



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA O.D”

**“La Prueba Cualitativa Sudomotora Plantar Como
Método De Diagnóstico Temprano De
Neuropatía Autonómica Cardiovascular Y Su
Relación Con La Hiperfiltración Glomerular En
Pacientes Diabéticos Tipo 2.”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

**MED. CIR. JAVIER ALONSO ROMERO
BERMÚDEZ**

DIRECTOR DE TESIS :

DRA. ADRIANA MONROY GUZMAN

**PROFESOR TITULAR :
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO.

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	17
HIPOTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	18
POBLACIÓN	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	18
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	19
RECOLECCION DE DATOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	20
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	34

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia, ya que por su apoyo incondicional y dedicación incesante hacia mi persona me han impulsado siempre a superarme y llegar a mis metas en la vida; por estar en los momentos felices de mi carrera y apoyarme en los momentos difíciles, enseñándome siempre que existe una solución a los problemas. En especial a mi mamá que gracias a su apoyo y amor incondicional hiciste cada momento de este camino especial.

A mi esposa, que es mi amiga, mi cómplice y todo, y codo a codo en la calle somos más que dos. Gracias por hacerme cada momento una mejor persona y amarme incondicionalmente. Tenemos aún una vida llena de logros por cumplir.

A mi tutora, usted ha sido mi guía en este camino de la ciencia, impulsándome con sus anécdotas, pero sobre todo con su conocimiento, enseñarme a ocuparme de los problemas y no preocuparme. Sobre todo, gracias por confiar en este proyecto y hacerlo cada vez más grande.

A mis amigos que desde el inicio de esta travesía han sido y serán parte fundamental en mi crecimiento como médico y como persona, gracias por las risas, palabras de aliento y lágrimas que compartimos.

A Andrea Torres que seguramente está retocando nubes y conviviendo con ángeles, gracias por todo, te llevo siempre en la mente.

Al Hospital General de México, mi escuela y mi segundo hogar, y a mis maestros que me enseñaron a ser la mejor opción para el enfermo, a adentrarme al mundo de la Medicina Interna, pero sobre todo a ser cada día una mejor persona.

RESUMEN.

ANTECEDENTES: La Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular (NAC) y la Nefropatía Diabética constituyen factores de riesgo cardiovascular muy importantes en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, causando morbimortalidad en este grupo de pacientes; por lo que son consideradas como un problema de salud pública. La detección de estas complicaciones crónicas con los métodos actuales se hace de manera tardía, por lo que es difícil la detención de su progresión. La prueba cualitativa sudomotora plantar ha sido postulada como un método de fácil realización para su detección oportuna. En este trabajo se propone relacionar a la respuesta cualitativa sudomotora plantar con la detección temprana de Neuropatía Autonómica Cardiovascular y con la hiperfiltración glomerular en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 permitiendo así explorar la etapa inicial de estas complicaciones crónicas. La detección temprana de estas complicaciones arrojará datos importantes para la detención de la progresión de las mismas ayudando a mejorar la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

OBJETIVOS: Evaluar a la prueba sudomotora cualitativa plantar (Neuropad) como una herramienta para el diagnóstico de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular basada en las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Relacionar a la prueba Neuropad con la hiperfiltración glomerular en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2. Establecer la incidencia de neuropatía diabética autonómica cardiovascular en el Hospital General de México por medio de la prueba Neuropad. Determinar la eficacia de la prueba de Neuropad como método de detección para neuropatía diabética autonómica cardiovascular e hiperfiltración glomerular.

METODOLOGIA: Estudio prospectivo, transversal de comparación de métodos para la detección de neuropatía autonómica cardiovascular, neuropatía de fibra pequeña y la función renal. Se reclutaron sujetos de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico (definido como pacientes con

diagnóstico de la patología en los últimos 5 años), sin evidencia de complicación crónica de diabetes mellitus (nefropatía, neuropatía o retinopatía), del Hospital General de México. A todos los pacientes se les realizaron pruebas en sangre, depuración de creatinina en orina de 24 horas y el protocolo de Ewing.

RESULTADOS: Se incluyeron 63 sujetos, 85.7% mujeres, con media de edad 51.24 años, y con 1.9 años en promedio de diagnóstico de la enfermedad. Se encontró IMC 31.02 ± 5.26 Kg/m², peso 77.16 ± 15.42 kg. En cuanto al tratamiento se encontró que 25.4% se encontraban sin tratamiento, 22.2% solo con dieta, 27% con tratamiento a base de metformina, 19% con tratamiento farmacológico combinado, 4.8% en tratamiento con insulina en monoterapia y 1.6% con tratamiento naturista. La prevalencia de neuropatía diabética autonómica cardiovascular temprana fue de 92%, de hiperfiltración 72.1%. La prueba cualitativa sudomotora plantar (Neuropad) fue anormal en 79.4% de los participantes; se encontró que para neuropatía autonómica cardiovascular temprana tiene sensibilidad de 81%, valor predictivo positivo de 94%. Para hiperfiltración glomerular se reportó sensibilidad de 78.6% con valor predictivo positivo de 76.74%. Se encontró una tendencia de los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular temprana e hiperfiltración glomerular a tener mayores datos de insulinoresistencia siendo los grupos más prevalentes los que presentan HOMA-IR mayores a 2.44, así como con HbA1C menor a 7% y glucosa en ayuno entre los 140-250 mg/dl.

CONCLUSIONES: La Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular junto con la hiperfiltración es altamente prevalente en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico en nuestro medio. La prueba sudomotora cualitativa plantar (Neuropad) es una herramienta útil para el tamizaje de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular temprana e hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía autonómica, es un subtipo de las polineuropatías periféricas y una complicación frecuente de la diabetes, e involucra a todo el sistema nervioso autónomo (vasomotor, visceral y fibras sensoriales que inervan todos los órganos); por lo que puede tener manifestaciones a todos niveles (gastrointestinal, genitourinario, sudo-motor, pupilar, cardiovascular).^{1,3} La neuropatía autonómica cardiovascular es la más frecuentemente encontrada en los pacientes con Diabetes Mellitus, aunque sub-diagnosticada.^{1,2}

La Neuropatía Autonómica Cardiovascular (NAC) resulta del daño a las fibras nerviosas autónomas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos lo que resulta en anormalidades en el control de la frecuencia cardiaca y anormalidades hemodinámicas en el contexto de Diabetes Mellitus, y habiendo descartado otras causas.^{2,3} Es documentada usando pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs por sus siglas en inglés).^{1,2}

La prevalencia de NAC confirmada varía dependiendo de la prueba utilizada para el diagnóstico, y está presente en 16 al 20% de sujetos con Diabetes Mellitus. La prevalencia se incrementa con la edad, y con el tiempo de evolución de la enfermedad, de tal forma que el 44% de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de entre 40-70 años y el 65% de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de larga evolución, la presentan.¹ Se ha demostrado un incremento anual en la prevalencia de NAC de alrededor de un 6% en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, convirtiendo a la edad y al tiempo de evolución de la enfermedad en predictores de

esta complicación. También se ha demostrado que el control glucémico, la presencia de alguna otra polineuropatía diabética, la retinopatía diabética, microalbuminuria o la nefropatía diabética son predictores y factores de riesgo para NAC.^{4,5}

La NAC eleva el riesgo cardiovascular en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, elevando el rango de mortalidad a 5 años en tres a cinco veces, lo que hace a esta complicación un marcador de mortalidad cardiovascular independiente en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Además, está bien documentada la asociación de NAC con isquemia miocárdica silente, prolongación del intervalo QT y taquicardia lo que incrementa aún más la mortalidad en este tipo de pacientes.^{4,6,7}

Varios estudios han mostrado que la NAC y las anomalías autonómicas pupilares predicen de manera independiente la progresión de la nefropatía diabética. Se ha propuesto que esta asociación se debe a los cambios hemodinámicos glomerulares inducidos por la NAC, así como por los cambios en el ritmo circadiano en la tensión arterial y la albuminuria. Situando a la NAC como un predictor de nefropatía diabética.^{8,9,10,11}

La presentación clínica de la NAC puede afectar las actividades de la vida diaria de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, lo que conlleva a una menor calidad de vida, por lo que el diagnóstico temprano de esta complicación es de suma importancia.

Fisiopatología.

La neuropatía autonómica cardiovascular es de etiología multifactorial. Está bien establecido que la hiperglucemia es el factor principal de las complicaciones en Diabetes Mellitus. El incremento en la glucosa en sangre y citoplasmática induce a que varias vías metabólicas entren en círculos viciosos, lo que a la larga resulta en daño a los tejidos.^{12,13}

Dentro de la célula la sobreproducción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno o radicales libres, como el radical superóxido, son el evento secundario de la sobrecarga de glucosa en el cuerpo. Esta sobreproducción de radicales libres induce a daño en el ADN y, por consiguiente, sobre estimulación de la polimerasa ribosomal poli-ADP (PARP), induciendo el consumo de NAD y disminuyendo la actividad de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). Todo esto resulta en disfunción endotelial y en la señalización pro-apoptótica, así como infiltración de macrófagos y linfocitos en los nervios autonómicos, y la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGE).¹²

Los AGE`s conllevan a un daño estructural y funcional de las proteínas en la matriz extracelular y el espacio intracelular, generando el inicio de la cascada pro-inflamatoria, con sobreexpresión de IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β y VCAM-1, y el incremento del estrés oxidativo.¹²

La vía de la protein-kinasa C y la hexosamina es otra de las involucradas; esta vía se estimula con la conversión del exceso de glucosa en polioles, particularmente el sorbitol, los cuales incrementan el consumo de NADPH, así como la acumulación de estos inhibe la acción de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa.¹²

Todos estos efectos finalmente resultan en lesión neuronal directa, daño al endotelio vascular y disminución del riego sanguíneo neural.

