGDR (índice estimado de disposición de glucosa) menor a 7.32 mg/kg/min se relacionó de manera significativa con la presencia de neuropatía ( $p=0.036$ ), sin encontrarse diferencias en el eGDR entre el grupo con síndrome metabólico y en el grupo sin síndrome metabólico; sin embargo, este índice es una herramienta validada para evaluar resistencia a la insulina (factor contribuyente al desarrollo de neuropatía) en DM1. El punto de corte varía de acuerdo a la etnia (en población hispana se sugiere 6.70  $\pm$  2.29 mg/kg/min) y se toma el valor a partir del cual existe mayor frecuencia de hipertensión y complicaciones microvasculares.<sup>18,19</sup>

A pesar del tiempo de evolución de la DM1 que tienen los pacientes y la vigilancia por especialistas, el control es subóptimo ya que la HbA1c promedio fue de  $8.8\% \pm 12$  y la frecuencia de dislipidemia, hipertensión y obesidad fue similar en ambos grupos. Aunque ninguno de los factores de riesgo ya establecidos resultó significativo, sí lo fue el tiempo de evolución de la diabetes mayor a 13 años, a partir del cual la escala aplicada tiene significancia estadística ( $p = 0.039$ ) y una sensibilidad de 81.5% con especificidad de 54.8% (área bajo la curva de 0.681) lo cual no se había determinado con anterioridad; por lo que podemos sugerir que se realice el escrutinio como se recomienda por la Asociación Americana de Diabetes y se aplique esta escala ampliamente en la evaluación de consultorio de todos los pacientes con tiempo de evolución mayor a 13 años de diabetes. De los pacientes que han sido estudiados y diagnosticados con neuropatía por otros medios sólo 37.5% se reportan con neuropatía; sin embargo, al aplicar la escala clínica encontramos que casi el doble de ellos (72.9%) tienen criterios diagnósticos para ser evaluados más ampliamente por esta complicación.

Cabe señalar que al tratarse de una escala clínica no comparada contra el estándar de oro, es probable que algunos de los pacientes estén mal clasificados; sin embargo, como prueba de escrutinio parece ser útil para detectar a los pacientes con neuropatía ya que el 88% de los pacientes previamente diagnosticados como tal, resultaron positivos en la prueba.

Es importante considerar que se trata de pacientes adultos y que el diagnóstico se realizó en la infancia o adolescencia, por lo que el tiempo de evolución de la enfermedad ha sido lo suficientemente largo como para encontrar

otras complicaciones microvasculares como retinopatía en un 6.3% y aunque no se evaluó microalbuminuria, puede relacionarse como factor de riesgo para desarrollo de otras complicaciones como la neuropatía.

Un factor de riesgo señalado frecuentemente en la literatura es el tabaquismo, documentándose un OR de 2.46<sup>22</sup>; sin embargo, éste no resultó ser significativo para la presencia de neuropatía en nuestra población, debido a que el nivel socioeconómico de nuestra población es medio-bajo y puede ser inconstante para la mayoría. Además, el índice tabáquico en nuestra población es mucho menor a 30 paquetes-año, lo cual se había descrito previamente como factor de riesgo en población caucásica (OR de 3.32,  $p = 0.026$ )<sup>14</sup>.

Consideramos como limitante más importante en este estudio el tamaño de la muestra, de manera que los resultados no pueden aplicarse a toda la población mexicana; sin embargo, esperamos sirva como antecedente de uso de escalas clínicas como buena herramienta de escrutinio para evaluación de neuropatía en pacientes con DM1 mexicanos.

## **Conclusiones**

La escala clínica utilizada en este estudio es útil para escrutinio en el estudio de neuropatía en pacientes con DM1. Aunque la mayoría tendrán alteraciones leves, es importante realizar diagnóstico temprano y esta escala pudiera considerarse como parte de los objetivos de evaluación rutinaria en todos los pacientes de nuestra población con tiempo de evolución de la diabetes mayor a 13 años. Sería recomendable aplicarla al momento de diagnosticar un nuevo paciente

adulto con DM1 en una consulta y de manera periódica anual, especialmente al cumplir más de 10 años con la enfermedad. Debido a que el tamaño de la muestra es limitado, por el momento sólo se recomienda su utilización en nuestra población pero se sugiere su aplicación para estudio en un tamaño de muestra mayor para considerar su recomendación a toda la población mexicana.

