



**UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERPARATIROIDISMO  
SECUNDARIO, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL  
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2014, CUENCA,  
ECUADOR.**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA Y MÉDICO**

**AUTORES: VALERIA CAROLINA ARIZAGA IDROVO  
JUAN MIGUEL ALEMÁN IÑIGUEZ**

**DIRECTOR: DR. FRANKLIN GEOVANY MORA BRAVO**

**CUENCA – ECUADOR  
2015**

## RESUMEN

**Introducción:** La neuropatía diabética es frecuente en la población con nefropatía diabética (ND), sin embargo no existe información si el hiperparatiroidismo secundario incrementa su frecuencia.

**Objetivo:** El objetivo fue determinar si existe una mayor frecuencia de neuropatía por síntomas y signos, en un grupo de pacientes con nefropatía diabética con hiperparatiroidismo, comparado con un grupo control.

**Métodos:** el presente estudio observacional prospectivo, de casos y controles estuvo conformado por pacientes con ND con valores de parathormona (PTH) sérica  $<60$  pg/ml, denominado grupo control (GC). El grupo de Hiperparatiroidismo (GH), fue conformado por pacientes con ND y valores de PTH  $\geq 60$  pg/ml. Las variables fueron: índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, presencia de neuropatía diabética por síntomas y signos medidos con el Test de cribado diseñado por la Universidad de Michigan. La muestra calculada mínima fue de 60 casos en cada grupo. Las variables en escala se compararon con T de student y los porcentajes con  $\text{Chi}^2$ .

**Resultados:** Fueron 60 casos en cada grupo, 35 hombres en el GC (58.3%) versus 33 (55.0%) en el GH ( $P=0.713$ ). La edad del GC fue  $67 \pm 11.0$ , vs  $72 \pm 11$  años del GH ( $P=0.009$ ); El filtrado glomerular en el GC fue de  $53.82 \pm 25.13$  y en GH de  $35.34 \pm 18.43$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  ( $P<0.001$ ). La PTH en el GC fue de  $38.02 \pm 15.32$  pg/ml, en el GH  $119.07 \pm 84.33$  pg/ml ( $P<0.001$ ). La neuropatía por síntomas en GC el 28.3%, en el GH 36.6% ( $P=0.330$ ). La neuropatía por signos en el GC fue de 38.3% y en el GH de 83.3% ( $P<0.001$ ). El Odds Ratio para el GH para presentar neuropatía por signos fue de 8.044 (IC95% 3.42 – 18.92).

**Conclusión:** En este grupo de pacientes, la neuropatía diabética tuvo mayor prevalencia en el grupo con ND con hiperparatiroidismo secundario.

**PALABRAS CLAVES:** HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO, COMPLICACIONES; NEUROPATÍA DIABÉTICA; INSUFICIENCIA RENAL/ ADULTO.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic neuropathy is common in diabetic nephropathy patients (DNP), however there is no information if secondary hyperparathyroidism increase Diabetic Neuropathy frequency.

**Objective:** The aim of this study was to determine if there is a higher incidence of symptoms and signs of neuropathy in a group of DNP with hyperparathyroidism, compared with a control group.

**Methods:** This prospective observational case control study consisted of DNP with parathyroid hormone (PTH) levels  $<60$  pg/ml, called control group (CG). The group of hyperparathyroidism (GH) was formed by DNP and PTH levels  $\geq 60$  pg/ml. Variables were: body mass index, duration of diabetes, presence of signs and symptoms of diabetic neuropathy measured by the Michigan University Test. Minimum sample was 60 cases in each group. The scale variables were compared with Student t test and the percentages with Chi2.

**Results:** There were 60 cases in each group, 35 men in CG (58.3%) versus 33 (55.0%) in the GH ( $P = 0.713$ ). GC age was  $67 \pm 11.0$  vs  $72 \pm 11$  years of GH ( $P = 0.009$ ); Glomerular filtration rate in GC  $53.82 \pm 25.13$  and  $35.34 \pm 18.43$  GH ml / min /  $1.73m^2$  ( $P < 0.001$ ). PTH in the GC  $38.02 \pm 15.32$  pg / ml in the GH  $119.07 \pm 84.33$  pg / ml ( $P < 0.001$ ). GC neuropathy symptoms in 28.3%, 36.6% in the GH ( $P = 0.330$ ). It neuropathy signs on the GC was 38.3% and 83.3% GH ( $P < 0.001$ ). Odds Ratio for GH to present signs neuropathy was 8.044 (95% CI 3.42 - 18.92).

**Conclusion:** In this group of patients, diabetic neuropathy was more prevalent in the group with secondary hyperparathyroidism.

**KEYWORDS:** SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM, COMPLICATIONS; DIABETIC NEUROPATHY /; RENAL / ADULT FAILURE.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Capítulo I</b> .....	<b>12</b>
1.1 Introducción.....	12
1.2 Planteamiento del Problema .....	13
1.3 Pregunta de Investigación .....	13
1.4 Justificación y uso de los resultados. ....	13
<b>Capítulo II</b> .....	<b>15</b>
2. Marco teórico .....	15
2.1 Descripción de la Diabetes Mellitus Tipo 2. ....	15
2.2. Nefropatía diabética.....	16
2.3 Enfermedad renal crónica.....	18
2.4 Hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal .....	19
2.5. Neuropatía diabética.....	20
2.6. Estado del arte relaciones y evidencias.....	24
<b>Capítulo III</b> .....	<b>27</b>
3. Hipótesis y objetivos.....	27
3.1 Hipótesis.....	27
3.2 Objetivos de la investigación: .....	28
<b>Capítulo IV</b> .....	<b>29</b>
4. Metodología .....	29
4.1. Tipo y diseño general del estudio. ....	29
4.2. Universo. ....	29
4.3 Muestra.....	29
4.4. Caracterización de los grupos de estudio.....	30
4.5. Instrumentos.....	31
4.6. Financiamiento .....	31
4.7. Análisis estadístico .....	32



<b>Capítulo V</b> .....	<b>33</b>
5. Resultados .....	33
<b>Capítulo VI</b> .....	<b>41</b>
6. Discusión.....	41
<b>Capítulo VII</b> .....	<b>45</b>
7. Conclusiones y recomendaciones.....	45
7.1. Conclusiones: .....	45
7.2.Recomendaciones: .....	45
Abreviaturas .....	47
<b>Capítulo VIII:</b> .....	<b>48</b>
8. Referencias Bibliográficas.....	48
<b>Capítulo IX</b> .....	<b>55</b>
9. Anexos: .....	55



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Yo Valeria Carolina Arizaga Idrovo, autora de la tesis "NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2014, CUENCA, ECUADOR", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora

Cuenca, 20 de Julio del 2015

Valeria Arizaga

Valeria Carolina Arizaga Idrovo

CI. 0104628698



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Yo Juan Miguel Alemán Iñiguez, autor de la tesis “NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2014, CUENCA, ECUADOR”, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 20 de Julio del 2015



---

Juan Miguel Alemán Iñiguez  
CI. 0105500334



Universidad de Cuenca  
Clausula de propiedad intelectual

---

Yo Valeria Carolina Arizaga Idrovo, autora de la tesis "NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2014, CUENCA, ECUADOR", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 20 de Julio del 2015

Valeria Arizaga.

Valeria Carolina Arizaga Idrovo

CI. 0104628698



Universidad de Cuenca  
Clausula de propiedad intelectual

---

Yo Juan Miguel Alemán Iñiguez, autor de la tesis “NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE MARZO A DICIEMBRE DEL 2014, CUENCA, ECUADOR”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 20 de Julio del 2015



---

Juan Miguel Alemán Iñiguez

CI. 0105500334

## DEDICATORIA

La concepción de este proyecto está dedicada a mis padres, Miguel y Clara, pilares fundamentales en mi vida. Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora. Su tenacidad y sus enseñanzas han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir y destacar, no solo para mí, sino para mis hermanos y familia en general, Ellos guiaron todas las fases de mi crecimiento, e incentivaron el cariño y la pasión por la ciencia.

A mis hermanos, Pedro José y Verónica, quienes me han apoyado en las épocas más fuertes y me han sabido otorgar su apoyo incondicional.

Vaya mi sincera dedicatoria a la memoria de Doctor José Andino, “Pepito”, Presidente del Colegio de Médicos del Azuay y Profesor (+); por sus conocimientos y lecciones de vida que supo expresar durante su docencia, por la cultura de investigación que compartió a todos quienes fuimos sus alumnos.

Juan Miguel Alemán I



## **AGRADECIMIENTO**

Nuestro agradecimiento a nuestro lugar de formación académica, la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, a todas sus autoridades, profesores, personal administrativo y de manera especial al Sr. Dr. Franklin Mora, director y asesor, que con su apoyo incondicional nos acompañó y encaminó para la ejecución de este trabajo de investigación y en su nombre extender nuestro más sincero sentimiento de gratitud a todos aquellos profesionales que pertenecen al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

A todos los participantes de esta investigación, es decir los pacientes; quienes son el principal motivo para la publicación del trabajo, y quienes serán siempre la razón del avance de la medicina.

Los Autores

## CAPÍTULO I

### 1.1 Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica con una historia inevitable a sus complicaciones [1], la complicación de neuropatía diabética la cual está demostrada cuando existe compromiso en el sistema nervioso simpático representada como episodios de estreñimiento alternados con episodios de diarrea por compromisos del sistema nervioso simpático gastrointestinal [2]. Otra evidencia es cuando el paciente desarrolla episodios hipotensivos recurrentes [3]. Adicionalmente la neuropatía provoca alteraciones de la sensibilidad en las extremidades con una propensión a la analgesia de factores que comúnmente son evitados en personas no diabéticas [4] dando resultados catastróficos que pueden llegar a la pérdida de las extremidades por complicaciones [5]. La insuficiencia renal por otro lado es una consecuencia de la descompensación crónica de la nefropatía diabética [6] y el hiperparatiroidismo secundario es una patología que se asocia secundariamente a la insuficiencia renal –no a la diabetes. Con el presente trabajo se describe la relación entre hiperparatiroidismo secundario la cual no se ha reportado tener efectos adversos en el sistema nervioso simpático y la neuropatía periférica en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica [7].

Aún no se ha estudiado específicamente el rol del hiperparatiroidismo secundario en diabéticos con neuropatía; pero se conoce de la fisiopatología involucrada directa e indirectamente en el desarrollo de la enfermedad neuropática; de esta manera encontramos la fuerza de asociación del hiperparatiroidismo en los pacientes identificados con neuropatía durante el estudio, de esta manera medimos esta relación. Con los resultados se podría proponer un futuro manejo integral de la neuropatía en el contexto del hiperparatiroidismo.

## 1.2 Planteamiento del Problema

Existe una ausencia del conocimiento en el punto específico de conocer si el hiperparatiroidismo secundario aumenta la incidencia de neuropatía diabética. El Hiperparatiroidismo secundario se presenta tempranamente ya con disminuciones de la función renal por debajo de los 40 a 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC [6,7]. No existen datos consistentes que afirmen o que nieguen este fenómeno por lo que constituye el problema de investigación.

## 1.3 Pregunta de Investigación

¿Los pacientes que son portadores de nefropatía diabética e Hiperparatiroidismo secundario tienen mayor incidencia de Neuropatía Diabética, comparado con un grupo de iguales características sin Hiperparatiroidismo?

## 1.4 Justificación y uso de los resultados.

La evidencia hallada entre la asociación del hiperparatiroidismo secundario a nefropatía diabética y del metabolismo del calcio en el desarrollo de neuropatía diabética; implicaría que el manejo de la neuropatía no solo debería estar orientada al dolor crónico sino, se integraría el control de la hormona paratiroidea; por lo tanto el hallazgo de los resultados se podría aplicar en la elaboración de protocolos de manejo de la neuropatía desde este contexto; la información se difundirá a través de la publicación del trabajo y fundamentar a futuro otros estudios de mayor impacto y población.

El beneficio del estudio radicará directamente en los pacientes diabéticos con la enfermedad establecida tomando en cuenta que la neuropatía es la complicación más común en la diabetes [8, 9] y que se presenta de manera temprana o tardía pero es una entidad cuyo manejo no está muy bien descrito y el tratamiento en la mayoría de los casos aún no representa una resolución completa.