En la neuropatía autonómica cardiovascular el incremento de las especies reactivas de oxígeno cobra mucha importancia ya que deprime la transmisión sináptica del ganglio autonómico por la oxidación en la subunidad α3 del receptor nicotínico de la Acetilcolina (nACh), lo que incrementa el riesgo de arritmias fatales asociadas.¹²

Cuadro Clínico.

Dentro de las manifestaciones clínicas de NAC se encuentran:

- Taquicardia sinusal.
- Intolerancia al ejercicio, la cual se define como una mala adaptación de la frecuencia cardíaca y presión arterial durante la actividad física. La gravedad de NAC ha sido inversamente relacionada con el incremento de la frecuencia cardíaca en cualquier momento del ejercicio y con el máximo incremento de la frecuencia cardíaca.
- Hipotensión ortostática. Se define como una caída en la tensión arterial (mayor a 20 mmHg en la sistólica o mayor a 10 mmHg en la diastólica) en

respuesta a un cambio postural (supino a de pie). Esta manifestación se debe a daño en las fibras vasomotoras eferentes simpáticas, particularmente en la vasculatura esplácnica. Los pacientes con hipotensión ortostática típicamente se presentan con aturdimiento, sudoración profusa, fatiga, debilidad, visión borrosa y dolor cervical.

Existen pacientes que se refieren asintomáticos aun con descensos significativos en la presión arterial.

Es de destacar, que en la mayoría de pacientes con NAC, esta se presenta de manera temprana, asintomática, y la primer manifestación de la enfermedad puede ser la muerte súbita, o un infarto al miocardio de tipo silente. Varios metaanálisis han demostrado que este tipo de infarto es más prevalente en la población con neuropatía autonómica, comparado con los sujetos sin esta entidad.^{4,6,7}

Diagnóstico.

El abordaje de esta entidad incluye tanto a la clínica como a las pruebas de reflejo cardiovascular; el abordaje clínico se hace utilizando diversos cuestionarios que evalúan los principales síntomas de esta enfermedad, sin embargo, en el estudio Rochester de Neuropatía diabética se demostró que no existe correlación entre los síntomas autonómicos y el déficit de este sistema, por lo que no es suficiente para el diagnóstico sino que deben de correlacionarse con otras pruebas diagnósticas.^{1,14}

En cuanto a los signos presentes en esta patología la taquicardia en reposo es uno de los signos más frecuentes, sin embargo, no es específico de NAC; la hipotensión

ortostática debe ser evaluada prudentemente, ya que existen otras causas de presentación de la misma, y solo en caso de haber excluido otras causas de este signo, se sugiere NAC avanzada y por ello se recomienda aplicar un test de reflejo cardiovascular. En su conjunto la hipotensión ortostática, prolongación del QT en el electrocardiograma y el patrón de “reverse-dipping” en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial son muy específicos, pero poco sensibles para la detección de NAC.¹

Las pruebas de reflejo autonómico cardiovascular (CARTs) son maniobras mediante las cuales se provoca una respuesta fisiológica del sistema nervioso autónomo, o se hace una medición de ésta sobre un órgano en específico, y son consideradas el estándar de referencia. Las pruebas que miden la función parasimpática son las variaciones de la frecuencia cardiaca con la inspiración profunda, la maniobra de Valsalva y las variaciones de la frecuencia cardiaca en reposo y de pie; mientras que la función simpática es valorada mediante la hipotensión ortostática, la respuesta en la presión arterial durante la maniobra de Valsalva y la contracción muscular isométrica sostenida.^{1,15}

Hasta hoy no existe un consenso mundialmente aceptado acerca de cuáles deben ser las pruebas utilizadas para realizar el diagnóstico de NAC, sin embargo el protocolo más aceptado es el creado en 1970 por Ewing et al. Este protocolo consiste en la realización de 5 pruebas de reflejo autonómico cardiovascular (maniobra de Valsalva, variación de la frecuencia cardíaca durante la inspiración profunda, variación de la frecuencia cardiaca en la posición de pie, variación de la

presión arterial en la posición de pie y la variación de la presión arterial en la contracción isométrica sostenida (handgrip)).^{1,15}

Ewing et al., propuso un método de estratificación de la neuropatía autonómica cardiovascular la cual divide a la enfermedad en 3 estadios¹⁶:

- Neuropatía autonómica cardiovascular temprana cuando una de las CARTs es anormal.
- Neuropatía autonómica cardiovascular confirmada cuando dos o más de las CARTs es anormal.
- Neuropatía autonómica cardiovascular grave cuando existe hipotensión ortostática.

Actualmente se ha agregado un cuarto estadio el cual se refiere a la fase más avanzada que se ha reconocido que es la sintomática. No se ha demostrado de manera absoluta que todos los pacientes tengan una progresión lineal de la enfermedad.²

La combinación de las CARTs con las pruebas de la función sudo motora pueden dar un diagnóstico más eficaz de la neuropatía diabética autonómica.

Nefropatía Diabética.

La nefropatía diabética se define como el daño causado por la diabetes mellitus al riñón originando disfunción de éste con la consiguiente instauración de enfermedad

renal crónica, constituye un problema de salud pública, siendo la primera causa de enfermedad renal crónica.

Las fases descritas de esta entidad son: la hiperfiltración glomerular, la fase de microalbuminuria, la fase de albuminuria franca y la fase de enfermedad renal crónica avanzada. La hiperfiltración glomerular constituye el primer indicio de daño a nivel renal causado por diabetes mellitus, se origina por el aumento de la presión intraglomerular debido a constricción de la arteriola eferente, así como la incapacidad glomerular para el desarrollo de la retroalimentación túbulo glomerular.

La hiperfiltración se origina por daño a las células mesangiales, lámina basal y capilares glomerulares debido a síntesis de AGE's, radicales libres y glucotoxicidad, así como también por disfunción del sistema simpático a nivel renal, todo esto induce la apoptosis de las células mesangiales, la posterior sobre-activación de vías de la inflamación, mayor producción de TGF β con lo que se genera glomeruloesclerosis, considerada la lesión característica de la nefropatía diabética.

Neuropatía de Fibra Pequeña.

La neuropatía de fibra pequeña es la primer manifestación de la neuropatía diabética, se caracteriza por daño en las fibras tipo C y Ad, ocasionando disfunción en la actividad simpática de las glándulas sudoríparas en los miembros inferiores, lo que conlleva al desarrollo de ulceraciones en miembros inferiores y con ello dar lugar al síndrome de pie diabético.; La fibra pequeña es responsable de la respuesta

de baro receptores a nivel cardiaco, renal y de diferentes vías aferentes autonómicas, por lo que su afección origina neuropatía autonómica cardiovascular y con ello la expresión de complicaciones cardiovasculares, elevando el riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes..¹⁷

El diagnóstico de esta entidad incluye la realización de métodos morfo métricos y métodos funcionales. Se considera a la Microscopia corneal confocal (CCM) y a la Biopsia de piel (PSB) como los estudios diagnósticos estándar, sin embargo, los estudios funcionales no invasivos son útiles para el diagnóstico en la práctica clínica diaria siendo estos buenos métodos de búsqueda.¹⁷

Dentro de los estudios de búsqueda se encuentran los estudios cualitativos de la función sudo motora, los cuales han mostrado una asociación con la neuropatía autonómica cardiovascular en estudios recientes, esto debido a que la disfunción en la fibra pequeña altera además de la respuesta de las glándulas sudoríparas, la señalización de baro receptores arteriales y mecano-receptores cardíacos.¹⁷

La prueba “neuropad” es un indicador no invasivo que mide la hidratación de la piel por medio de un parche. La prueba consiste en adherir el parche, que contiene un compuesto de cobalto anhidro, a la planta del pie y evaluar su cambio de coloración de azul a rosa durante 10 minutos. El cambio de coloración se da por la absorción de agua por dicha sal lo que hace que cambie su coloración por medio de una reacción química.^{18,19,20} El resultado de esta prueba se divide en 3:

- Normal cuando el parche cambia por completo de coloración azul a rosa.

- Parchado cuando el parche cambia de forma incompleta su coloración.
- Anormal cuando el parche no cambia su coloración.

Todo esto evaluado a los 10 minutos de la aplicación del parche.