De acuerdo a la fisiopatología, se considera que el comportamiento de la neuropatía en DM1 es diferente comparado con otros tipos de diabetes, otros países y otras causas de neuropatía, por lo que deben existir lineamientos especiales para estos pacientes en nuestra población. Consideramos que se deben implementar estrategias de evaluación más rígidas y programas de evaluación frecuente para estos pacientes para realizar diagnóstico temprano y aplicar estrategias más estrictas de control glucémico y de comorbilidades para evitar la progresión.

## REFERENCIAS

1. who.int/diabetes/es (23/07/15)
2. ensanut.insp.mx 2012 (21/07/15)
3. Aaron I. Vinik, Marie-Laure Nevoret, Carolina Casellini, Henri Parson. "Diabetic Neuropathy". *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013; 42: 747-87
4. Brian C Callaghan, Hsinlin T cheng, Catherine L. Stables, Andrea L Smith, Eva L Feldman. "Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments". *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34
5. Jaya R. Trivedi, Nicholas J Silvestri, Gil I Wolfe. "Treatment of Painful Peripheral Neuropathy". *Neurol Clin* 31 2013; 31:377–403
6. José Antonio Aliss Samur, Miriam Zicri Cervantes Rodríguez, Alicia Ibarra Olmos, David González Bárcena. "Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus". *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2006; 4(1):13-17
7. Mamta Jaiswal, Abigail Lauer, Catherine L. Martin, Ronny A. Bell, Jasmin Divers, Dana Dabelea, et al. "Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort". *Diabetes care* 2013; 36:3903-8
8. Antonio Martínez-Conde Fernández, Carlos Mauricio Paredes Fernández, Rogelio Zacarías Castillo. "Neuropatía diabética". *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 2002; 5(1-2): 7-23
9. Jan-Willem G. Meijer, Eric Van Sonderen, Eddie E. Blaauwwekel, Andries J. Smit, Johan W. Groothoff, Willem H. Eisma, et al. "Diabetic Neuropathy Examination". *Diabetes care* 2000; 23(6):n750-3
10. P. Jayaprakash, Anil Bhansali, Shobhit Bhansali, Pinaki Dutta, R. Anantharaman, G. Shanmugasundar, et al. "Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy". *Indian J Med Res* 2011;133:645-649
11. Gérard Said. "Diabetic neuropathy—A review". *Nature clinical practice neurology*. 2007;3(6):331-340
12. Wherrett DK, Daneman D. "Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:777-90".

13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus". *N Engl J Med* 1993; 329:977–86.
14. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. "Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients". *Diabetes care* 1990; 13(4):434-7
15. Aldo Ferreira-Hermosillo, Mario Molina-Ayala, Claudia Ramírez-Rentería, Guadalupe Vargas, Baldomero Gonzalez, Armando Isibasi, et al., "Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1". *Journal of Diabetes Research*, Article ID 972073, in press.
16. Miroslav Backonja, Ahmad Beydoun, Keith R Edwards, Sherwyn L. Schwartz, Vivian Fonseca, Marykay Hess, et al. "Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized Controlled Trial". *JAMA* 1998;280(21):1831-1836. doi:10.1001/jama.280.21.1831.
17. Julio Rosenstock, Michael Tuchman, Linda LaMoreaux, Uma Sharma. "Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double blind, placebo-controlled trial". *Pain* 2004; 110: 628–38.
18. Aldo Ferreira-Hermosillo, Victoria Mendoza-Zubieta, Mario A Molina-Ayala "Utility of the waist to height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus." *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014 (6): 32.
19. Eric J Epstein, Jamie L Osman, Hillel W Cohen, Swapnil N Rajpathak, Oksana Lewis, Jill P Crandall. "Use of the Estimated Glucose Disposal Rate as a measure of Insulin Resistance in an Urban Multiethnic Population With Type 1 Diabetes". *Diabetes Care* 2013; 36:2280-85.
20. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. "Pancreas transplants from related donors". *Transplantation* 1984;38:625-33.
21. Nicholas D, Odumosu O, Langridge WH. "Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes". *Discov Med* 2011;11:293-301.
22. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. "WHO Diamond Project Group". *Diabetes Care* 1990;13:1062-8.