La prevalencia es del 16% en la población general y de ellos un 20% tienen nefropatía diabética en distintos grados [10]. El tiempo de estudio fue de 10 meses. El estudio fue observacional, de casos y controles; no se afectó a los pacientes de ninguna manera por



lo que no tuvo ninguna repercusión ética. Se contó con el apoyo del jefe de nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga quien es el Director de la tesis. Tiene interés el estudio debido a que no existen publicaciones en esta área y nace una nueva línea de investigación que desarrollará el control de la glicemia y el control de niveles séricos de PTH como elementos fundamentales para la prevención a la neuropatía diabética y sus complicaciones.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Descripción de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

La Organización Mundial de la Salud define la diabetes como una enfermedad crónica producto de una secreción deficiente de insulina por el páncreas y/o una incapacidad del organismo para utilizar la insulina producida [11-12].

Según la Organización Mundial de la Salud hoy en día en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. (Definición de la diabetes utilizada en las estimaciones: paciente con glucemia en ayunas  $\geq 7,0$  mmol/l o medicado.). Además se calcula que en 2004 fallecieron 3,4 millones de personas como consecuencias de la hiperglicemia; que más del 80 % de las muertes por diabetes se registran en países que tienen ingresos bajos y medios y prevé que las muertes por diabetes se dupliquen entre el 2005 y 2030 [12].

La diabetes afecta a 5,1% de los individuos de 20 a 79 años de edad a nivel mundial, siendo la DM tipo 2 (DM2) responsable de 90% de los casos. En los países más desarrollados la prevalencia de DM2 es alrededor de 6% y este tipo de diabetes, que antes se consideraba como de inicio tardío, hoy se ve en niños desde los ocho años de edad [13]. Se registra un número aproximado de 15 millones de personas con Diabetes Mellitus en Latinoamérica y esta cifra alcanzará los 20 millones en 10 años, cabe destacar que este aumento es mucho mayor al esperado solamente por el incremento de la población. Por otro lado el aumento de la expectativa de vida también contribuye, ya que en la mayoría de países de Latinoamérica, la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es de 3 a 4% comparada con un 0,5% de Estados Unidos [14].

La Diabetes Mellitus en Ecuador, junto a otras enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, ha ido incrementando de manera alarmante hasta que en el año 1990 la enfermedad cerebrovascular encabezó la lista de las 10 primeras causas de muerte en el

país y actualmente está considerada como la primera causa de muerte en nuestra población de acuerdo al INEC 2013 [15].

En el Ecuador la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 es de 4.1 a 5%. La incidencia/año es de 115.19 casos/100.000 habitantes [15].

La tasa de morbilidad de DM en el Ecuador en el año 2013 fue de 488,1/100.000 habitantes. Se registraron 68.355 casos de diabetes, según datos de Vigilancia Epidemiología del Ministerio de Salud Pública. Las provincias con mayor número de casos de diabetes son en orden descendente: Santa Elena, Cañar, Manabí, El Oro, Los Ríos y Guayas [15-19].

Son manifestaciones de la enfermedad que de acuerdo a su evolución se dividen en agudas y crónicas.

- Complicaciones agudas: Hipoglicemia, Cetoacidosis Diabética y Síndrome Hiperosmolar no Cetósico [20, 21].
- Complicaciones crónicas: Las más frecuentes, retinopatía, nefropatía, y neuropatía; en la presente describiremos la nefropatía y la neuropatía [22].

## **2.2. Nefropatía diabética**

La nefropatía diabética es una de las complicaciones renales que causa la DM, se define como la aparición en un paciente diabético de proteinuria persistente en ausencia de otras causas de enfermedad renal; la ND puede estar presente en un 20-25% de pacientes en el momento del diagnóstico de DM2 [14].

El riesgo de desarrollar insuficiencia renal se hace importante solo cuando en la orina se empieza a detectar albúmina de manera persistente, aun cuando esta no sea detectable con métodos químicos sino con métodos de inmunoensayo; por esto a dichas cantidades de albúmina se denomina microalbuminuria [14].

La nefropatía se clasifica de acuerdo al estadio clínico en que el paciente se encuentre en:

**Nefropatía Incipiente:** Presencia de microalbuminuria persistente en al menos dos muestras en un intervalo de 3 meses.

**Nefropatía Clínica:** Proteinuria detectable por métodos químicos de rutina. Por lo general se considera una etapa irreversible. Se puede subdividir en leve a moderada si existe solamente proteinuria y en severa si además existe disminución de la depuración de creatinina por debajo de 70ml/min.

**Insuficiencia Renal Crónica Avanzada:** Se habla de ésta cuando se encuentra un aclaramiento de creatinina por debajo de 25-30ml/min. En esta etapa empiezan a aparecer alteraciones como insuficiencia cardíaca, anemia y alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo.

**Falla Renal Terminal:** Ocurre cuando la depuración de creatinina se encuentra por debajo de 10ml/min y la creatinina sérica está por encima de 3.4 mg/dl [14].

El diagnóstico según la Asociación Latino Americana de Diabetes se basa en la medición de microalbuminuria, proteinuria y de la filtración glomerular [14].

Cuando la muestra es la Recolección parcial de la primera orina de la mañana se mide la Relación microalbuminuria/creatinuria en mg/g, teniendo los siguientes valores: No Nefropatía <30; Nefropatía Temprana (microalbuminuria): 30–300 y Nefropatía Clínica (proteinuria): >300 [1].

Cuando la muestra es la Recolección de orina en 24 horas se mide la Microalbuminuria en mg/24h analizando los siguientes valores; No Nefropatía <30; Nefropatía Temprana (microalbuminuria): 30–300 y Nefropatía Clínica (proteinuria): >300 [1].

Cuando la muestra es la Recolección de orina nocturna minutada se mide la Microalbuminuria en mcg/min analizando los siguientes valores; No Nefropatía <20; Nefropatía Temprana (microalbuminuria): 20–200 y Nefropatía Clínica (proteinuria): >200 [1].

## 2.3 Enfermedad renal crónica

Se define como la pérdida progresiva y generalmente irreversible de la tasa de filtración glomerular, que se traduce en un conjunto de síntomas y signos que se conocen como uremia. Existe una pérdida en el número y funcionamiento de las nefronas que tiene como consecuencia una insuficiencia renal terminal [23, 24].

“La diabetes es la causa más importante de ERC y afecta al 33% de los pacientes adultos con enfermedad renal. Por el contrario, el 20-40% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética en el curso de su enfermedad.” [25].

Se clasifica según el valor de la filtración glomerular en los siguientes estadios:

**Estadio I:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de  $\geq 90$ , lesión renal con FG normal o elevado.

**Estadio II:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de 60–89, lesión renal con descenso leve del FG.

**Estadio IIIa:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de 45–59, Descenso moderado del FG.

**Estadio IIIb:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de 30–44, Descenso moderado a intenso del FG.

**Estadio IV:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de 15–29, Descenso intenso del FG.

**Estadio V:** Filtrado glomerular (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) de  $< 15$ , Fallo renal.

La respuesta al daño sobre los túbulos, intersticio y glomérulo suele confluir en un hecho común que es la esclerosis difusa del parénquima renal. Una vez instaurado el daño, el riñón tiene un patrón de autodeterioro progresivo [25].

La hiperglicemia crónica sumada a otras anormalidades metabólicas asociadas es capaz de producir un aumento de la filtración glomerular por la vasodilatación de las arteriolas renales, la misma que es más intensa en la arteriola aferente por lo que la presión de filtrado aumenta (hipertensión glomerular) determinando un paso de macromoléculas (proteinuria) y cristaloides a través de la membrana basal glomerular, los que luego producirán un estímulo para la síntesis de matriz mesangial [25].

En la etapa terminal de esta enfermedad las manifestaciones clínicas que se presentan han hecho posible la construcción del síndrome urémico el cual se caracteriza por acumulación de productos azoados y algunas productos metabólicos dentro de los cuales está la PTH como neurotoxina, estudiada en la presente investigación, en la sangre al no poder ser excretados vía renal y se manifiesta con alteraciones en casi todos los aparatos y sistemas y se presenta cuando la VFG es menor a  $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  [25].

## **2.4 Hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal**

El estadio de insuficiencia renal donde empieza aparecer hiperparatiroidismo puede variar, los niveles plasmáticos pueden elevarse desde el estadio número 2 de la insuficiencia renal; sin embargo clínicamente puede expresarse desde que la TFG desciende por debajo de  $50\text{ ml}/\text{min}$ ; entre ellos las manifestaciones de neurotoxicidad pueden estar presentes en este contexto [25].

El hiperparatiroidismo secundario depende de la TFG; ante la disminución de esta reduce la depuración de la hormona, y su acumulación, además depende de la retención del fósforo sérico por atrofia renal, que activa la síntesis de PTH, dando como resultado final alteración del metabolismo fósforo cálcico sistémico [25].

En pacientes urémicos los factores que condicionan la aparición de hiperparatiroidismo secundario son la disminución de la masa renal funcionante y el descenso del filtrado glomerular, estas condiciones dan como resultado un descenso de la producción de calcitriol y la retención de fósforo respectivamente [25].

Los criterios bioquímicos de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica según la KDOQI son: elevación de la parathormona intacta (PTH<sub>i</sub>), aumento sérico del fósforo, disminución sérica del calcio y del calcitriol (dihidroxi-colecalciferol, vitamina D<sub>3</sub>); enmarcados dentro del síndrome de osteodistrofia renal, llamada también “síndrome del hueso hambriento” [26].

## 2.5. Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es una complicación crónica neurológica que involucra a los nervios periféricos en sus aspectos sensitivos y motores, con evidencia en las zonas más distales; el principal síntoma que obliga al paciente a recurrir a la atención médica es el dolor que modifica el estilo de vida de manera negativa; por dos razones: uno de ellos por la fisiopatología que se acompaña frecuentemente de parestesias dolorosas y quemantes y dolor lancinante sobre todo en pies, tobillos y pantorrillas de manera bilateral y simétrica; suele darse durante la noche y afectar al sueño; y por otro e lado en la dimensión psíquica [27]; produciendo frustración, ansiedad e inconformidad en el estado de ánimo [28].

Se ha consensuado «Presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, tras haber excluido otras causas» [29].

La historia natural varía; en algunos pacientes, el dolor puede mejorar después de meses o años, mientras que en otros persiste, empeora y se extiende. El mantenimiento de una hemoglobina glicosilada entre 6.5 y 7.5%, enlentece la progresión de la neuropatía [30].

Aproximadamente el 15% de pacientes diabéticos se ven afectados por este problema, el cual causa un fuerte impacto en su calidad de vida [31, 32]; la prevalencia se incrementa con los años de padecer la enfermedad [33].

En nuestro medio la prevalencia se calcula en un 69%; cifras que superan a los estudios de poblaciones como México [34], sin embargo, se pueden demostrar alteraciones electrofisiológicas en casi 100% de los diabéticos, aunque en muchos de estos pacientes la neuropatía es subclínica [35].

Generalmente es de causa vascular, que provoca lesión de los nervios sensitivos primarios por hipoxia neuronal y déficit de nutrientes. Los mecanismos son: hiperglucemia (metabolitos tóxicos/reactivos derivados del metabolismo elevado de la glucosa), microangiopatía e isquemia, anomalías de la señalización celular debidas a diacilglicerol y a la proteína quinasa C, desregulación del canal del sodio y desmielinación [36].

La glucemia puede mejorar o prevenir la neuropatía diabética al igual que la hemoglobina glucosilada [37].

El inicio suele ser bilateral en dedos y pies. La progresión es hacia la bilateralidad hacia pantorrillas y rodillas, en cuyo caso los pacientes pueden notar síntomas álgicos y/o parestesias de forma conjunta en manos y pies; es característico el déficit sensitivo en “calcetín” o “guante-calcetín” y la pérdida o disminución del reflejo aquileo (los síntomas y signos se enmarcan dentro del síndrome de moto-neurona inferior, hiporeflexia). Cuando existe un predominio de lesión de fibras cortas, las alteraciones más frecuentes son dolor y parestesias, junto con alteraciones tempranas del umbral térmico. En cambio, cuando el predominio es de las fibras largas, los síntomas más destacados son disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y de los umbrales dolorosos y vibratorios [29].