En un estudio reciente se comprobó la utilidad del uso de la prueba cualitativa sudo motora plantar para la detección de NAC en pacientes latinos diabéticos tipo 2, encontrando que este método diagnóstico ofrece la posibilidad de la detección temprana de este tipo de neuropatía siendo un método que se ajusta a la práctica médica diaria²¹, sin embargo, no se relacionó este hallazgo con la presencia de hiperfiltración glomerular.

La prueba cualitativa sudo motora plantar constituye una prueba fácil de realizar, sin especificaciones técnicas complicadas, aplicable a la práctica médica diaria que podría detectar de manera precoz a la neuropatía autonómica cardiovascular y a la hiperfiltración glomerular en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.

JUSTIFICACION.

La neuropatía diabética autonómica cardiovascular, junto con la nefropatía diabética constituyen un problema de salud pública, conllevan a un mayor riesgo cardiovascular y por consiguiente a un aumento de riesgo de mortalidad importante en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2; además de influir en la calidad de vida de estos debido a que imposibilita sus actividades diarias.

La detección oportuna de estas complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2 constituye una herramienta para mejorar el perfil cardiovascular de estos enfermos así como disminuir la mortalidad asociada a la misma. Esta detección, para ser útil, requiere del uso de una prueba sencilla de realizar que no contenga en si misma complejidades para su interpretación y que sea útil para seleccionar a los enfermos a los que se tenga que realizar otras pruebas especializadas para confirmar dicho diagnóstico.

Las pruebas de detección de la respuesta sudo motora han sido postuladas como pruebas sencillas de realizar que orientan sobre la expresión de la neuropatía diabética de fibra pequeña y con esto también podrían estar asociadas a la neuropatía autonómica cardiovascular e hiperfiltración glomerular, debido a que las fibras que inervan la respuesta de las glándulas sudoríparas también están implicadas en el sistema nervioso autónomo cardiovascular y renal que ayudan a la regulación en la expresión de los baro receptores arteriales y mecano receptores cardiacos.

Algunos otros estudios han mostrado que la NAC y las anomalías autonómicas pupilares predicen de manera independiente la progresión de la nefropatía diabética. Se ha propuesto que esta asociación se debe a los cambios hemodinámicos glomerulares inducidos por la NAC, así como por los cambios en el ritmo circadiano en la tensión arterial y la albuminuria. Poniendo a la NAC como un predictor de nefropatía diabética.

Por lo que la prueba “neuropad” al ser un buen indicador de neuropatía de fibra pequeña, será capaz de detectar de manera sencilla y oportuna a la NAC así como se relacionará con la nefropatía diabética en su etapa inicial (hiperfiltración glomerular). Convirtiéndose así en una prueba fácil de realizar, sin especificaciones técnicas complicadas de detección oportuna de estas dos complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2, lo que permitirá el desarrollo de nuevos esquemas de detección y tratamiento de las mismas.

OBJETIVOS

Evaluar a la prueba sudomotora cualitativa plantar (Neuropad) como una herramienta para el diagnóstico de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular basada en las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Relacionar a la prueba Neuropad con la hiperfiltración glomerular en el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.

Establecer la incidencia de neuropatía diabética autonómica cardiovascular en el Hospital General de México por medio de la prueba Neuropad.

Determinar la eficacia de la prueba de Neuropad como método de detección para neuropatía diabética autonómica cardiovascular e hiperfiltración glomerular.

HIPOTESIS.

La prueba cualitativa de la respuesta sudo motora plantar anormal detectará de manera temprana a pacientes mexicanos del Hospital General de México con Diabetes Mellitus tipo 2 que padezcan neuropatía autonómica cardiovascular e hiperfiltración glomerular.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo y diseño del estudio.

Estudio prospectivo, transversal de comparación de métodos para la detección de Neuropatía Autonómica Cardiovascular, Neuropatía de fibra pequeña y la función renal.

Población.

Se estudiaron sujetos de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico (definido como pacientes con diagnóstico de la patología en los últimos 5 años), sin evidencia de complicación crónica de diabetes mellitus (nefropatía, neuropatía o retinopatía), del Hospital General de México.

Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.

Inclusión	Exclusión	Eliminación
Edad 18 a 65 años. Sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, sin nefropatía o retinopatía diabética confirmadas.	Hipo o Hiperglucemia al momento de la evaluación. Presencia de complicación aguda de diabetes durante la evaluación. Sujetos con diagnóstico de neuropatía por otra causa (drogas, enfermedades	Sujetos que muestren datos de bajo gasto durante la realización de las pruebas.

	<p>neurológicas, por alcohol, autoinmunes).</p> <p>Cirrosis.</p> <p>Hipertensión Arterial Sistémica descontrolada.</p> <p>Uso de beta bloqueadores.</p> <p>Antecedente de infarto agudo al miocardio.</p> <p>Secuelas de Evento Vascular Cerebral.</p> <p>Sujetos con amputación.</p> <p>Enfermedad Renal conocida.</p> <p>Uso de atropina.</p> <p>Uso de antidepresivos.</p> <p>Uso irracional de antihistamínicos.</p> <p>Tabaquismo con índice tabáquico mayor a 10 paquetes año.</p>	
--	--	--

Variables y escalas de medición.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa continua	Años
Género	Cualitativa dicotómica	Femenino; Masculino
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Presente; Ausente
Tiempo de diagnostico	Cuantitativa continua	Años
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Metros
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	kg/m ²
Glucosa en ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Frecuencia Cardiaca	Cuantitativa continua	Latidos por minuto

Frecuencia Respiratoria	Cuantitativa continua	Respiraciones por minuto
Tensión Arterial	Cuantitativa continua	mmHg
Prueba sudomotora plantar	Cualitativa dicotómica	Normal; Anormal
Cambio de la frecuencia cardiaca en maniobra de valsalva	Cualitativa categórica	Normal; Anormal; Limítrofe;
Variación de frecuencia cardiaca durante respiración profunda.	Cualitativa categórica	Normal; Anormal; Limítrofe;
Cambio de la tensión arterial con contracción sostenida.	Cualitativa categórica	Normal; Anormal; Limítrofe;
Variación de la frecuencia cardiaca en posición sentado y de pie	Cualitativa categórica	Normal; Anormal; Limítrofe;
Cambio de la tensión arterial en posición sentado y de pie	Cualitativa categórica	Normal; Anormal; Limítrofe;
Determinación de tasa de filtrado glomerular en orina de 24 horas.	Cuantitativa continua	ml/min
Determinación de tasa de filtrado glomerular en orina de 24 horas.	Cualitativa categórica	Normal; Hiperfiltración.
Determinación de microproteinuria en orina de 24 horas.	Cuantitativa continua	mg.

Recolección de datos y análisis de resultados.

Se estudiaron sujetos de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico (definido como pacientes con diagnóstico de la patología en los últimos 5 años), sin evidencia de complicación crónica de diabetes mellitus (nefropatía, neuropatía o retinopatía), del Hospital General de México. A los sujetos candidatos se les otorgó consentimiento informado en donde se estipulan y explican a detalle los objetivos del estudio, los sujetos que aceptaron participar firmaron de conformidad el consentimiento informado.

Implicaciones Éticas del Estudio.

La participación de los sujetos de estudio fue voluntaria, previa aceptación y firma de consentimiento informado., Se realizó el reclutamiento de sujetos en la consulta externa del Hospital General de México, siendo su participación libre. Una vez aceptada su participación se realizó un cuestionario para recabar datos generales, así como se realizaron pruebas clínicas de neuropatía periférica y el protocolo de Ewing para neuropatía autonómica cardiovascular. Posteriormente en una segunda visita (1 semana posterior), se realizaron pruebas en sangre que incluyeron determinación de creatinina sérica, urea, glucosa, así como depuración de creatinina en orina de 24 horas. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico fueron manejados de forma totalmente confidencial.

RESULTADOS.

La muestra del estudio comprendió 63 sujetos, de los cuales 54 (85.7%) fueron mujeres. La media de edad 51.24 años, con 1.9 años promedio de diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes tuvieron media de 31.02 ± 5.26 Kg/m² de Índice de Masa Corporal y una media de 77.16 ± 15.42 kg de peso (Tabla 1). En cuanto al tratamiento se encontró que 25.4% se encontraban sin tratamiento, 22.2% solo con dieta, 27% con tratamiento a base de metformina, 19% con tratamiento farmacológico combinado, 4.8% en tratamiento con insulina en monoterapia y 1.6% con tratamiento naturista (Gráfica 1).