23. Evaluation of epidemiology and immunogenetics of IDDM in Spanish- and Portuguese-heritage registries. "A key to understanding the etiology of IDDM Diabetes Epidemiology Research International Group". *Diabetes Care* 1989;12:487-93.
24. Aude Rueda O, Libman IM, Altamirano Bustamante N, Robles Valdes C, LaPorte RE. "Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz. Results of the first validated IDDM registry in Mexico". *Diabetes Care* 1998;21:1372-3.
25. Gomez-Diaz RA, Perez-Perez G, Hernandez-Cuesta IT, et al. "Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010". *Diabetes Care* 2012;35:e77.
26. Andrew J.M. Boulton, Arthur I. Vinik, Joseph C. Arezzo, Vera Bril, Eva L. Feldman, Roy Freeman, et al. "Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association". *Diabetes Care* 2005; 28:4:956-62
27. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175:165-70

# ANEXOS

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos



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

Prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes adultos con DM1 en un hospital de 3er nivel  
Hoja De Recolección De Datos

Fecha de recolección inicial: \_\_\_\_\_

### DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	F
Afiliación		Edad		
Datos contacto		F. Nacimiento		

### Antecedentes familiares, personales patológicos y exploración física

Historia familiar de obesidad: si /no  Historia familiar de hipertensión: si /no   
 Historia familiar de enfermedad cardiovascular: si /no  Historia familiar de diabetes: si /no   
 Historia familiar de dislipidemia: si /no  Otros: \_\_\_\_\_

### Información personal

Fecha de diagnóstico de diabetes: >10 años/ < 10 años Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Tipo de tratamiento: Intensivo /Convencional /Bomba de infusión de insulina   
 Tipo de insulina \_\_\_\_\_ Unidades/kg  
 Fármacos orales \_\_\_\_\_  
 Dosis \_\_\_\_\_

¿Llegó a metas de control durante los primeros 5 años desde el diagnóstico? si /no

Padecimiento	Fecha Dx aproximada, severidad y tratamiento	Padecimiento	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	
TA	/	IMC	
P. cintura P. cadera Índice cintura/cadera		Tabaquismo si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/> (índice tabáquico)	
Hipotiroidismo si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		¿Cumple criterios de síndrome metabólico? si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	¿Cuántos?
Insuficiencia renal crónica si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Neuropatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Retinopatía si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Glaucoma si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
E. vascular periférica si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>		Enfermedad cardiovascular conocida si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	
Otras patologías y medicamentos			

### Estudios generales al momento del estudio transversal

Urea		Triglicéridos		C-LDL	
Creatinina		Colesterol		C-HDL	
Dep. Creatinina/albuminuria		Glucosa en ayuno		Glucosa postprandial	
HbA1c		TGO		TGP	
GGT		Albúmina		Bilirrubina total	
Amilasa		Lipasa		Vitamina D	
T/E2		TSH		T4Libre	
Calcio		Fósforo		Péptido C	
Evaluación fondo de oftalmología en el último año	si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	Evaluación por neurología en el último año	si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>	Evaluación por nefrología en el último año	si <input type="radio"/> /no <input type="radio"/>

**Evaluación de neuropatía diabética**

**Fuerza muscular:**

Tobillo izquierdo 0 = "Normal", 4 = "Debilidad leve", 8 = "Debilidad moderada", 12 = "Debilidad grave" = \_\_\_\_\_  
Tobillo derecho 0 = "Normal", 4 = "Debilidad leve", 8 = "Debilidad moderada", 12 = "Debilidad grave" = \_\_\_\_\_