El dolor suele empeorar por la noche. Otros síntomas que podemos encontrar serían claudicación vascular, signos disautonómicos (coloración de la piel y temperatura anormal, sudoración), depresión y ansiedad, trastornos del sueño, etc [38].

En casos más avanzados puede haber, además, pérdida de los reflejos rotulianos y alteración de la vibración, de la posición de las articulaciones, sensación de dolor profundo en las piernas y pies y, ocasionalmente, en los antebrazos y manos. En las formas más dolorosas se presenta un aumento de la sensibilidad de la piel en la zona afectada que hace intolerable el roce de la ropa o las sábanas [38].

Como se ha mencionado la presentación habitual y más frecuente de la neuropatía diabética es en forma de polineuropatía, pero también se puede presentar en forma de mononeuropatía. En la mononeuropatía diabética se afectan de manera súbita uno o más nervios periféricos siendo su resolución espontánea en un periodo de 6 semanas por lo que el tratamiento es sintomático [39].

La exploración neurológica valorará la alteración del sistema motor, el somatosensorial y el sistema nervioso autónomo. El sistema motor se evaluará para detectar atrofiás musculares mediante estudio del tono muscular, la fuerza muscular y posibles alteraciones en los movimientos. La evaluación sensitiva debe identificar déficit en función de la distribución cutáneo-nerviosa a partir de los dermatomas cutáneos [40, 41].

El diagnóstico puede ser completado mediante estudios objetivos como velocidades de conducción de nervio, electromiogramas y diversos estudios de imágenes, incluyendo tomografía axial computarizada, mielograma y resonancia magnética nuclear. Sin embargo, la interpretación de los anteriores estudios no puede hacerse en ausencia de la historia y el examen clínico [42].

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa son técnicas para medir la velocidad de conducción nerviosa y la amplitud del potencial de acción en fibras largas. La microneurografía y los tests cuantitativos sensoriales (termotest, algómetro) evalúan la función de las fibras C y A $\delta$ . Los estudios autónomos serán especialmente útiles en la detección de dolor mediado por el sistema nervioso simpático [42].

### **2.5.1. Instrumento de Michigan para la detección de neuropatía periférica (MNSI).**

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) se utiliza para evaluar la neuropatía periférica simétrica distal en la diabetes. Incluye dos evaluaciones independientes: un cuestionario auto-administrado de 15 ítems y en el examen físico de las extremidades inferiores, que incluye la inspección y evaluación de la sensibilidad y los reflejos del tobillo vibratorios [43].

Tanto el cuestionario como el instrumento fueron desarrollados en la Universidad de Michigan y diseñado para su uso en Atención Primaria. El cuestionario con una respuesta positiva mayor o igual de 7 es compatible con el diagnóstico de síntomas de neuropatía diabética. El examen clínico de 8 puntos, que tiene en cuenta los siguientes aspectos: la inspección de los pies (deformidades, piel seca, callo, infección), la presencia o la ausencia de ulceración, reflejos aquileos y umbral de percepción de vibraciones en el primer dedo; la puntuación mayor de dos puntos es indicativo de diagnóstico de neuropatía diabética por signos [43].

La presencia o ausencia de dolor neuropático puede determinarse potencialmente utilizando la pregunta 2 ("¿tiene ardor o dolor en reposo en su piernas y pies?") y la 6 ("¿tiene dolor en la noche con el roce de las sábanas?"). La neuropatía dolorosa se define como la respuesta positiva a las preguntas 2 y 6 en presencia de un examen físico con puntuación mayor de dos puntos [44, 45].

La precisión de la puntuación MNSI hace que sea una prueba de detección útil para la neuropatía diabética en tomar una decisión con respecto a qué pacientes deben ser referidos a un neurólogo para estudios electrofisiológicos [46-50].

La reproducibilidad entre observadores de MNSI es de 88.75 %, mientras que la reproducibilidad para el mismo observador fue 95 y 94 %, la correlación entre las dos medidas tiene alto valor diagnóstico ( $P < 0.001$ ). La puntuación MNSI de dos puntos como punto de corte que parecía ser fiable para la detección ambulatoria de la sospecha. En conclusión MNSI utilizando el punto de corte de valores mayores de 2 puntos en examen físico puede ser considerada como una prueba de diagnóstico rápido, sencillo, reproducible y fiable para la detección rápida ambulatoria [51] (Anexo 2,3).

### **2.5.2 Tratamiento.**

Como consecuencia de la diversa fisiopatología de la neuropatía diabética, no se conoce un esquema claro para tratamiento; el dolor que se encuentra en los pacientes es muy inespecífico entre ellos y no responden de la misma manera en la instauración de un determinado tratamiento; esto puede ser debido a la diferencia genética de las vías del dolor.

El control de la hiperglucemia o el empleo de alguno de los medicamentos pueden ayudar a estabilizar la función nerviosa, hacer más lento y/o prevenir el rápido deterioro que se observa en sujetos no tratados. Está claro que una respuesta favorable es más probable en los pacientes en quienes se establece un diagnóstico temprano, se reduce eficazmente la glucosa sanguínea, se toman las medidas para evitar o disminuir traumatismos de los pies y se inicia tempranamente un tratamiento oportuno y eficaz de las infecciones de estos o de las ulceraciones, antes de que sean incontrolables [52].

En la actualidad las recomendaciones de tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa son fármacos de primera línea como: Antidepresivos tricíclicos (aminas secundarias), Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, Bloqueadores de los canales de calcio  $\alpha_2$ - $\delta$ , Parche de lidocaína 5%; de segunda línea: Opioides menores y mayores; de Tercera línea: Anticonvulsivantes, Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina y Capsaicina tópica 0.075% [53, 54].

## 2.6. Estado del arte relaciones y evidencias.

En esta parte del marco teórico se expondrá el rol de la paratohormona como la “toxina universal de la uremia”; cuya complicación más importante de sus elevados niveles es el desarrollo de la osteítis fibrosa quística. La hormona también juega un papel en los cambios electroencefalográficos observados en los pacientes urémicos, en la calcificación de órganos, alteraciones metabólicas (glucosa, lípidos), y en las anormalidades hematológicas de la uremia (anemia, sangrado) [55, 56].

La hormona paratiroidea inmunorreactiva (I- PTH) se compone de una mezcla de un polipéptido de cadena simple de 84 aminoácidos, y fragmentos hormonales más pequeñas; además posee una porción carboxi - y amino - terminal. Los requisitos estructurales para las acciones biológicas conocidas de la PTH residen en la porción amino – terminal, en tanto los fragmentos carboxi-terminal, biológicamente inactivos dependen del riñón para su eliminación, y por lo tanto se acumulan en la circulación en la insuficiencia renal crónica .Posiblemente los efectos biológicos de estos fragmentos carboxi - terminal puede contribuir a algunas de las alteraciones bioquímicas observadas en la uremia y potencialmente ejerzan sus efectos de neurotoxicidad [57].

### 2.6.1 Hiperparatiroidismo secundario, neurotoxicidad y neuropatía periférica

Se han realizado pocos estudios experimentales para buscar asociar el hiperparatiroidismo secundario a nefropatía renal crónica en estados de uremia y la neurotoxicidad; por lo tanto existe muy poca evidencia en la relación con la neurotoxicidad periférica.

En los pacientes con IRC, el EEG tiene características de anormalidad y hay niveles elevados de PTH en el plasma. La PTH parece tener un efecto directo sobre el cerebro, lo que resulta en un aumento de cerebro de  $Ca^{++}$ . Las alteraciones del EEG se ven afectadas por la diálisis. Por lo tanto, la PTH puede ser una de las principales toxinas urémicas, lo que demuestra evidencia de toxicidad del sistema nervioso central [58]; el efecto neurotóxico puede ser reversible con la paratiroidectomía y en la administración de la dihidroxivitamina D3 [59].

En cuanto a la neurotoxicidad periférica en los estudios experimentales realizados en animales con uremia (con aprobación de normas de bioética); los resultados muestran que el exceso de la hormona paratiroidea aumenta el calcio de los nervios periféricos y ralentiza la conducción eléctrica nerviosa periférica, en los mismos animales se realizó paratiroidectomía teniendo como resultados la disminución de los cambios en la conducción nerviosa en la uremia aguda, posteriormente se administró PTH para inducir hiperparatiroidismo para posteriormente proceder a la retirada de esta dosificación nuevamente revertiéndose las anomalías en la conducción nerviosa [60].

### **2.6.2 Mitocondrias y calcio intracelular en relación con conducción nerviosa periférica, dolor y neuropatía.**

En la fisiopatología molecular en las neuronas del ganglio de la raíz posterior en animales de experimentación se practicaron estudios del efecto de la hiperglicemia en la diabetes en las mitocondrias neuronales encontrándose: un aumento en la biogénesis de las mitocondrias en respuesta a la hiperglucemia; además esta, causa un exceso de la fisión mitocondrial, creando pequeñas y dañadas mitocondrias, involucrando en la patogénesis de la neuropatía diabética; el calcio intracelular proveniente de las mitocondrias [61].

Desde el punto de vista electrofisiológico iónico también se puede explicar el dolor neuropático; teniendo en cuenta que los impulsos de dolor provienen de descargas ectópicas originadas en un sistema neuropático periférico, tienen un papel importante los siguientes aspectos: primero se dan un exceso espontáneo de impulsos eléctricos al sistema nervioso central, causando una señal de dolor neuropático primitivo; entonces la actividad ectópica desarrolla y mantiene el proceso de sensibilización central. Todo esto amplifica las señales aferentes que se derivan de los eferentes residuales que van a inervar áreas cutáneas dañadas y en algunos sitios áreas de denervación, causando alodinia táctil. Los canales de sodio son el mayor responsable de electrogénesis, que es la base de la generación del potencial de acción y su propagación del dolor. El potencial de acción se inicia después de una despolarización tal que podría causar una modificación transitoria de la membrana, girando prevalentemente permeable al  $\text{Na}^+$  más de  $\text{K}^+$ , durante una fase de liberación. Los canales de calcio tienen también un papel importante en el funcionamiento de la célula. Aumento de calcio intracelular contribuye a los procesos de despolarización, a través de quinasas y determina la fosforilación de

proteínas de membrana que pueden hacer de gran alcance de la eficacia de los propios canales [62].

Precisamente los canales de calcio han demostrado ser blancos farmacológicos en el dolor neuropático por que los canales de Calcio activados por baja tensión de tipo T, Ca (2 +) canales (T-canales), especialmente Cav3.2 entre las tres isoformas (Cav3.1, Cav3.2 y Cav3.3), los T-canales Cav3.2 están funcionalmente modulados por sustancias extracelulares, tales como sulfuro de hidrógeno y ácido ascórbico, por moléculas de señalización intracelular que incluyen proteína quinasas, y por glicosilación. Cav3.2 canales T se expresan abundantemente en ambas terminaciones periféricas y centrales de las neuronas aferentes primarias, regulación de la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores excitatorios tales como la sustancia P y glutamato, respectivamente. La regulación positiva funcional de canales T Cav3.2 está implicado en la fisiopatología de dolor inflamatorio, neuropático y visceral [63].

El canal de calcio/calmodulina dependiente de la proteín-quinasa II (CaMKII) es considerada una de las proteínas de señalización intracelular clave para el desarrollo de la neuropatía; en el desarrollo de eventos complejos responsables del desarrollo de la neuropatía en la diabetes a largo plazo durante la maduración; la disminución de la actividad de CaMKII puede ser responsable de la generación de señales aberrantes, la hiperalgesia y el dolor neuropático [64].