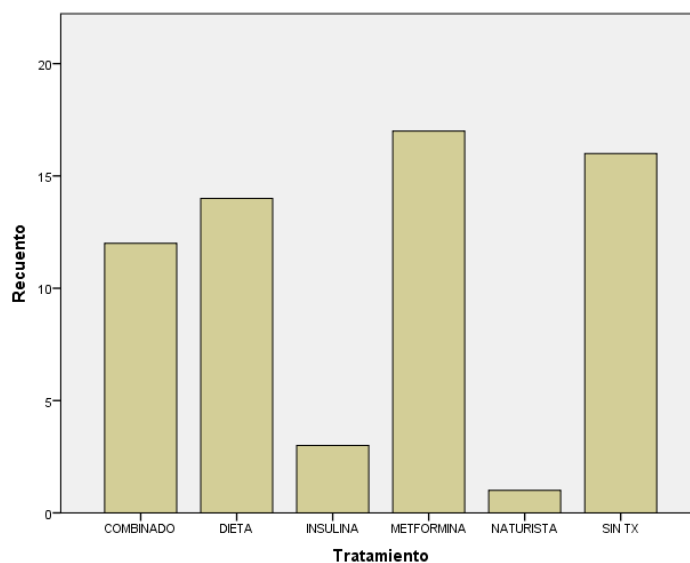
Las medias de HbA1C, creatinina e intensidad de filtrado glomerular fueron de $7,54 \pm 2.44$ %, 0.69 ± 0.13 mg/dl y 128.61 ± 27.57 ml/min respectivamente. La prevalencia de hiperfiltración glomerular fue de 72.1%, con una media de depuración de creatinina en orina de 24 horas de 128 ml/min (Tabla 1).

	Media \pm DE	Recuento
EDAD (años)	51 \pm 7,39	
AÑOS iDx DM2	2,0 \pm 1,43	
GENERO		
HOMBRE		9
MUJER		54
PESO (kg)	77,16 \pm 15,42	
TALLA (m)	1,58 \pm 0,09	
IMC (Kg/m ²)	31,0 \pm 5,26	
Glucosa (mg/dl)	153,66 \pm 63,75	
HbA1C (%)	7,54 \pm 2,44	
Creatinina (mg/dl)	0,69 \pm 0,13	
DEP ORINA (ml/min)	128,611 \pm 27,57	

Tabla 1. Características basales de la población.

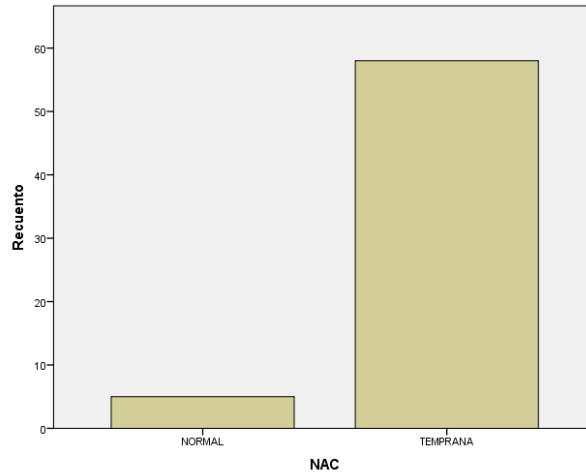
La prevalencia de neuropatía diabética autonómica cardiovascular temprana, definida como presencia de 1 prueba de valoración de variación de frecuencia cardiaca anormal, fue de 92%(Gráfica 2); mientras que la prueba más frecuentemente alterada en este grupo de pacientes fue la variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda encontrándose anormal en 61 sujetos (96.8%).

La prueba cualitativa sudomotora plantar (Neuropad) se encontró anormal, es decir moteada o azul, en 79.4% de los participantes (50 sujetos).



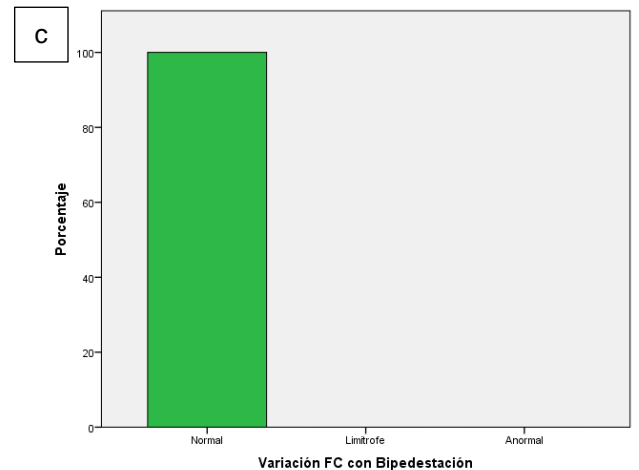
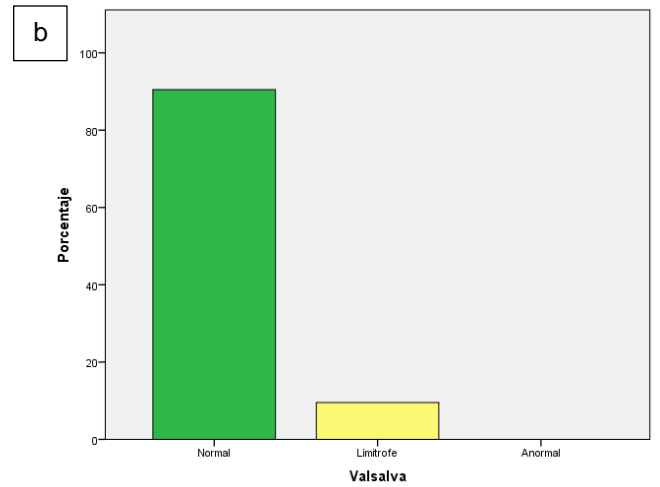
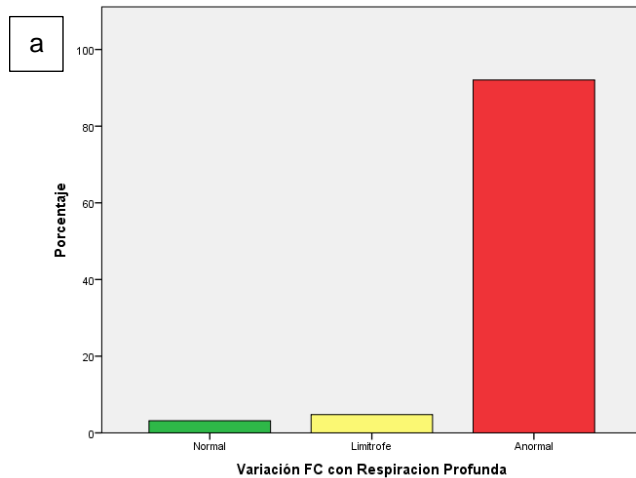
Gráfica 1. Tipos de Tratamiento.

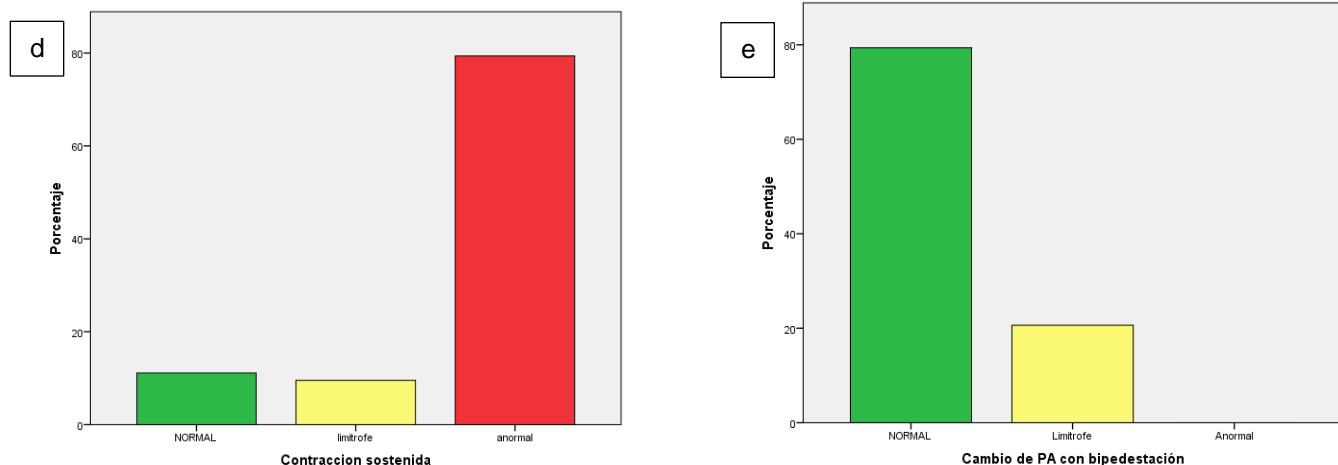
Se encontró que la prueba cualitativa sudomotora plantar (Neuropad) tiene una sensibilidad 81% para encontrar Neuropatía Autonómica Cardiovascular Temprana, definida como presencia de 1 prueba de variación de la frecuencia cardiaca anormal, mientras que la especificidad se encontró en 40%. El valor predictivo positivo de la prueba cualitativa sudomotora plantar para detectar neuropatía autonómica cardiovascular fue de 94%.



Gráfica 2. Prevalencia de Neuropatía Autonómica Cardiovascular(NAC).