**Reflejo del tobillo:** (Tobillo izquierdo y tobillo derecho).

Tobillo izquierdo 0 = "Normal", 3 = "Reflejos disminuidos", 6 = "Reflejos ausentes" = \_\_\_\_\_  
Tobillo derecho 0 = "Normal", 3 = "Reflejos disminuidos", 6 = "Reflejos ausentes" = \_\_\_\_\_

**Sensibilidad al piquete con microfilamento:**

Mano izquierda 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Brazo izquierdo 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pierna izquierda 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pie izquierdo 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
  
Mano derecha 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Brazo derecho 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pierna derecha 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pie derecho 0 = "Normal", 0.5 = "Disminuidos", 1.0 = "Ausente" = \_\_\_\_\_

**Sensación de vibración:**

Mano izquierda 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Brazo izquierdo 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pie izquierdo 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
  
Mano derecha 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Brazo derecho 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_  
Pie derecho 0 = "Normal", 2 = "Disminuidos", 4 = "Ausente" = \_\_\_\_\_

**Total:**

= \_\_\_\_\_

0 Sin neuropatía diabética  
1 y 10 Neuropatía leve  
11 y 40 Neuropatía moderada  
Mayor de 41 Neuropatía severa

¿Cumplió criterios de inclusión, sin exclusión o eliminación? si /no

## Anexo 2. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**Evaluación clínica de la frecuencia y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1**

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

México, D.F; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Número de registro:

R-2014-3601-205

Justificación y objetivo del estudio:

¿Por qué se realiza esta investigación?

La neuropatía diabética que surge por la diabetes mal controlada y consiste en daño a los *nervios de la sensibilidad* (por ejemplo del dolor, de la temperatura, del tacto fino, etc. Incluyendo los que controlan el ritmo cardíaco) y *el movimiento muscular* (movimiento de los músculos) que trae como consecuencia que se pierda la sensibilidad tanto en manos, pies u otras partes del cuerpo así como debilidad (pérdida de la fuerza).

Esto se debe principalmente al descontrol de la diabetes ("tener la glucosa alta") y otros factores asociados como fumar, tomar alcohol o tener las grasas altas en la sangre (colesterol/triglicéridos).

El objetivo del estudio es conocer si usted padece neuropatía periférica (relacionada con la sensibilidad de manos y pies) y su severidad.

Procedimientos:

¿Qué procedimientos se realizarán?

Su participación en este estudio consistiría en los siguiente:

1. Responder a un cuestionario donde se tomarán datos generales como su teléfono, fecha de nacimiento, enfermedades padecidas en su familia, las enfermedades que usted padece actualmente y las medicinas que utiliza.
2. Aceptar que durante la consulta se le exploren los pies y manos con un filamento de plástico de 10 gramos en las plantas de los pies, piernas, palma de las manos y brazos y martillo de reflejos en sus tendones de la parte posterior de su tobillo.

Posibles riesgos y molestias:

Usted no sufrirá ningún riesgo ni molestia derivado de esta exploración.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Usted al participar en este estudio tiene beneficio directo para saber si tiene o no neuropatía y con la información obtenida se podrá comentar con su médico tratante para discutir las opciones de tratamiento.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Si usted lo autoriza, los resultados podrán agregarse al expediente, en caso contrario permanecerán bajo resguardo de la clínica de diabetes y de forma confidencial.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y gratuita. Antes de la revisión, usted puede no aceptar sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica dentro del Hospital de Especialidades.

Privacidad y confidencialidad:

Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son el Dr. Mario Molina Ayala, Dra. Claudia Ramírez Rentería y Dr. Aldo Ferreira Hermosillo.

En caso de colección de material biológico :

No autorizo que se realice revisión para este estudio.

Sí autorizo que se realice revisión sólo para este estudio.

Sí autorizo que se realice revisión para este estudio y estudios futuros.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo (investigador principal) Tel 56276900 ext 21551

Colaboradores:

Dra. Claudia Ramírez, Dr. Mario Molina, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**