### **2.6.3 Uremia, neurotoxicidad y neuropatía periférica.**

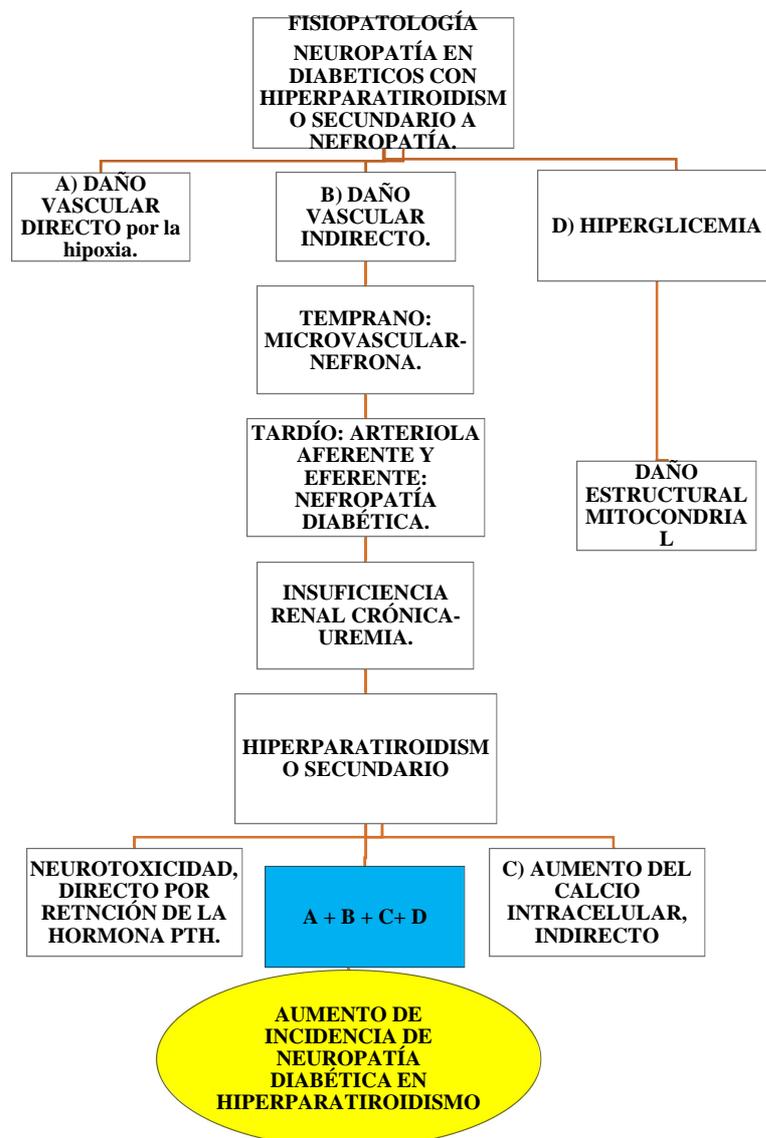
La polineuropatía urémica es probablemente la complicación más común de insuficiencia renal crónica. Alrededor del 70 % de los pacientes de diálisis tienen regularmente polineuropatía urémica, en el 30 % la neuropatía es moderada o grave. Durante la hemodiálisis a largo plazo, los síntomas de la polineuropatía estabilizan, pero mejoran sólo en relativamente pocos pacientes. La recuperación completa, que se producen durante un período de 6 a 12 meses, por lo general sigue el trasplante renal con éxito [65, 66].

### CAPITULO III

#### 3. Hipótesis y objetivos.

##### 3.1 Hipótesis

Los pacientes con nefropatía diabética que tienen hiperparatiroidismo secundario, tienen mayor prevalencia de neuropatía diabética comparados con los pacientes con nefropatía diabética sin hiperparatiroidismo secundario.



**Gráfico N°1:** Fundamento de la hipótesis en base del sustento teórico de la investigación. (Elaborado por: Autores de la presente).

### **3.2 Objetivos de la investigación:**

#### **3.2.1. Objetivo General:**

Determinar la prevalencia de neuropatía diabética en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a nefropatía diabética, los mismos que asisten al servicio de nefrología, de consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, Ecuador; en los periodos ya mencionados.

#### **3.2.2. Específicos:**

- Realizar una caracterización de los sujetos de estudio con variables descriptivas como: edad, peso, talla, tiempo desde diagnóstico de diabetes y presencia de hipertensión (Anexo 1).
- Identificar neuropatía diabética a todos los pacientes estudiados con el instrumento de Michigan, método ya validado [46-51].
- Analizar las diferencias estadísticas entre los grupos de estudio de pacientes nefrópatas diabéticos con y sin hiperparatiroidismo.

## CAPITULO IV

### 4. Metodología

**4.1. Tipo y diseño general del estudio:** Estudio Observacional, analítico de casos y controles.

**4.2. Universo:** pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética que asisten al servicio de nefrología en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, Ecuador.

**4.3 Muestra:** de tipo probabilística, es decir todos aquellos pacientes con nefropatía diabética que son atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca, tienen una equiprobabilidad de pertenecer al estudio.

#### Tamaño de la muestra:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

#### Descripción:

**n** = tamaño de la muestra requerido.

**t** = nivel de fiabilidad de 95 (valor estándar de 1,96).

**p** = prevalencia estimada del hipeparatiroidismo secundario en el grupo de pacientes con diabetes e insuficiencia renal; según el estado del arte: 0,08.

**1**= Constante.

**m** = margen de error de 5 (valor estándar de 0,05)

$$1.96 * 1.96 (0.08)(1-0.08) / (0.05 * 0.05).$$

**N**=58 en cada grupo (sumado a su inmediato superior 60 en cada grupo= constituyen 120 pacientes incluidos en el estudio).

Debido a que no es un estudio experimental y el fenómeno hiperparatiroidismo es intrínseco a cada paciente no se debe aleatorizar la muestra.

#### 4.4. Caracterización de los grupos de estudio.

##### Criterios de inclusión:

**Grupo 1 (GC):** pacientes con nefropatía diabética sin hiperparatiroidismo (con valores de paratohormona sérica menor a 60 pg/ml), mayores a 18 años y menores a 95 años.

**Grupo 2 (GH):** pacientes con nefropatía diabética con hiperparatiroidismo (con valores de paratohormona sérica mayor o igual a 60 pg/ml), mayores a 18 años y menores a 95 años.

##### Factores de pareamiento y equiparamiento entre los grupos de estudio:

- Pacientes asisten al mismo servicio de consulta de nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga.
- Pacientes son atendidos por el mismo médico tratante, Dr. Franklin Mora, jefe del servicio de nefrología del Hospital “José Carrasco Arteaga”.
- Pacientes son tratados con los mismos esquemas de tratamiento de nefropatía diabética.
- Pacientes considerados en el estudio tienen los mismos rangos de edad.
- Se les aplicará las mismas herramientas para el estudio de todos los pacientes considerados
- Pacientes que cumplen criterios bioquímicos de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica propuestos por KDOQI (aumento de PTHi, hiperfosfatemia, hipocalcemia, disminución del calcitriol) para pertenecer a los casos.

##### Criterios de exclusión:

- En quienes se nieguen a ingresar en el estudio, no firmen el consentimiento informado (Anexo 4).
- Pacientes con amputaciones en extremidades.

- Pacientes, quienes tomen anticonvulsivantes.
- Quienes no completen todos los campos en el registro clínico.
- Aquellos pacientes con neuropatía de origen central o de otra causa ya definida diferente a su proceso metabólico relacionado con diabetes.
- Pacientes con diabetes con hiperparatiroidismo por causas diferentes a la ERC tales como: hiperparatiroidismo primario (adenoma, carcinoma e hiperplasia de paratiroides; tumor multiendócrino MEN I y II), otros hiperparatiroidismos secundarios (medicamentoso, hipermangnesemia, déficit de receptores de PTH).
- Pacientes con alteraciones de estado de conciencia (senectud, enfermedades cerebrovasculares, encefalopatía urémica o hepática, otras enfermedades del SNC)

#### **4.5. Instrumentos.**

Los instrumentos que se emplearon fueron dos: en el momento de la recolección de datos y durante el procesamiento de información; en el primer momento se empleó pruebas de laboratorio de dosificación sérica de la hormona paratiroidea intacta (PTH<sub>i</sub>); así se categorizó en dos grupos: pacientes que posean hiperparatiroidismo secundario y los que no tienen hiperparatiroidismo; finalmente en todos ellos se aplicó el instrumento de Michigan (Anexo 2 y 3) para identificar neuropatía diabética, el mismo que esta previamente validado por varios estudios en distintas poblaciones; de esta manera se elaboró un estudio de casos y controles para describir la relación del hiperparatiroidismo como factor de riesgo y de asociación en la presencia y desarrollo de neuropatía diabética.

#### **4.6. Financiamiento**

El estudio fue financiado por los autores.

## 4.7. Análisis estadístico

### Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

En cada grupo se obtuvo la prevalencia de la neuropatía con razón de prevalencia; análisis de tasas de exposición, diferencia de proporciones, chi cuadrado de Matel-Haeszel, odds Ratio; entre otros con intervalo de confianza 95% y significancia estadística de Mantel Haenzel. Se empleó instrumentos en el procesamiento de la información tales como: el software SPSS versión 21.0 para PC.

Los métodos que se emplearon para el análisis de datos consistieron en la elaboración de una base de datos con las características de los sujetos a investigar y de los hallazgos de hiperparatiroidismo y neuropatía diabética; también se realizó un análisis estadístico según edades, sexo, IMC, tiempo de evolución de diabetes; etc; y aplicación de tasas de prevalencia, finalmente se realizó un estudio analítico de prevalencia con la construcción de una tabla de contingencia y el cálculo de Chi cuadrado y odds ratio para buscar correlación entre la presencia de hiperparatiroidismo y el hallazgo de neuropatía diabética.

## CAPÍTULO V

### 5. Resultados

Los potenciales participantes al estudio fueron 132 pacientes, en 12 pacientes no se llegó a tener todos los datos para el análisis por lo que fueron excluidos, quedando finalmente 120 pacientes para el análisis, 60 en cada grupo. Los datos que describen a la muestra estudiada están en la tabla 1. La edad y el tiempo de evolución de la diabetes fueron diferente entre los grupos. El peso, la talla, el índice de masa corporal, el tiempo de diagnóstico de hipertensión arterial no fue diferente entre los grupos (Tabla 1).

**Tabla N°1:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según variables descriptivas, Cuenca- Ecuador, 2015

Variable	Grupo 1* N=60	Grupo 2* N=60	Valor P
Edad (años)	67 ±11.0	72 ±11	0.009**
Talla (cm)	159 ±9.8	157 ±9.7	0.201
Peso (kg)	70.3 ± 11.7	70.6± 11.8	0.887
IMC*** (Kg/m <sup>2</sup> )	27.7 ± 4.2	28.7 ± 5	0.220
Tiempo de HTA*** (años)	9.5 ± 8	10.5 ± 9.5	0.498
Tiempo de DM2*** (años)	14.1 ± 8.7	18.9 ± 11.0	0.010**

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

\*\* Presencia de diferencia significativa entre los grupos.

\*\*\*DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. HTA: hipertensión arterial, IMC: Índice de masa corporal

Realizado por: autores.

Empleando la tabla de contingencia de 2x2 en búsqueda de fuerza de asociación entre la edad y la presencia de hiperparatiroidismo, no evidenciamos asociación en ningún grupo de edad, dividido por décadas. En el primer grupo OR=0.186, (IC 95%: 0.021 - 1.65), (P=0.13), en el segundo grupo OR= 0.56 (IC 95%: 0.19 - 1.64) (P= 0.29), tercer grupo OR= 0.66, (IC 95%: 0.29-1.47) (P = 0.31), en el cuarto grupo OR: 2.10 (IC 95%: 0.98-4.53) (P =0.056), en el quinto grupo OR=1.12 (IC 95% 0.42 a 2.89) (P=0.8102); el último grupo OR=5.17 (IC 95% 0.24-110.0) (P = 0.2922).

**Tabla N°2:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según edad (años), Cuenca- Ecuador, 2015.

<b>Edad (Años)</b>	<b>Grupo 1*</b> <b>N=60</b>	<b>Grupo 2*</b> <b>N=60</b>	<b>Valor de P</b>
<b>40-49</b>	5 (8.3%)	1 (1.7%)	0.009**
<b>50-59</b>	10 (16.7%)	6 (10%)	
<b>60-69</b>	19 (31.7%)	14 (23.3%)	
<b>70-79</b>	16 (26.7%)	26 (43.3%)	
<b>80-89</b>	10 (47.6%)	11 (18.3%)	
<b>90-99</b>	0	2 (3.3%)	

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

\*\* Presencia de diferencia significativa entre los grupos.