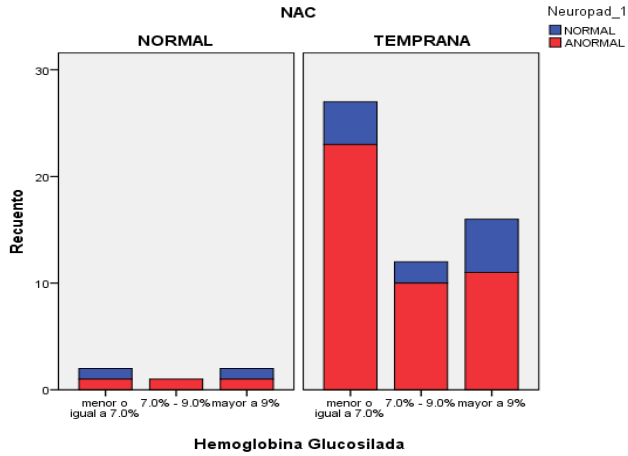
Por otro lado, en cuanto a la sensibilidad para detectar hiperfiltración glomerular se encontró que la prueba cualitativa sudomotora plantar tiene sensibilidad de 78.6%, especificidad 23% y valor predictivo positivo de 76.74%.



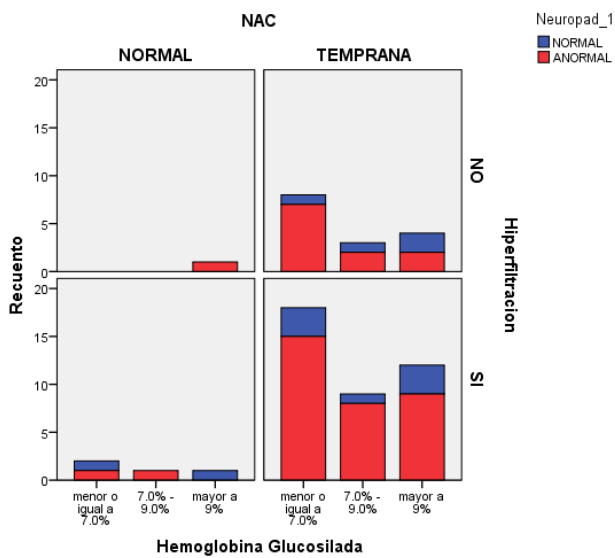


Gráfica 3. Resultados de las pruebas del test de Ewing. a) Variación de la FC con Respiración Profunda. b) Valsva. c) Variación FC con Bipedestación. d) Cambio de PA Contracción sostenida. e) Cambio PA con bipedestación.

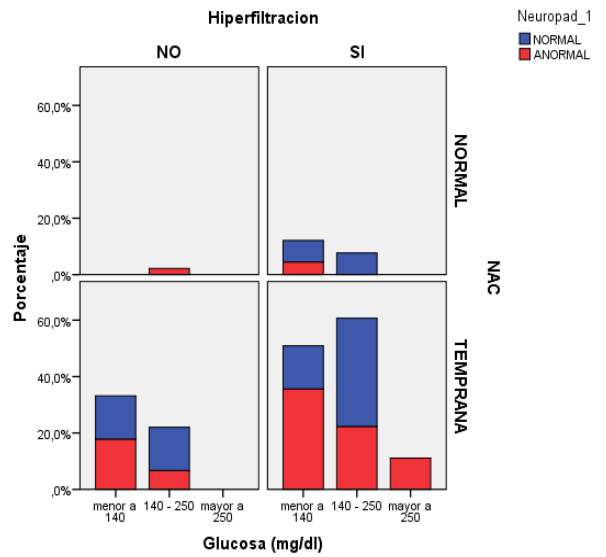
Dentro de los sujetos con NAC temprana, los que presentaron el mayor porcentaje de prueba cualitativa sudomotora anormal fueron los pacientes con nivel de HbA1C dentro de la meta de control (Gráfica 4), la mayor parte de pacientes con NAC temprana e hiperfiltración glomerular tiene nivel de HbA1C dentro de la meta de control, seguido de los sujetos con nivel de HbA1C mayor a 9% (Gráfica 5). En cuanto al nivel de glucosa se encontró que la mayoría de los sujetos con NAC temprana e hiperfiltración glomerular tienen concentración de glucosa en ayuno fuera de meta de tratamiento de la enfermedad (Gráfica 6); mientras que en cuanto a los años de diagnóstico de la enfermedad se encontró que la mayor parte de sujetos con NAC temprana e hiperfiltración glomerular tienen 3 años o menos de diagnóstico (Gráfica 7). En el análisis de pacientes con NAC temprana e hiperfiltración que presentan resistencia a la insulina calculada por el índice HOMA-IR se encontró que el mayor porcentaje de afectados se encuentra en los sujetos que presentan resistencia a la insulina (Gráfica 8).



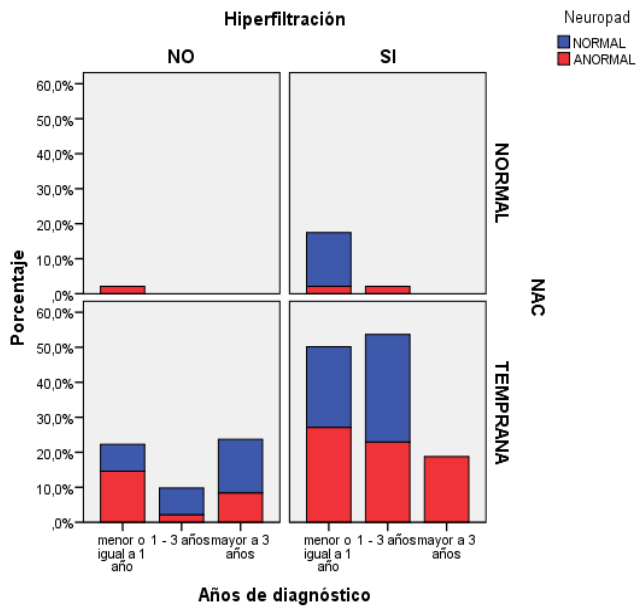
Gráfica 4. Prevalencia de NAC Temprana según HbA1C y prueba sudomotora cualitativa plantar.



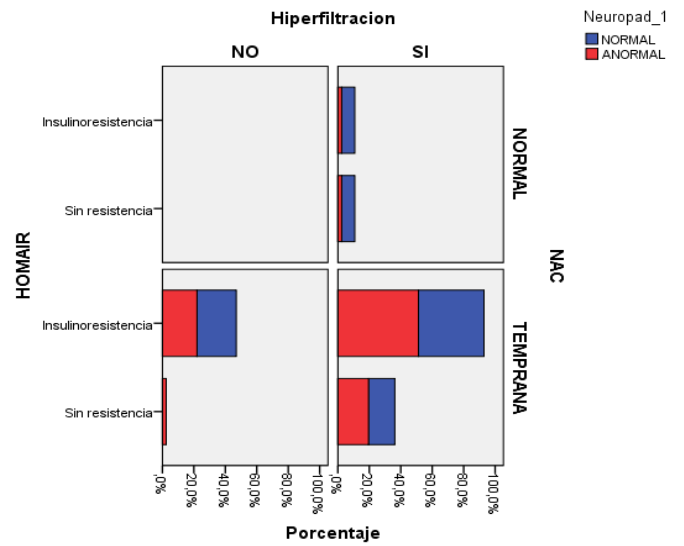
Gráfica 5. Prevalencia de NAC Temprana e Hiperfiltración según HbA1C y prueba sudomotora cualitativa plantar.



Gráfica 6. Prevalencia de NAC Temprana e Hiperfiltración según concentración de Glucosa y prueba sudomotora cualitativa plantar.



Gráfica 7. Prevalencia de NAC Temprana e Hiperfiltración según años de diagnóstico de DM2 y prueba sudomotora cualitativa plantar.



Gráfica 8. Prevalencia de NAC Temprana e Hiperfiltración según presencia de Insulinorresistencia por HOMA-IR y prueba sudomotora cualitativa plantar.

DISCUSIÓN.

La Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular constituye un factor de riesgo cardiovascular muy importante en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, varios estudios la consideran una de las complicaciones crónicas de la enfermedad más importantes, sin embargo, su detección no se realiza de forma rutinaria debido a las dificultades técnicas para su diagnóstico. Dentro de las pruebas mayormente utilizadas para su diagnóstico se considera a la prueba de Ewing como el estándar de referencia permitiendo determinar la aparición temprana de esta entidad. Dentro de la población estudiada se encontró sorprendentemente una alta prevalencia de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular temprana en un 92% de los sujetos estudiados, este resultado tiene importante relevancia ya que esta entidad se ha relacionado con el elevado riesgo cardiovascular con el que cuentan los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, siendo parte importante en la fisiopatología de la aterosclerosis acelerada observada en estos pacientes²². Esta alta prevalencia es similar a la observada en estudios previos que han encontrado hasta 68% de afectados²¹. En el subanálisis de la frecuencia de pruebas alteradas en la población estudiada se encontró que la prueba más frecuentemente anormal fue la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda encontrándose anormal en 96.8% de los sujetos en estudio, cabe mencionar que dentro del protocolo de Ewing se evalúan tanto al sistema simpático como al parasimpático de forma global y se considera a las pruebas de medición de la variación de la frecuencia cardíaca como las predictoras de anomalías en el sistema parasimpático¹⁶, lo que es congruente con la fisiopatología de la afección del sistema nervioso autónomo en diabetes en donde se afecta primariamente al sistema parasimpático con lo que se activa la cascada inflamatoria y se promueve mayor aparición tanto de radicales libres como de citocinas proinflamatorias, creando así un estado de inflamación crónico²².

La Nefropatía Diabética constituye actualmente un problema de salud pública, dando limitación funcional al paciente con diabetes mellitus tipo 2, genera la mayor cantidad de enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, por lo que su

detección en estadios tempranos es crucial para establecer posteriormente estrategias de tratamiento. Dentro del comportamiento clínico de esta complicación se tiene que los primeros pasos de afección a nivel renal causados por la diabetes generan cambios hemodinámicos que hacen que la presión intraglomerular se incremente con lo que se da en primera instancia una etapa de hiperfiltración²⁵. En el presente estudio se encontró una prevalencia de hiperfiltración glomerular de 72.1%, el cual se considera alto teniendo en cuenta que la población estudiada son pacientes con diagnóstico de diabetes de 5 años o menos.

Este hallazgo junto con la alta prevalencia de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular son muestras de que desde etapas tempranas de la enfermedad existen cambios proinflamatorios que generan afección a órganos vitales de forma inmediata, mediado por la alta resistencia a la insulina con la que se presentan, en el presente estudio se encontró que la mayoría de enfermos con presencia de neuropatía autonómica cardiovascular temprana e hiperfiltración glomerular se presentan con resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR, este hecho favorece la señalización proinflamatoria causal del daño en dichos órganos, haciendo que exista disfunción cardio-vagal lo que a su vez, genera en la dinámica glomerular mayor activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Esto contribuye a los cambios hemodinámicos glomerulares llevando a la falla renal^{8,10,11,12,25}.

La prueba Neuropad consiste en un parche compuesto de cloruro de cobalto el cual mide de forma cualitativa la función sudomotora de la piel, esto lo hace debido a que la molécula de cloruro de cobalto al contacto con el agua se oxida y genera un cambio en la coloración del parche del azul al rosado, al cabo de 10 minutos¹⁸. Esta prueba se ha examinado con resultados positivos para la detección de neuropatía simétrica distal por lo que se ofrece como indicador de neuropatía de fibra pequeña¹⁹. Teniendo en cuenta que la afección del sistema nervioso autónomo en la homeostasis cardíaca así como la regulación de la presión intraglomerular se dan por fibras nerviosas pequeñas y por otros factores²², el Neuropad se postula como

un buen método para la detección de anomalías a este nivel. Lo encontrado en el presente estudio demuestra que Neuropad puede ser utilizado como un buen método de tamizaje para Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular así como para la detección de hiperfiltración glomerular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, ofreciendo una alta sensibilidad y valor predictivo positivo. Estudios anteriores han encontrado resultados similares en cuanto a la detección de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular²¹, sin embargo, no se han realizado estudios como este en cuanto a la eficacia de la prueba para detección de hiperfiltración glomerular.

Los resultados del presente estudio posicionan a Neuropad como un método de cribado para Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular así como para hiperfiltración glomerular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, que no tiene implicaciones técnicas complicadas y que se puede realizar de forma ágil, sencilla y útil para el adecuado abordaje de estas complicaciones que le confieren al enfermo con diabetes mellitus tipo 2 un elevado riesgo cardiovascular y un alto índice de discapacidad y mortalidad asociada. Sin embargo, se requieren de estudios prospectivos con mayor número de participantes para corroborar dichos hallazgos.

CONCLUSIONES.

La Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular junto con la hiperfiltración es altamente prevalente en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico en nuestro medio.

La prueba sudomotora cualitativa plantar (Neuropad) es una herramienta útil para el cribado de Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2.

La prueba sudomotora cualitativa plantar (Neuropad) es una herramienta útil para el cribado de hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2.

Con estos hallazgos se documenta que existen en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico complicaciones que no son diagnosticadas de forma temprana, debido a dificultades en cuanto a los métodos diagnósticos existentes. La prueba Neuropad se postula como un método adecuado y sencillo para el tamizaje de estas complicaciones y con ello dar seguimiento de estas a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Vinik A, Maser R, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy, *Diabetes Care* 2003; 26(5):1553-1579.
2. Spallone V, Ziegler D, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management, *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653.
3. Pappachan J, Varughese G, Sriraman R, Arunagirinathan G, Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management, *World Journal of Diabetes* 2013;4(5):177-189.
4. Pop-Busui R, Braffett B, Zinman B, Martin C, White N, Herman W, Genuth S, Gubitosi-Klug R; the DCCT/EDIC Research Group, Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study, *Diabetes Care* 2017; 40(1):94-100.
5. Jun Ji Eun, Jin Sang-Man, Baek Jongha, Oh Sewon, Hur Kyu Yeon, Lee Myung-Shik, Lee Moon-Kyu, Kim Jae Hyeon, The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes, *Cardiovascular Diabetology* 2015; 14:70-79.
6. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33:1578-1584.
7. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-1901.
8. Wheelock KM, Jaiswal M, Martin CL, Fufaa GD, Weil EJ Lemley KV, Yee B, Feldman E, Brosius III FC, Knowler WC, Nelson RG, Pop-Busui R, Cardiovascular autonomic neuropathy associates with nephropathy lesions in American Indians with type 2 diabetes, *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016;30:873-879.
9. Moran A, Palmas W, Field L, Bhattarai J, Schwartz JE, Weinstock RS & Shea S, Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 2004;27:972-977.
10. Tahrani AA, Dubb K, Raymond NT, Begum S, Altaf QA, Sadiqi H, Stevens MJ, Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: A cohort study, *Diabetología* 2014; 57:1249-1256.
11. Yun JS, Ahn YB, Song KH, Yoo KD, Kim HW, Park YM & Ko SH, The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A ten year follow-up study, *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015;108:31-37.

12. Shan and Brownlee, Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes, *Circulation Research Compendium on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases* 2016;118:1808-1829.
13. Ziegler Dan, et al., Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients, *Acta Diabetol* 2015;52:65-72.
14. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al., Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:240-245.
15. Gutiérrez Frias AJ, Montes Castillo ML, Jiménez Orozco JH, Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estandarización en población mexicana por medio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, *Rev Mex Med Rehab* 2012;24(2):45-55.
16. Ewing DJ Clarke BF, Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy, *Br Med J* 1982;285:916-918.
17. Körei AE, Istenes J, Papanas N, Kempler P, Small-Fiber Neuropathy A Diabetic Microvascular Complication of Special Clinical Diagnostic and Prognostic Importance, *Angiology* 2016;67(1):49-57.
18. Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, et al., A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy, *Diabet Med* 2013;30(5):525-534.
19. Manes C, Papanas N, Exiara T, et al., The indicator test Neuropad in the assessment of small and overall nerve fibre dysfunction in patients with type 2 diabetes: a large multicentre study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(3):195-199.
20. Spallone V, Morganti R, Siampli M et al., Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med* 2009;26(7):686-692.
21. Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cárdenas JL, Patiño JE, Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016 Jan-Feb;30(1):93-8.
22. Haas Andrea, McDonnell Marie, Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes, *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018(47):51-63.
23. Orlov, S., Cherney, D. Z., Pop-Busui, R., Loyblom, I., Ficociello, L., et al., Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015(10): 1136-1144.
24. Marshall, S. M., Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2014 (21): 267-272.
25. Tesch, Greg, Diabetic nephropathy-is this an immune disorder?, *Clinical Science*, 2017, 131: 2183-2199.

ANEXOS.

1. Hoja de Recolección de Datos.



“Año del Centenario de la Promulgación de la
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos”



DR. EDUARDO LICEAGA

Fecha de realización

Folio:

Nombre: _____ Edad: _____

ECU: _____ Género H _____ M _____ Estado Civil _____

¿Ha participado usted en algún protocolo de investigación con anterioridad o actualmente?
Si _____ No _____

Antecedentes Personales Patológicos:

Diabetes Mellitus tipo 2 Si _____ No _____ Años de diagnóstico: _____

Tratamiento: _____

Hipertensión Arterial Sistémica Si _____ No _____ Años de diagnóstico: _____

Tratamiento: _____

Tabaquismo Si _____ No _____ Índice tabáquico: _____

Alcoholismo Si _____ No _____ Gramos de alcohol: _____

Enfermedad Tiroidea Si _____ ¿Cual? _____ No _____

Tratamiento _____

Enfermedad Renal Crónica Si _____ No _____

Infarto Agudo al Miocardio Si _____ No _____

Evento Vascular Cerebral Si _____ No _____ Secuelas _____

Diagnóstico de neuropatía Si _____ No _____ Causa _____

Diagnóstico de enfermedad hepática Si _____ No _____ Etiología _____

Responda a las siguientes preguntas:

¿Usted ha consumido en los últimos 6 meses algún antidepresivo (dar 3 ejemplos)?
Si _____ No _____

¿Usted ha consumido en los últimos 6 meses sin indicación médica algún antihistamínico (dar 3 ejemplos)?
Si _____ No _____