Realizado por: autores

Se dividió a los grupos de estudio según el tiempo desde que fue diagnosticado la DM2 hasta el momento de la evaluación en 5 poblaciones: de la misma manera no se evidenció asociación significativamente estadística en determinado tiempo de evolución de DM2 con el hiperparatiroidismo; en el primer grupo de años OR= 0.47 (IC 95%: 0.19-1.12, P =0.09), en el segundo grupo de años OR: 1.0 (IC 95%: 0.48-2.07, P=1.0), en el tercer grupo de años OR= 0.72, (IC 95%: 0.29-1.81, P = 0.4876), en el cuarto grupo OR= 3.14, (IC 95%: 0.94- 10.51, P =0.063), y en el último grupo de años de DM2, OR= 9.62, (IC 95%: 0.51- 183.1, P =0.1315).

**Tabla N° 3:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (años), Cuenca- Ecuador, 2015.

<b>Tiempo de diagnóstico de DM2*** (años)</b>	<b>Grupo 1*</b>	<b>Grupo 2*</b>	<b>Valor de P</b>
	<b>N= 60 (%)</b>	<b>N= 60 (%)</b>	
<b>0-10</b>	18 (30%)	10 (16.7%)	
<b>10-20</b>	25 (41.7%)	25 (41.7%)	
<b>20-30</b>	13 (21.7%)	10 (16.7%)	0.010**
<b>30-40</b>	4 (6.7%)	11 (18.3%)	
<b>40-50</b>	0	4 (6.7%)	

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

\*\* Presencia de diferencia significativa entre los grupos.

\*\*\*DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2.

Realizado por: Autores

En las medidas antropométricas no existen diferencia entre los grupos se observa una alta tasa de sobrepeso en ambas poblaciones, mientras que la presencia de hipertensión arterial que es un evento inherente en la mayoría de insuficiencia renal por nefropatía diabética, está presente en más de un 90% en ambas poblaciones; en el sexo en ambos grupos los hombres fueron los más estudiados y presentaron las características de nefropatía diabética que les permitió ingresar al estudio.

**Tabla N°4:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética, diabéticos que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según variables descriptivas, Cuenca- Ecuador, 2015

Variables	Grupo		Valor P	
	Grupo 1*	Grupo 2*		
	N=60; (%)	N=60; (%)		
<b>Clasificación de peso</b>	<b>Infra-peso</b>	0	1 (1.7%)	0.081
	<b>Normal</b>	19 (31.7%)	8 (13.3%)	
	<b>Sobrepeso</b>	25 (41.7%)	29 (48.3%)	
	<b>Obesidad</b>	16 (26.7%)	22 (36.7%)	
<b>Presencia de Hipertensión</b>	55 (91.7%)	56 (93.3%)	0.729	
<b>Sexo Masculino</b>	35(58.3%)	33(55.0%)	0.713	

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)  
Realizado por: autores

En la tabla que resume características de la neuropatía diabética, hiperparatiroidismo e insuficiencia renal; destacan que los valores de urea y de tasa de filtrado glomerular son las variables que más diferencian las poblaciones; relacionando el hiperparatiroidismo y la uremia.

En cuanto al punto de cohorte del test para síntomas neuropáticos no existe diferencia significativa; dando valores menores de siete, que significa inexistencia de síntomas y que no existe dolor sugestivo de neuropatía diabética; pero en el momento de el examen físico que es el diagnóstico de neuropatía vemos que los puntos de cohorte entre el diagnóstico tiene una brecha de dos puntos siendo para el grupo sin hiperparatiroidismo de 2 puntos y el de hiperparatiroidismo de 4 puntos.

**Tabla N° 5:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según parámetros de observación de hiperparatiroidismo, neuropatía diabética e insuficiencia renal crónica, Cuenca- Ecuador, 2015.

Variable	Grupo 1 N = 60 ±DS	Grupo 2 N = 60 ±DS	P
PTH (pg/ml)	38.0 ±15.3	119.1± 84.3	<0.001**
Puntuación Test de Michigan (puntos 0-13)	5± 2.65	6± 2.5	0.075
Puntuación del examen físico de Michigan (0-10 puntos)	2± 1. 92	4± 1.91	<0.001**
TFG***(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	53.8 ± 25.1	35.3 ±18.4	<0.001**
Urea (mg/dL)	52.6 ± 20.5	79.2 ±40.4	<0.001**
Creatinina (mg/dl)	1.52 ±1.04	2.29 ±1.44	0.001

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

\*\*Diferencia significativa

\*\*\*TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Realizado por: autores

En una tabla que resume las características del estudio de la neuropatía diabética en ambas poblaciones; se destaca la diferencia significativa en la presencia de neuropatía diagnosticada por signos; infiriendo una fuerte relación entre las variables presencia de hiperparatiroidismo y neuropatía; sin embargo en la sintomatología la neuropatía en ambas poblaciones es asintomática; sin embargo el consumo de pregabalina es mayor en pacientes con hiperparatiroidismo, en conclusión se puede deducir que esta última sea la causa de enmascarar una neuropatía sintomática dolorosa en la población de hiperparatiroidismo; en este aspecto se elaboró tabla de contingencia, se evidenció una fuerza de asociación significativamente estadística de 9 veces más el uso de pregabalina en HPTH que en el grupo control; (OR= 9.6250, IC del 95%: 3.3795 a 27.4121, puntuación z: 4.240, valor de P = <0.0001)

En el análisis de datos significativos entre las variables de presencia de neuropatías por signos y la presencia de hiperparatiroidismo hallamos un valor de Odds Ratio de 8.04 (IC del 95%: 3.41 a 18.92; p= <0.0001).

**Tabla N° 6:** Distribución de 120 pacientes con nefropatía diabética que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según parámetros de neuropatía diabética, Cuenca-Ecuador, 2015

<b>Variab</b> les	<b>Grupo 1*</b> N=60 (%)	<b>Grupo 2*</b> N=60 (%)	<b>Valor de P</b>
<b>Presencia de neuropatía por síntomas.</b>	17 (28.3%)	22 (36.6%)	0.330
<b>Presencia de neuropatía sintomática dolorosa.</b>	13 (21.7)	19 (31.7)	0.215
<b>Consumo de pregabalina.</b>	5 (8.3%)	28 (46.7%)	<0.001**
<b>Diagnóstico de neuropatía por signos.</b>	23 (38.3%)	50 (83.3%)	<0.001**

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

\*\*Diferencia significativa

Realizado por: autores

Razón de prevalencia del consumo de pregabalina IC 95% del 1.3% al 15.3%.

Razón de prevalencia del diagnóstico de neuropatía por signos IC 95% 26.0% al 50.6%.

**Tabla N° 5:** Distribución de 120 pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según estadios de enfermedad renal crónica, Cuenca- Ecuador, 2015.

Variables		Grupo 1*	Grupo 2*	Valor de P
		N=60 (%)	N=60 (%)	
<b>Estadio de ERC** (1-5)</b>	<b>1</b>	6 (10.0%)	0	<0.001***
	<b>2</b>	16 (26.7%)	7 (11.7%)	
	<b>3</b>	31 (51.7%)	28 (46.7%)	
	<b>4</b>	5 (8.3%)	16 (26.7%)	
	<b>5</b>	2 (3.3%)	9 (15.0%)	

\*Grupo 1: Pacientes sin hiperparatiroidismo (GC); Grupo 2: Pacientes con hiperparatiroidismo (GH)

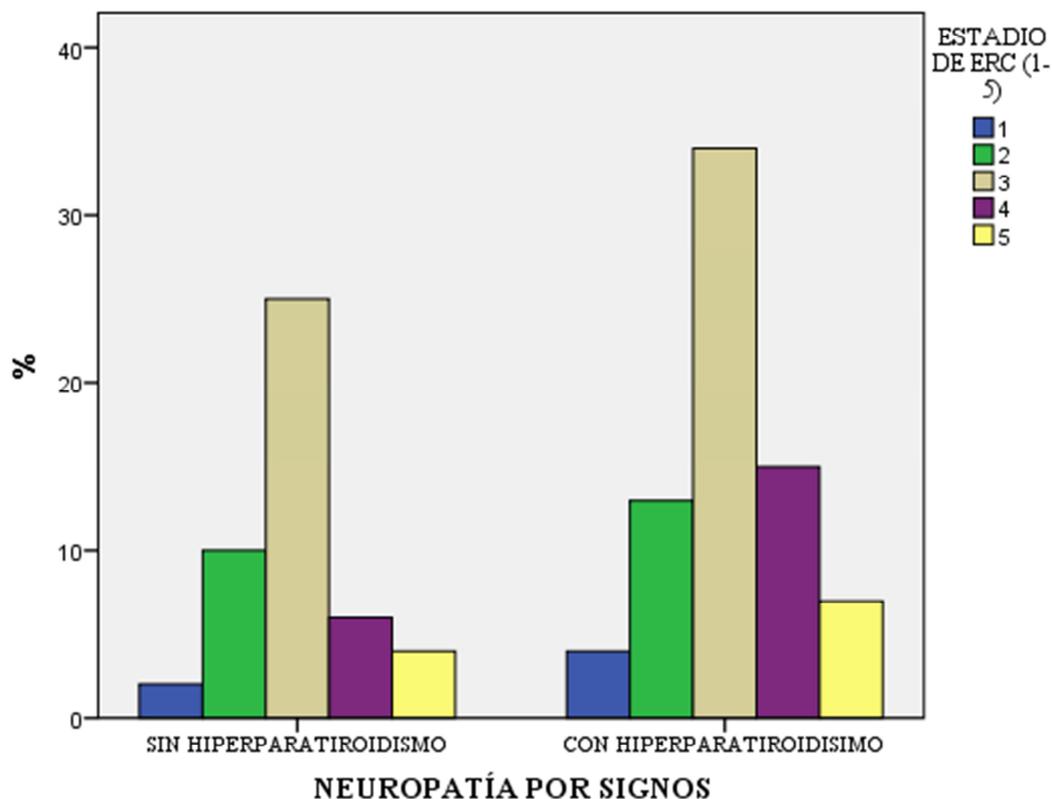
\*\*ERC: Enfermedad renal crónica

\*\*\*Diferencia significativa

Realizado por: autores

En la tabla que resume la presencia de los distintos grados de insuficiencia renal (calculados según la tasa de filtrado glomerular); en ambos grupos el estadio mayoritariamente presente es el tercero; por lo tanto el hiperparatiroidismo se presenta desde estadios tempranos como grado 2; y a partir de este se presenta neuropatía diabética; teniendo su más alto pico el estadio 4.

**Gráfico N°2: Distribución de 120 pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos que asisten a la consulta de nefrología, del HJCA, según estadios de enfermedad renal crónica y presencia de neuropatía, Cuenca- Ecuador, 2015.**



En el siguiente análisis se elaboró una tabla de contingencia de 2x2 para cada estadio de la ERC para relacionarlo con la presencia de hiperparatiroidismo, se obtuvo los siguientes resultados: en el ERC 1 (OR=14.4312, IC del 95%: 0.79 a 262.2, P = 0.0712), en la ERC 2 (OR=0.0693, IC del 95%: 0.0038 a 1.26, P = 0.0712), en la ERC3 (OR= 0.8185, IC del 95%: 0.3998 a 1.6761, P = 0.5840), ERC 4 (OR= 4, IC del 95%: 1.3589 a 11.7742, P = 0.0118), ERC 5 (OR= 5, IC del 95%: 1.0565 a 24.7894, P = 0.0425).

## CAPÍTULO VI

### 6. Discusión

El resultado principal del estudio (tabla 6) demuestra que el grupo de pacientes con hiperparatiroidismo tiene una mayor prevalencia de Neuropatía, demostrada por el Test de Michigan mediante los signos (diferencia estadística). Los síntomas no difirieron entre los grupos. En la observación de los parámetros descriptivos, se aprecia que las variables que establecen diferencia significativa entre los grupos (GC y GH) son: la edad y el tiempo de diabetes; siendo la población más de edad mayor la que sufren hiperparatiroidismo, se explica esta diferencia en el hecho de que la historia natural de la insuficiencia renal crónica depende de los años de nefropatía para la acumulación de mayores niveles de toxinas y la paratohormona (neurotoxina) no es la excepción; en tanto la diferencia significativa en los años de diabetes quizás pueda deberse al tiempo de evolución de nefropatía diabética también está relacionada con los niveles plasmáticos de parathormona, siendo esta última considerada como marcadora de daño y evolución de insuficiencia renal. Los únicos estadios de la ERC que poseen asociación estadísticamente válida son de la ERC 4 y ERC 5 donde existe una asociación de presentarse en 4 veces y 5 veces más en hiperparatiroidismo que en ausencia de ERC.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), La Diabetes Mellitus tipo 2 a nivel mundial, ha duplicado el número de casos, de 110 millones en 1994, a 221 millones de pacientes en 2010; y, se espera un aumento del 65% en 20 años. Esto hace que las complicaciones crónicas de la DM2 sea un problema de salud pública con tendencia al aumento.

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía periférica en el mundo. La prevalencia varía entre 50 al 75%, de tal forma que se estima que de cada 100 pacientes con diabetes: 25 refieren síntomas de neuropatía, en 50 se demuestra afección neuropática en el examen físico y casi en 90 hay señales de afectación neuropática en las pruebas neurofisiológicas [6]. Autores como Babes et al. estudiaron 12.982 diabéticos y demostraron que la neuropatía periférica es la complicación más frecuente y que se desarrolla dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de DM [9]; en la población de nefrópatas diabéticos con distintos grados de insuficiencia renal crónica estudiados, se

identificó claramente que la mayor prevalencia de un 83% están en pacientes con hiperparatiroidismo, mientras en ausencia de esta alteración la prevalencia es dos veces menor (38%).

Si estudiamos el sexo, en esta investigación, la prevalencia de neuropatía periférica en ambas poblaciones no existe diferencia notorias, sin embargo los hombres fueron los más afectados con porcentajes de 58.3% en ausencia de hiperparatiroidismo y 55% con hiperparatiroidismo, este evento no es distinto con otros estudios de mayor población en quienes proponen mayor prevalencia en hombres [9].

Tanto la obesidad y la neuropatía diabética tienen componentes de insulino-resistencia que involucran sus fisiopatologías de la misma manera forman parte de las complicaciones micro y macrovasculares, el daño endotelial puede explicar la vinculación entre ellas [24]. La hipoalgesia térmica y alodinia son condiciones relacionadas con el síndrome metabólico, lo que está bien documentado. En el presente estudio estados de sobrepeso fueron los que mayor prevalencia tuvieron en ambas poblaciones de nefrópatas diabéticos (41.7% en los que no tienen hiperparatiroidismo y 48.3% de los que posees hiperparatiroidismo).

A pesar de que no se dispone de una fuerte evidencia de la relación molecular y bioquímica entre el hiperparatiroidismo y la neuropatía diabética, en este estudio en nefrópatas diabéticos de diversos grados de insuficiencia renal, se observó una alta prevalencia de neuropatía en pacientes con hiperparatiroidismo (83.3%), mientras que en los que no se presentaban hiperparatiroidismo la cifra fue de 38.3%; este hecho otorga diferencia estadística entre ambos grupos ( $p < 0.010$ ) y una fuerza de asociación de 8 veces más aumentar la posibilidad de presentarse neuropatía diabética en pacientes con hiperparatiroidismo, que en ausencia de niveles altos de PTH; por lo tanto se puede decir que la presencia de hiperparatiroidismo incrementa la expresión de signos evidenciables a través del instrumento de Screening de Michigan; se infiere que la hipótesis en cuestión es válida y la asociación es alta entre las variables del hiperparatiroidismo en nefropatía diabética y la presencia de neuropatía diabética.

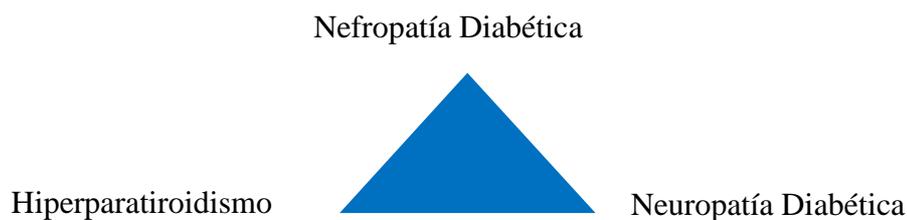
Aunque no existan estudios grandes de prevalencia de neuropatía diabética en poblaciones exclusivamente de nefrópatas renales, la prevalencia en poblaciones

generales puede variar entre el 50 al 69% [34, 35] sin embargo no se ha demostrado que la nefropatía predisponga a neuropatía diabética; por otro lado estudios en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica demuestran que existe neurotoxicidad que varía de entre 30 al 70% dependiendo el grado de insuficiencia renal, encontrándose presente desde el estadio 2 y en su máxima expresión en el estadio 4, en ausencia de diálisis; en este sentido la neurotoxicidad no es atribuible a la fisiopatología de la DM, sino al efecto de las neurotoxinas dentro de las cuáles esta la parathormona y la urea; estudios en animales de experimentación realizados cinco décadas atrás han involucrado el rol de calcio intracelular, y la alteración de los procesos calcio-calmodulina y más precisamente del calcio mitocondrial como procesos secundarios al hiperparatiroidismo y que también son comunes en estados de hiperglicemia [61-66], todos teniendo común el calcio intracelular acumulado en nervios periféricos; por lo tanto este evento molecular podría relacionarse con pacientes nefrópatas diabéticos con hiperparatiroidismo para la expresión de neuropatía, y así sustentar el hecho de que en el presente estudio la fuerza de asociación de hiperparatiroidismo y neuropatía diabética es alta desde el punto de vista molecular y bioquímico.

En los puntos críticos que mencionar, es la falta de evidencia molecular acerca del rol del hiperparatiroidismo en la neuropatía diabética, aún no estudiado; quizás un hecho a destacar es que clínicamente en la sintomatología no existe diferencia significativa entre los grupos de nefrópatas diabéticos sin embargo el consumo de pregabalina tiene mayor prevalencia en el grupo de hiperparatiroidismo este hecho podría ocultar sintomatología positiva de neuropatía diabética; en términos generales el punto de cohorte que aumenta la asociación del hiperparatiroidismo y la neuropatía es el Estadio 4 y 5 de la insuficiencia renal; por lo tanto se podría realizar estudios que involucren a este grado IR.

El instrumento de Michigan es un elemento validado por varios estudios en diferentes poblaciones, tales como anglosajones, latinoamericanos, asiáticos y europeos y con una amplia reproductibilidad entre observadores y dentro de la evaluación del mismo observador, este método empleado en la presente [46-51].

Las evidencias descritas en este estudio de casos y controles, exponen el rol del hiperparatiroidismo en la neuropatía diabética en poblaciones de nefrópatas diabéticos de diversos grados de insuficiencia renal crónica; por lo tanto en el manejo de neuropatía diabética, como complicación más frecuente de la DM2, en nefrópatas diabéticos, dependería no solo del control adecuado de la glicemia, sino del control de los niveles de parathormona.



**Gráfico N°3:** Tríada que relaciona las tres condiciones donde el hiperparatiroidismo incrementa la posibilidad de neuropatía en pacientes nefrópatas diabéticos.

Actualmente no existe evidencia que fundamente totalmente el rol del hiperparatiroidismo en la presencia o la progresión de la neuropatía diabética en poblaciones de nefrópatas diabéticos; sobre todo en la explicación bioquímica y molecular de los procesos involucrados; la acumulación de calcio intracelular está presentes en hiperglicemia y también en el hiperparatiroidismo es este quizá el principal flanco farmacoterapéutico para el control de esta complicación; por lo tanto el hecho del adecuado a control de neuropatía diabética no sólo dependería del control de los niveles de glicemia en DM2 sino también del adecuado control de niveles de parathormona.

## Capítulo VII

### 7. Conclusiones y recomendaciones.

#### 7.1. Conclusiones:

1. La neuropatía diabética es más prevalente en poblaciones de nefrópatas diabéticos con hiperparatiroidismo que en poblaciones de nefrópatas diabéticos sin hiperparatiroidismo.
2. El hiperparatiroidismo es un fuerte factor de riesgo y de asociación para el desarrollo y la presencia de signos de neuropatía diabética detectados con el Instrumento de Michigan en poblaciones de nefrópatas diabéticos de diferentes grados de insuficiencia renal.
3. El uso de pregabalina es más frecuente en nefrópatas diabéticos con hiperparatiroidismo y puede enmascarar cuadros de neuropatía diabética sintomática dolorosa.
4. No existe asociación entre algún grupo de edad o algún grupo de años de evolución de DM2 y la prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes nefrópatas diabéticos.
5. El hiperparatiroidismo tiene una fuerte asociación con estadios 4 y 5 de la ERC.
6. El sexo masculino y el sobrepeso son las características descriptivas más frecuentemente presentes en ambos grupos de estudio.
7. Aún no se cuenta con evidencia de relación bioquímica y molecular entre hiperparatiroidismo secundario a ERC y la neuropatía diabética en estados de nefropatía diabética.

#### 7.2 Recomendaciones:

1. Realizar detección de neuropatía diabética en pacientes con nefropatía diabética a través del instrumento de Michigan como elemento válido de cribado.
2. El control de un paciente con neuropatía diabética y nefropatía diabética, depende del control de la glicemia y de los niveles séricos de PTH



3. Ante evidencia de hiperparatiroidismo secundario a ERC, se debe emplear el Instrumento de Michigan para detectar neuropatía diabética.
4. Protocolizar el manejo del hiperparatiroidismo como parte del manejo integral de la neuropatía diabética en pacientes nefrópatas diabéticos.



## Abreviaturas

**CaMKII:** Canal de calcio/calmodulina dependiente de la proteín-quinasa II

**DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**EEG:** Electroencefalograma

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**HJCA:** Hospital José Carrasco Arteaga

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Intervalo de Confianza

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**I-PTH:** Parathormona marcada con inmunofluorescencia

**GC:** Grupo control de nefrópatas diabéticos sin hiperparatiroidismo

**GH:** Grupo de casos de nefrópatas diabéticos con hiperparatiroidismo

**MNSI:** Instrumento de Michigan para la detección de neuropatía diabética

**ND:** Nefropatía Diabética

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** Odds Ratio

**PTH:** Parathormona

**PTHi:** Parathormona intacta

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**TFG:** Tasa de filtrado glomerular

## CAPÍTULO VIII:

### 8. Referencias Bibliográficas

1. Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am Journal Manager Care* 2008; 14(1): 15-23.
2. Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, et al., Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis, *Diabetes Care* 2013; 36(11): 698-705.
3. Khoharo HK, Halepoto AW, QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients, *Journal Pak Medical Association* 2012; 62(4): 31- 36.
4. Periyasamy R, Manivannan M, Narayanamurthy V. Correlation between two-point discrimination with other measures of sensory loss in diabetes mellitus patients. *Int Journal Diabetes Dev Ctries* 2008; 28(3):71-78.
5. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, Vaucher J, Tschopp O, Lacraz A, et al. Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease, *Diabetes Metab* 2005; 31(5): 54-62.
6. Lopes de Faria JB, Bittencourt ZZ, Ribeiro Alves MA, Prevalence of diabetic nephropathy in adult patients with chronic kidney failure. *Rev Association Medical Brazilian* 1995; 41(5): 5-15.
7. Tzamaloukas AH, Agaba EI. Neurological manifestations of uraemia and chronic dialysis, *Niger Journal Medical*, 2004; 13(2): 98-105.
8. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H, Diabetic neuropathy, *Endocrinol Metabolic Clinicals North America* 2013; 42(4): 87-105.
9. Dulipsingh L, Zailskas S, Goldsby T, McInnis T, Marotta A, Assessment of pain and treatment satisfaction in patients with painful diabetic peripheral neuropathy, *Conn Medical*, 2013. 77(9), 5-15.
10. Sánchez JD. Complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus: prevalencia de retinopatía y nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden a los

servicios de hospitalización del Hospital Luis Vernaza durante el período Febrero - Julio año 2010, Repositorio Digital Institucional de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, [fecha de acceso: 25/11/2013], URL disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/123456789/200>.

11. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. El comité de la sociedad japonesa de la diabetes para criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus. Reporte del Comité para la clasificación y criterios diagnósticos de la Diabetes Mellitus, (en línea), (Fecha de acceso 17 Dic 2013), 55(1). URL Disponible en: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/PIIS0168822701003655/abstract>.
12. Centro de prensa de la OMS. Diabetes (en línea). Nota descriptiva N°312. Estados Unidos; 2012. (en línea). (Fecha de acceso 17 de diciembre de 2013). URL Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
13. López G. Diabetes Mellitus: Clasificación, fisiopatología y diagnóstico. Revista Biomédica Chile 2009. (Fecha de acceso 23 de Diciembre de 2013). URL disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/medwave/puestadia/APS/4315>.
14. Aschner P. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la DM tipo 2 (en línea). ALAD: Colombia; 2007. (Fecha de acceso: 17 de diciembre de 2013). URL disponible en: <http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>
15. Diabetes (en línea). SANOFI: Quito, Ecuador; 2007. (Fecha de acceso 17 de diciembre de 2013). URL Disponible en: <http://www.sanofi.com.ec/l/ec/sp/layout.jsp?scat=EE0EEA37-6816-4C8F-9541-DDBA61BC537B>.
16. Trastornos Metabólicos [en línea]. MedlinePlus: Bethesda, MD - Estados Unidos; 2008. [fecha de acceso 23 de diciembre del 2013]. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/metabolicdisorders.html>
17. Síntomas de la Diabetes. (en línea). American Diabetes Association. Virginia, Estados Unidos. Octubre 2013. (Fecha de acceso: 23 de diciembre de 2013). URL Disponible en: <http://www.diabetes.org/espanol/todo-sobre-la-diabetes/sintomas-de-la-diabetes/>
18. Guía para la atención de las personas diabéticas tipo 2 (en línea). Binasss: Costa Rica, 2007. (fecha de acceso 23 de diciembre del 2013). URL disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/libros/diabeticas07.pdf>

19. La Hipoglucemia (en línea). NIDDK: Bethesda, MD - Estados Unidos; 2011. (fecha de acceso 23 de diciembre de 2013). URL disponible en: [http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/hypoglycemia/Hypoglycemia\\_SP\\_508.pd](http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/hypoglycemia/Hypoglycemia_SP_508.pd).
20. Figuerola D, Reynals E. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Hipoglucemia. En: Farreras P, Rozman C, ed. Medicina interna. 16º edición. Madrid: Mosby Doyma Libros S A, 1995: vol II: 1953-19545 1959-1964.
21. Villanueva V. Complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus.(en línea) Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. Agosto 2003. N° 130: Pág. 19-24. (fecha de acceso: 23 de diciembre de 2013) URL Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/revista/revista130/com\\_diabetes.htm](http://med.unne.edu.ar/revista/revista130/com_diabetes.htm)
22. Jiménez M. Diabetes mellitus [en línea]. San José, Costa Rica; 2008. [fecha de acceso 27 de diciembre del 2013]. URL disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022000000200005](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022000000200005)
23. Álvarez R. Retinopatía Diabética. Boletín de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile (en línea). 2006. (Fecha de acceso: 27 de Diciembre de 2013); No. 2 URL Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20062/retinopatia.pdf>
24. Torres C. Insuficiencia renal crónica. Revista médica Herediana 2003; 14(1):sn1-sn8. URL disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2003000100001](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2003000100001).
25. Duaine D. Murphree, Sarah M. Thelen. The journal of the American Board of Family Medicine [en línea]. Estados Unidos, 2010. [Fecha de acceso: 29 de diciembre de 2013]. URL disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=67267>
26. Enfermedad renal crónica. Libros virtuales Intramed. [en línea] [Fecha de acceso 29 de diciembre de 2013] URL disponible en: [http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1\\_23.pdf](http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_23.pdf)
27. Chyun DA, Melkus GD, Katten DM, Price WJ, Davey JA, Grey N, et al. The association of psychological factors, physical activity, neuropathy, and quality of life in type 2 diabetes. Biol Res Nurs 2006; 7(4): 88-120.

28. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 2006; 28 (3): 78-83.
29. Samper D, Monerris M, Homs M, Soler M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Revista Sociedad Española de Dolor* 2010; 17 (6):286-296.
30. El-Salem K, Ammari F, Khader Y, Dhaimat O. Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *Journal Clinical Neurophysiology* 2009; 26(1): 3-50.
31. Barret AM, Lucero MA, Le T, Robinson R, Dworkin R, Chappell A. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007; 8(2): 50-62.
32. Harati Y. Diabetes and the nervous system. Chronic complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 199; 25(1): 25-31.
33. Sumner C, Sheth S, Griffin J, Cornblath M, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance, The Johns Hopkins Hospital, Pathology Baltimore, January 14, 2003; 60 (1): 108-111.
34. Camacho-López J. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. *Rev Esp Med Quir* 2011; 16 (2): 1-14.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1996; 124(1): 5-90.
36. Boulton A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15(2): 14-45.
37. Nathan D. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucosa hipótesis explain?. *Ann Intern Med* 1996; 124(1): 86-90.
38. Leininger G. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9(1): 26-53.
39. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 32-89.

40. Bouhassira D, Attal N. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108(1): 57-75.
41. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle T. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(1): 11-20.
42. Feldman E, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(1): 4-9.
43. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medical Journal* 2012; 29(7): 44-69.
44. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Neurologic Neurosurgery* 2006; 108 (5): 81-145.
45. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(1): 1281–1289.
46. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Neurology Neurosurgery* 2005; 108(5): 81-145.
47. Wu EO. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9): 42-67.
48. Ugoya SO. Clinically diagnosed diabetic neuropathy: frequency, types and severity. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(11): 6-43.
49. Telli O, Cavlak U. Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2006; 20(5): 16-45.
50. Martin CL. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 4-25.

51. Lunetta M, Le Moli R, Grasso G, Sangiorgio L; A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(3): 72 – 95.
52. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain*. *Mayo Clin Proc*, 2006; 81(4): 12-25.
53. Dworkin R. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(1): 37-51.
54. O'Connor A, Dworkin R. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2007; 122(10):22-32.
55. Klahr S, Slatopolsky E. Toxicity of parathyroid hormone in uremia. *Annu Rev Med* 1986; 37(1): 71-8.
56. Akmal M, Massry SG. Role of parathyroid hormone in the decreased motor nerve conduction velocity of chronic renal failure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195(2): 2-7.
57. Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 1980; 239 (1): 1-12.
58. Cooper J, Lazarowitz V, Allen I, Arieff S. Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1978; 61(6): 1448–1455.
59. Goldstein D, Feinstein E, Chui L, Pattabhiraman R, Massry S. The Relationship between the Abnormalities in Electroencephalogram and Blood Levels of Parathyroid Hormone in Dialysis Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1980; 51(1): 130-134.
60. Goldstein DA, Chui LA, Massry SG. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest* 1978; 62(1): 88-93.
61. Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia* 2010; 53(1): 9-160.
62. Aurilio C, Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Barbarisi M. Ionic channels and neuropathic pain: physiopathology and applications. *J Cell Physiol* 2008; 215(1): 8-14.



63. Sekiguchi F, Kawabata A; T-type calcium channels: functional regulation and implication in pain signaling. *J Pharmacol Sci* 2013; 122(4): 44-50.
64. Ferhatovic L, Jelcic Kadic A, Boric M, Puljak L. Changes of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II expression in dorsal root ganglia during maturation in long-term diabetes. *Histol Histopathol* 2013; 50(1): 123-132.
65. El Aklouk I, Basić Kes V, Basić-Jukić N, Brunetta B, Kes P. [Uremic polyneuropathy]. *Acta Med Croatica* 2004; 58(1): 59-61.
66. Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci.* 1980; 7(2): 89-96.

## CAPÍTULO IX

### Anexos:

#### Anexo N°1: Operacionalización de las variables

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADOR	ESCALA
<b>VARIABLES DESCRIPTIVAS.</b>				
<b>EDAD</b>	Tiempo de existencia humana en años desde el nacimiento.	Cada 12 meses de vida representan un año cumplido.	Años cumplidos declarados por el paciente.	Continúa, Numérica.
<b>SEXO</b>	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Diferencias en el aparato reproductor (características sexuales primarias) Y otras características sexuales secundarias.	Características genotípicas expresadas físicamente: Mujer, Hombre	Dicotómica: Hombres y mujeres.
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>	Medida de referencia para determinar el grado de peso de una persona.	Índice que relaciona el peso y la talla del individuo.	Cociente entre el peso (en kg) y la estatura al cuadrado m <sup>2</sup> .	Categoría; Cuatro categorías de primer orden, según OMS (OMS, 2008): <b>Infrapeso:</b> < 18,5. <b>Normal:</b> 18,5 y 24,9. <b>Sobrepeso:</b> 25 y 29,9. <b>Obesidad:</b> > 30.
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE DIABETES</b>	Tiempo transcurrido de las fases por las que pasa la diabetes, desde su gestación hasta su	Periodo de tiempo	Años transcurridos desde el diagnóstico de la Diabetes hasta el momento de la	Continua, numérica.

	desenlace.		entrevista del estudio.	
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	Aumento anormal y permanente de la presión en las arterias por encima de los valores habituales: 70-80 mm/hg para la diástole y 120-130 mm/hg para la sístole.		Evidencia de presiones mayores 70-80 mm/hg para la diástole y 120-130 mm/hg para la sístole; medidas con el tensiómetro.	Presencia de Hiperparatiroidismo No Hiperparatiroidismo
<b>TIEMPO DE EVOLUCION DE HTA</b>	Tiempo transcurrido de las fases por las que pasa la HTA, desde su gestación hasta su desenlace.	Periodo de tiempo	Años transcurridos desde el diagnóstico de la HTA hasta el momento de la entrevista del estudio.	Numérica, continúa.
<b>FUNCION RENAL</b>	Escala que determina el funcionamiento del riñón	Medida numérica a través de la fórmula de clearance de creatinina	ml/min/1.77m <sup>2</sup>	Numérica continua
<b>TIPO DE MEDICAMENTO RELACIONADO A LA NEUROPATÍA</b>	Medicamento para aliviar síntomas de neuropatía diabética	Nombre del Medicamento	Medicamento que refiere el paciente	Dicotómica: Si consumo de Pregabalina No Consumo de pregabalina
<b>VARIABLE DEPENDIENTE.</b>				
<b>NEUROPATÍA DIABÉTICA</b>	Afección en la conducción nerviosa periférica con manifestaciones	Síntomas neuropáticos: Dolor urente, alodinia, hiperestesia,	Se evaluara a través del instrumento de Michigan, versión en	Categorías: <b>Sin</b> síntomas neuropaticos (cuestionario ≤6 ) <b>Con</b> síntomas

	sensitivas, motoras y autonómicas causadas por la fisiopatología diabética.	disestesia, astenia muscular; etc. Examen físico de las extremidades inferiores, que incluye la inspección y evaluación de la sensibilidad y los reflejos del tobillo vibratorios.	español que consta: el cuestionario de 15 ítems con respuestas dicotómicas y el examen físico que consta de 5 ítems cuyas respuestas son nominales.	<b>neuropáticosneuropatía:</b> (cuestionario $\geq 7$ ) <b>Neuropatía dolorosa</b> (cuestionario $\geq 7$ y preguntas 2 y 6 positivas en el cuestionario) No neuropatía (examen físico $\leq 2$ puntos). Neuropatía (examen físico $> 2$ puntos).
--	---	---	---	--

**VARIABLE INDEPENDIENTE. HIPERPARATIROIDISMO SEUNDARIO.**

<b>DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO.</b>	Elevación de los niveles séricos de la hormona paratiroidea, secundario a patología renal que altera la eliminación de esta acumulándose y produciendo repercusiones en el metabolismo del calcio y fósforo.	PTH en suero.	Pacientes nefróticas diabéticas con elevaciones de hormona paratiroidea sérica, superiores a 60 pg/ml; ya diagnosticados en los servicios de nefrología del IESS.	Dicotómica: <b>Con hiperparatiroidismo.</b>  <b>Sin Hiperparatiroidismo</b>
--	--	---------------	---	--

**Anexo N°2:** Formulario de recolección de datos e Instrumento de Michigan

Formulario N° \_\_\_\_

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

N° de Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Sexo (Marcar con una "X"): Masculino \_\_\_\_ Femenino: \_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años cumplidos. Talla: \_\_\_\_\_ cm. Peso: \_\_\_\_\_ kg. IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Clasificación (Marcar con una "X"): Infrepeso (&lt;18.5): \_\_\_\_ Normal (18.5-24.9): \_\_\_\_

Sobrepeso (25-29.9): \_\_\_\_ Obesidad (&gt;=30): \_\_\_\_

Tiempo desde el diagnóstico de Diabetes: \_\_\_\_\_ (días, meses, años)

Presencia de Hipertensión Arterial (Marcar con una "X"): Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

Tiempo desde el diagnóstico de HTA: \_\_\_\_\_ (días, meses, años)

Presencia de hiperparatiroidismo secundario (Marcar con una "X"):

Si (≥60pg/ml): \_\_\_\_ No (&lt;60pg/ml): \_\_\_\_

Función renal: Urea: \_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ TFG: \_\_\_\_ Estadio de Insuficiencia renal: \_\_\_\_

Historia de usar medicamentos (pregabalina, gabapentina, etc): \_\_\_\_\_

**Instrumento de detección de neuropatía diabética de Michigan.****A. ENTREVISTA: (para el paciente)**

Tómese unos minutos para contestar las siguientes preguntas sobre las sensaciones en sus piernas y pies. Marque sí o no basándose en cómo se siente usualmente. Gracias.