¿Usted ha consumido en los últimos 6 meses propranolol, metoprolol, atropina?
Si _____ No _____

¿Tiene alguna amputación?
Si _____ No _____



ONCOLOGÍA

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T+52 (55) 5004 3807
Coo+52(55) 2789-2000
Ext. 1062



Evaluación inicial:

Peso	Talla	IMC

Constantes vitales

Frecuencia Cardíaca latidos por minuto	Frecuencia Respiratoria respiraciones por minuto	Tensión Arterial mmHg	Temperatura °C

Glucosa en ayuno (mg/dl)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Acido Úrico (mg/dl)	
HbA1C (%)	
Colesterol total (mg/dl) HDL (mg/dl) LDL (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Depuración de Creatinina de 24 horas (TFG) Microproteinuria	

Fondo de ojo

Normal	
Anormal	





Pregunta	Si	No
1. ¿Siente sus pies o sus piernas adormecidos o entumecidos?		
2. ¿Alguna vez ha tenido dolor ardoroso o quemante en las piernas o los pies?		
3. ¿Sus pies son demasiado sensibles al tacto?		
4. ¿Le da calambres musculares en las piernas o los pies?		
5. ¿Alguna vez ha teindo punzadas o piquetes en las piernas o los pies?		
6. ¿Sus piernas y/o pies le duelen cuando las sábanas tocan su piel?		
7. ¿Cuándo se baña, usted es capaz de distinguir si el agua es caliente o fría?		
8. ¿Alguna vez ha tenido una llaga o ulcera abierta en el pie?		
9. ¿Alguna vez su doctor le ha dicho que usted tiene neuropatía diabética?		
10. ¿Se siente débil en la mayor parte del tiempo?		
11. ¿Siente que sus síntomas empeoran por la noche?		
12. ¿Sus piernas le duelen al caminar?		
13. ¿Es usted capaz de sentir sus pies al caminar?		
14. ¿La piel de sus pies es tan seca que se le abren grietas?		
15. ¿Alguna vez le han realizado una amputación?		

TOTAL



ONCOLOGÍA

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T+52 (55) 5004 3807
Con+52(55) 2789-2000
Ext. 1062



Marque con una X.

Apariencia del pie
Pie Derecho

Normal	Anormal
	Deformidad Hiperqueratosis Piel seca Infección Fisuras Otra

Pie Izquierdo

Normal	Anormal
	Deformidad Hiperqueratosis Piel seca Infección Fisuras Otra

	DERECHO		IZQUIERDO	
Ulceración	Ausente	Presente	Ausente	Presente

	DERECHO			IZQUIERDO		
	Presente	Presente Reforzamiento	Ausente	Presente	Presente Reforzamiento	Ausente
Reflejo Aquileo						
	Presente	Disminuida	Ausente	Presente	Disminuida	Ausente
Vibración						
Monofilamento						

TOTAL



ONCOLOGÍA

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balms 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T+52 (55) 5004 3807
Com+52(55) 2789-2000
Ext. 1062

PROTOCOLO EWING. RESULTADOS.

	NORMAL	LIMITROFE	ANORMAL
Cambio de la frecuencia cardiaca en maniobra de valsalva			
Variación de frecuencia cardiaca durante respiración profunda			
Variación de la frecuencia cardiaca en posición sentado y de pie			
Cambio de la tensión arterial con contracción sostenida.			
Cambio de la tensión arterial en posición sentado y de pie			

TEST CUALITATIVO SUDOMOTOR PLANTAR (NEUROPAD).

AZUL	MOTEADO	ROSA



2. Consentimiento Informado.



"Año del Centenario de la Promulgación de la
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"



DR. EDUARDO LICEAGA

La prueba cualitativa sudomotora plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de México

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACION EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: La prueba cualitativa sudomotora plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2.

Información acerca de esta forma

Por favor tómese el tiempo necesario para revisar esta información cuidadosamente. Usted podría ser elegible para tomar parte en un estudio de investigación. Esta forma le da información importante acerca del estudio. Se le pedirá que firme en más de un lugar en este documento.

Usted hablará con los investigadores acerca del estudio quienes deberán aclararle cualquier duda. Si usted decide tomar parte en el estudio, se le pedirá firmar esta forma. Antes de firmar, asegúrese que entendió todo lo relacionado al estudio, incluyendo los riesgos y posibles beneficios para usted.

Tomar parte en este estudio es completamente voluntario. Usted no tiene que participar sino lo quiere y tiene el derecho a dejar el estudio en cualquier momento sin alguna penalización para usted, y no perderá ningún beneficio que actualmente tiene.

Investigador Responsable

El Investigador Responsable (IR) es el investigador quien dirige el estudio y está comprometido a proteger sus derechos, seguridad y bienestar como participante en este estudio. El IR para este estudio es la Dra. Adriana Monroy Guzmán, Investigadora de la dirección de Investigación del Hospital General de México.

Propósito de este estudio "¿Por qué se está haciendo este estudio?"

Información acerca de los participantes del estudio "¿Quién participa en esta investigación?"

A usted como paciente diabético tipo 2 sin complicaciones, bien controlado de 5 años o menos de diagnóstico se le invita a participar en un protocolo de intervención clínica en el cual se probará a la prueba cualitativa sudomotora plantar para la detección temprana de complicaciones cardíacas y renales de Diabetes Mellitus tipo 2.

Información de la prueba cualitativa sudomotora plantar. La prueba cualitativa sudomotora plantar es un parche que se coloca en la planta del pie con el que se observa la adecuada sudoración de la piel a través del cambio en la coloración del mismo, evaluando así la funcionalidad de los nervios involucrados en este proceso. Este parche fue inventado por la compañía alemana Trigocare y se ha ocupado para la detección de afección en los nervios en varios países en Europa, no conlleva riesgos en su utilización.

Información acerca de los procedimientos durante el estudio. Se realizarán tanto la prueba cualitativa sudomotora plantar, así como una serie de pruebas para detectar complicaciones cardíacas, las cuales consisten en la monitorización por medio de un aparato (electromiógrafo) de la frecuencia cardíaca realizando maniobras específicas, dichas pruebas están avaladas por las guías de práctica clínica locales e internacionales para el diagnóstico de esta entidad. Si usted decide tomar parte del protocolo, se le pedirá que firme este consentimiento informado. Para proceder con dichas pruebas, usted deberá someterse a una serie de análisis clínicos para determinar si es o no candidato a la realización de las mismas. En caso de que usted no lo sea, usted no podrá ser seleccionado para continuar con el protocolo.

1/5



T+52 (55) 5004 3807

Ext. 1062

ONCOLOGÍA

Colonia Doctores

www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Beltrán 148

Con+52(55) 2789-2000
Delegación Cuauhtémoc

México, DF 06726

La prueba cualitativa sudomotoria plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de México

Para evaluar si usted es o no candidato a la realización de estas pruebas se le solicitará que realice la visita cero, en donde evaluaremos sus características antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, presión sistólica y diastólica, circunferencia de cadera y cintura y su porcentaje de grasa corporal) y le realizaremos varias pruebas en sangre como son química sanguínea, biometría hemática, hemoglobina glucosilada, examen general de orina, así como un cuestionario (test de Michigan) y evaluación de fondo de ojo. Si es candidato, usted podrá continuar con el protocolo asistiendo a las siguientes visitas.

- a) La visita 1, en donde se realizará la prueba cualitativa sudomotoria plantar, así como la serie de estudios para detección de complicaciones cardíacas.
- b) La visita 2, en donde deberá acudir con recolección de orina de 24 horas para determinar la función de sus riñones. Durante esta visita se le otorgará información acerca de las pruebas realizadas en la primer visita.

Revisión. Después de que usted firme este consentimiento para participar en el estudio, se realizarán los exámenes, pruebas y/o procedimientos de revisión. Esta revisión se hace para verificar si puede continuar en el estudio. Nosotros podremos ser capaces de usar los resultados de los exámenes, pruebas y/o procedimientos que complete antes de ser elegido para continuar en el estudio. Se le notificará de los resultados que obtengamos y cuales procedimientos no tendrán que ser repetidos. Cualquier procedimiento descrito como "cuidados generales" pueden ser realizados aún cuando usted no sea parte del estudio.

Visita de calificación al estudio. En el día de la visita cero del estudio, se le pedirá venir al hospital a las 8 AM, con un ayuno de no más de 10 horas. Tomaremos su peso, talla, presión sanguínea, pulso, historia médica, y realizaremos un examen físico de rutina. Se le harán algunas preguntas acerca de su salud, las medicinas que toma y sus actividades diarias. Usted debe decirle al investigador (doctor del estudio) si está tomando algún medicamento, incluyendo suplementos herbales y vitaminas. También se le realizarán pruebas sanguíneas para verificar que sus riñones e hígado están funcionando normalmente y que su cuenta de células rojas es normal (no está anémico). Revisaremos sus niveles de glucosa en sangre y de lípidos (grasa). También mediremos sus niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Esta prueba de HbA1c nos dirá cuál fue el promedio de su nivel de glucosa sanguínea en los últimos 2 o 3 meses. La cantidad total de sangre que tomaremos durante estas pruebas de revisión es de 20 ml o 1.5 cucharadas. Los procedimientos/pruebas que haremos durante esta evaluación inicial son pruebas de rutina en una revisión normal cuando cualquier persona visita a un doctor para una revisión de rutina. Sin embargo, todas estas pruebas y procedimientos hechos durante este estudio son para propósitos de investigación solamente.