1. ¿Siente las piernas o pies dormidos?  Si  No
2. ¿Alguna vez ha sentido dolor quemante en sus piernas y/o pies?  Si  No
3. ¿Están sus pies muy sensibles al contacto?  Si  No
4. ¿Tiene calambres en sus piernas y/o pies?  Si  No
5. ¿Tiene sensaciones de hormigueo o pinchazos en sus piernas y/o pies?  Si  No
6. ¿Siente dolor cuando los cobertores de la cama tocan su piel?  Si  No
7. ¿Cuando usted entra a la ducha o toma un baño puede distinguir el agua caliente de la fría?  Si  No
8. ¿Alguna vez ha tenido una herida abierta en su pie?  Si  No



9. ¿Alguna vez le ha dicho su doctor que tiene neuropatía diabética?  Si  No
10. ¿Se siente débil o fatigado la mayoría del tiempo?  Si  No
11. ¿Sus síntomas son peores o se agravan en la noche?  Si  No
12. ¿Le duelen las piernas cuando camina?  Si  No
13. ¿Es usted capaz de sentir sus pies cuando camina?  Si  No
14. ¿La piel de sus pies está tan seca que se lastima o aparecen grietas?  Si  No
15. ¿Alguna vez ha tenido una amputación?  Si  No

Total:

**Neuropatía (Marcar con una "X"): Sí ( $\geq 7$ ): \_\_\_\_ No ( $\leq 6$ ): \_\_\_\_ N. Dolorosa (preguntas 2 y 6 positivas): \_\_\_\_**

**Instrumento de detección de neuropatía diabética de Michigan.****B. EXAMEN FÍSICO: (para el examinador)**

## 1. Apariencia de los pies

<b>Derecho</b>		<b>Izquierdo</b>	
a. Normal	<input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 No	Normal	<input type="checkbox"/> 0 Si <input type="checkbox"/> 1 No
b. Si la respuesta es no marque lo encontrado:			
Deformidades	<input type="checkbox"/>	Deformidades	<input type="checkbox"/>
Piel seca, callos	<input type="checkbox"/>	Piel seca, callos	<input type="checkbox"/>
Infección	<input type="checkbox"/>	Infección	<input type="checkbox"/>
Fisura	<input type="checkbox"/>	Fisura	<input type="checkbox"/>
Otro	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>
Especifique: _____		Especifique: _____	

		<b>Derecho</b>				<b>Izquierdo</b>			
		Ausente	Presente			Ausente	Presente		
		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1		
		Presente	Presente/ Reforzado	Ausente			Presente	Presente/ Reforzado	Ausente
3. Reflejos tobillos	Ausente	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1		
		Presente	Disminuido	Ausente			Presente	Disminuido	Ausente
4. Percepción de de la vibración en el dedo mayor	Ausente	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1		
		Normal	Reducido	Ausente			Normal	Reducido	Ausente
5. Monofilamento	Ausente	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1		

Firma: \_\_\_\_\_ Puntaje Total \_\_\_\_\_ /10 Puntos

**Neuropatía (Marcar con una X<sup>m</sup>):** Sí (>2): \_\_\_\_ No (≤2): \_\_\_\_ N. Dolorosa (>2): \_\_\_\_

## **Anexo N° 3:** Instructivo para aplicación de test e instrumento de Michigan.

### **Como usar el instrumento de tamizaje de neuropatía Michigan**

#### **Historia**

El cuestionario se basa en las respuestas del paciente. Las respuestas se suman para obtener el puntaje total. Respuestas de “sí” a las preguntas: 1-3, 5-6, 8-9, 11-12, 14-15 cuenta cada una como un punto. Una respuesta de “no” en los puntos 7 y 13 cuenta como 1 punto. El punto #4 es una medida de la disminución de la circulación y el punto #10 es una medida de astenia general y no son incluidos para el puntaje. Para disminuir conflictos del paciente, toda la información del puntaje ha sido eliminada en la versión para el paciente.

#### **Examen Físico**

Para cualquier examen el pie debe estar caliente. (>30°C).

Inspección del pie: Los pies se inspeccionan para evidenciar piel excesivamente seca, formación de callos, fisuras, ulceración franca o deformidades. Las deformidades incluyen pie plano, dedos en martillo, dedos montados unos sobre otros, hallux valgus, subluxación de articulaciones, cabezas metatarsals prominentes, convexidad media (Pie de Charcot) y amputación.

Sensación Vibratoria: La sensación vibratoria se debe realizar sin apoyar el dedo mayor. La sensación debe ser probada bilateralmente usando un diapason que alcance 128 Hz colocado sobre el dorso del primer dedo en la prominencia ósea de la articulación interfalángica distal. Los ojos de los pacientes deben estar cerrados, se les pedirá que indiquen cuando dejen de sentir la vibración proveniente del diapason.

En general el examinador debe ser capaz de sentir vibración desde el diapason que sostiene con la mano por 5 segundos más en su dedo índice que un sujeto normal en el primer dedo del pie. Si el examinador siente vibración por 10 o más segundos en su dedo, se considera que la sensación vibratoria está disminuida. Se debe realizar una prueba cuando el diapason no se encuentre vibrando para asegurarse de que el paciente está respondiendo a la vibración y no a la presión o alguna otra sensación. La vibración se

puntuación como 1) presente si el examinador siente la vibración en su dedo por  $<10$  segundos, 2) reducida si se siente por  $\geq 10$  o 3) ausente (ninguna percepción vibratoria.)

Reflejos de estiramiento muscular: Los reflejos del tobillo serán examinados usando un martillo de reflejos apropiado (ej. Trommer o Queen square). Los reflejos deben ser provocados en la posición sentada con el paciente relajado. Para el reflejo, el pie debe estar pasivamente posicionado y el pie dorsiflexionado levemente para obtener un óptimo estiramiento muscular. El tendón de Aquiles se percute directamente. Si se obtiene el reflejo se califica como presente. Si el reflejo está ausente se le pide al paciente realizar la maniobra de Jendrassic (ej., enganchar los dedos y halar). Los reflejos provocados con la maniobra de Jendrassic solamente se designan como “presentes con refuerzo.” Si el reflejo está ausente incluso con la maniobra de Jendrassic se considera ausente.

Prueba del Monofilamento: Para este examen, es importante que el pie del paciente este con apoyo (ej., deje que la planta del pie descansa en una superficie tibia y plana). El monofilamento debe ser inicialmente preutilizado (4-6 aplicaciones perpendiculares en el dorso del primer dedo de la mano del examinador) Después el filamento debe ser aplicado sobre el dorso del dedo mayor del pie en un punto medio entre el pliegue ungueal y la articulación interfalángica distal. No sostenga el dedo del paciente directamente. El monofilamento es aplicado brevemente y de manera perpendicular, ( $<1$  segundo) con una presión uniforme. Cuando el filamento se dobla, se aplica la fuerza de 10 gramos. El paciente, cuyos ojos están cerrados debe responder “si” si siente el monofilamento. Ocho respuestas correctas de 10 aplicaciones se considera normal: de una a siete respuestas correctas indica sensación reducida y ninguna respuesta correcta traduce ausencia de sensación.

## Anexo N°4: Consentimiento informado



### Universidad de Cuenca – Facultad de Ciencias Médicas

**Neuropatía Diabética en pacientes con y sin hiperparatiroidismo secundario, atendidos en el servicio de nefrología del Hospital “José Carrasco Arteaga” de Marzo a Diciembre del 2014, Cuenca, Ecuador.**

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTRUCCIONES: Este consentimiento informado luego de ser leído por las personas que participarán en el proyecto será firmado.**

Usted está invitada/o a participar en un programa de investigación diseñado para obtener información científica que puede ayudar al manejo de su enfermedad en el futuro.

El objetivo de esta investigación es determinar la asociación entre el hiperparatiroidismo secundario a la nefropatía diabética y la presencia de neuropatía diabética, y consiste en su respuesta a una serie de preguntas de un cuestionario, y en la examinación de sus extremidades inferiores por parte de los investigadores.

En el estudio participarán los pacientes que acuden a consulta externa de nefrología en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca con diagnóstico de nefropatía renal, los estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, bajo supervisión del Director, Dr. Franklin Mora.

La decisión de participar de cada una de las personas es voluntaria. Todas las personas tienen derecho a participar en los eventos que deseen. Si por alguna razón cualquier persona decide no participar de este estudio o en los eventos de capacitación considerados en este proyecto, esta decisión de ninguna manera afectará la relación con los investigadores o autoridades institucionales.

La participación en el estudio implica dar las facilidades para que los investigadores tengan acceso a la información producida en expedientes clínicos. Este estudio no representa riesgo de ningún tipo para las participantes. La información que usted nos facilite de las personas atendidas en la institución es absolutamente confidencial. Asumimos este compromiso, e implementaremos todos los recaudos necesarios (por ejemplo, mediante codificación de los registros y el mantenimiento de estos registros en un lugar seguro). No incluiremos ninguna información que pueda hacer posible la identificación personal en publicaciones o reporte posteriores.

Los formularios de la investigación, así como también los registros que incluyan información relacionada al estudio, pueden ser copiados por el equipo de investigación o personal del comité de ética, con el fin de asegurar la calidad de los datos y el análisis de la información.

No hay costos para usted ni para la institución por tomar parte en la investigación, ni tampoco se entregará ningún incentivo al personal por su participación.

Por favor, tómese su tiempo para decir y pida explicaciones sobre cualquier palabra o información que no entienda a los directivos del proyecto. Para obtener mayor información sobre el estudio puede dirigirse a: Sr. Juan Miguel Alemán I. telf. 4056596 Celular 0987557083 y Srta. Valeria Arízaga Celular 0984909053

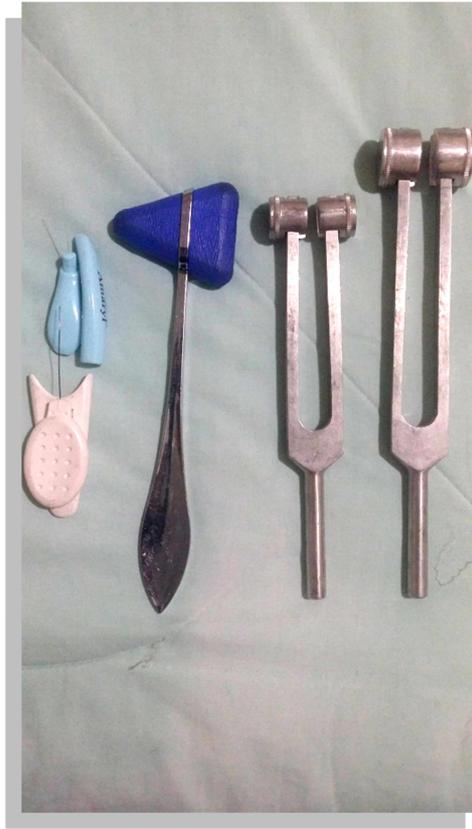
Usted recibirá una copia de este consentimiento.

#### **Declaración de Consentimiento:**

He leído atentamente y he tenido la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio y estas preguntas fueron contestadas y estoy de acuerdo con las respuestas. Voluntariamente acepto participar en este estudio y entiendo que cualquier persona tiene el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto signifique ningún perjuicio para mí. Firmando este consentimiento no delego ningún derecho legal que me pertenezca.

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Firma

**Anexo 5:** Instrumentos para buscar neuropatía diabética

**Gráfico 4:** Instrumentos para examen de neuropatía diabética para realizar el instrumento de Michigan