Los resultados de los exámenes, pruebas y/o procedimientos de revisión serán revisados para determinar si se le permite que continúe en el estudio. Si a usted no se le permite continuar en el estudio, los investigadores discutirán con usted las razones. Si usted tiene alguna de las siguientes condiciones, no podrá participar en el estudio por causas de seguridad e interferencia con los resultados.

- Glucosa alta o baja al momento de la evaluación.
- Presencia de complicaciones de la diabetes durante la evaluación.
- Sujetos con diagnóstico de enfermedad de los nervios por otra causa (drogas, enfermedades neurológicas, por alcohol, autoinmunes).
- Diagnóstico de Cirrosis Hepática (*Problemas en el hígado*).
- Hipertensión Arterial Sistémica descontrolada.
- Uso de *metoprolol, labetalol, propanolol, carvedilol*.
- Antecedente de infarto agudo al miocardio.
- Secuelas de Evento Vascular Cerebral.
- Sujetos con amputación.
- Diagnóstico de Enfermedad Renal.
- Uso de atropina.

La prueba cualitativa sudomotora plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de México

- Uso de antidepresivos.
- Uso irracional de antihistamínicos .
- Tabaquismo intenso (índice tabáquico mayor a 10 paquetes año).

La cantidad total de sangre que tomaremos para las pruebas de revisión, HbA_{1c}, química sanguínea, biometría hemática es de 20 ml. Así como solicitaremos una muestra de orina alrededor de 10 ml. Este procedimiento se realizará en la visita 0.

Visita 1, (realización de pruebas). Una semana después de haber sido elegido se le citará para la realización de las pruebas diagnósticas. Se le solicitará que acuda al servicio de Rehabilitación del Hospital para la realización de las pruebas diagnósticas las cuales consisten en:

- Prueba sudomotora cualitativa plantar: Se le solicitará que retire sus zapatos y sus calcetines por un periodo mínimo de 10 minutos, posteriormente se realizará aseo de la planta del pie con paño seco, se colocará parche Neuropad y se valorará el cambio de coloración del parche en 10 minutos.
- Test de Ewing el cual consiste en la realización de 5 pruebas: 1) Cambio de la frecuencia cardiaca en maniobra de Valsalva, se le solicitará al paciente que exhale con una presión de 40 mmHg mientras se monitorea la frecuencia cardiaca y se observaran cambios de su frecuencia en el electromiógrafo, 2) Variación de frecuencia cardiaca durante respiración profunda, se le solicitará mientras se encuentra sentado quieto que respire hondo por un periodo de 10 segundos mientras el electrocardiograma registra la variación de la frecuencia cardiaca por 6 respiraciones profundas. 3) Cambio de la tensión arterial sistólica con contracción sostenida, se tiene medición de la tensión arterial diastólica antes y después de una contracción sostenida del brazo (la contracción se debe hacer con un dinamómetro la cual deberá ser al 30% de la contracción máxima ejercida por usted, por 5 minutos). 4) Variación de la frecuencia cardiaca en posición sentado y de pie. 5) Cambio de la tensión arterial en posición sentado y de pie, se mide el cambio de la tensión arterial de la posición sentado a la posición de pie.

Visita 3, Reporte y colecta de orina de 24 horas. Se le pedirá regresar al Hospital General a las 7 AM para la toma de 1 muestra de sangre en ayunas para los estudios clínicos de determinación de creatinina en suero y se le solicitará acuda con la recolección de orina de 24 horas. En esa visita se le dará un reporte de sus resultados obtenidos tanto en los estudios de sangre iniciales como en las pruebas diagnósticas.

Todos los costos relacionados con los procedimientos durante el estudio serán cubiertos por el Hospital General de México.

Riesgos. "¿Cuáles son los riesgos por participar en la investigación?"

Toma de sangre. Durante la toma de sangre la cual se hará con aguja de una vena de su brazo pueden ocurrir molestias locales por la misma, así como posterior a la toma de sangre que se encuentren "moretones" o dolor en el sitio de punción. Tales complicaciones ocurren en menos del 1% de individuos y, si ocurren, normalmente se eliminan por si mismos en 2-3 días, se puede ayudar a que desaparezcan utilizando lienzos de agua tibia en la zona.

La pérdida de sangre por las muestras tomadas para la revisión es de 20 ml. La cantidad de sangre que normalmente se obtiene durante una donación de sangre es de 500 ml y se puede repetir cada dos meses. En este estudio, vamos a extraer 20 ml de sangre. Si usted ha donado sangre en los últimos 2 meses, no debe participar en este estudio. Si usted participa en el estudio, no debe donar sangre por al menos 2 meses después de que el estudio se haya completado.

La prueba cualitativa sudomotoria plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de México

Riesgo de las pruebas diagnósticas: La prueba sudomotoria cualitativa plantar no confiere riesgos en su realización. El test de Ewing en algunas personas puede condicionar que existan datos de *presión baja*, *palpitaciones* y falta de aire, lo que constituye un criterio de eliminación y dichas pruebas tendrán que ser suspendidas. Sin embargo, estos eventos son encontrados en menos del 2% de la población que se somete a dichos estudios.

¿Quién cubrirá los costos de los estudios realizados durante la investigación?

Los estudios que realizaremos no tendrán ningún costo para usted, el Hospital General de México cubrirá los costos de los estudios realizados para fines de este estudio.

¿Existe riesgo si participa en otros estudios de investigación? Participar en más de un estudio de investigación al mismo tiempo puede aumentar su riesgo. También puede afectar los resultados de los estudios. Usted no debe tomar parte en más de un estudio sin la aprobación de los investigadores.

¿Qué pasará si una lesión relacionada con la investigación ocurre? Los investigadores han tomado todas las precauciones para minimizar los riesgos conocidos o esperados. Sin embargo, usted puede aún experimentar problemas o efectos colaterales, aún cuando los investigadores son cuidadosos para evitarlos. Si usted cree que ha sido lastimado, notifique a los investigadores tan pronto como sea posible. Usted debe también decirselo a su médico.

En el evento de que sucediera alguna lesión o enfermedad como resultado de su participación en el estudio, todo tratamiento médico será proveído por el Hospital General. Usted será tratado por la lesión a ningún costo para usted. Sin embargo, no se le dará ninguna compensación adicional.

Beneficios. "¿Cómo puede beneficiarse usted u otros de tomar parte de este estudio?"

Con este estudio podrá saber si tiene complicaciones cardíacas o renales producidas por la diabetes. La información obtenida durante el estudio puede beneficiar a futuros pacientes con diabetes para la detección oportuna de complicaciones cardíacas y renales.

Alternativas. "¿Qué otras opciones existen para participar en este estudio?" Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria y no hay otras alternativas.

Confidencialidad. "¿Cómo se mantendrá la información confidencial?"

La información que obtengamos en este estudio será manejada de manera confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista científica o en un libro, no lo identificaremos.

Contactos. "¿A quién acudir si tiene preguntas, preocupación, comentario o queja?"

Si tiene preguntas ahora, siéntase libre de hacerlas. Si tiene preguntas, preocupaciones, comentarios o quejas posteriormente o desea reportar un problema que pueda estar relacionado con el estudio por favor contacte a:

Dra. Adriana Monroy Guzmán
Dirección de Investigación
Hospital General de México
Dr. Balmis 148, U-301, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, México, D.F. 06726
Tel. 27892000 Ext.6-3151

Dr. Javier Alonso Romero Bermúdez
Investigador
Hospital General de México
Dr. Balmis 148, U-301, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, México, D.F. 06726
Tel. 27892000 Ext. 6-3151

En caso de dudas relacionadas a la protección de participantes en investigación comunicarse con el Presidente del Comité de Ética en Investigación Dr. Jesús Carlos Briones Garduño al tel. 27892000 Ext. 1164

La prueba cualitativa sudomotora plantar como método de diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con la hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de México

Sección de firma de consentimiento

Si usted está de acuerdo en participar en esta investigación firme en esta sección. Se le entregará una copia firmada de esta forma para que la conserve y una copia será colocada en su expediente.

FIRME SOLAMENTE SI LOS ENUNCIADOS ABAJO ENLISTADOS SON CIERTOS

- Usted ha leído la información y sus preguntas han sido contestadas a satisfacción.
- Usted ha decidido voluntariamente tomar parte en este estudio de investigación.

Voluntario (a):

Nombre Completo

Firma

Fecha y hora

Doctor a cargo del proyecto:

Nombre completo y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigos:

Nombre completo y firma del primer testigo de obtención del consentimiento

Dirección

Parentesco

Nombre completo y firma del segundo testigo de obtención del consentimiento

Dirección

Parentesco