

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“EFECTO DE CEREBROLYSIN COMO TRATAMIENTO EN POLINEUROPATIA
DIABETICA SIMETRICA DISTAL DIAGNOSTICADA POR ESTUDIOS DE CONDUCCION
NERVIOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS CONTROLADA”

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS
CENTRO MEDICO ISSEMYM ECATEPEC

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
MEDICO CIRUJANO ALFONSO GRAJALES BALCAZAR

DIRECTOR DE TESIS
E. EN MI. DANTE DE JESUS RIVERA ZETINA

REVISORES

DR. EN HUM. ARTUROGARCIA RILLO
E. EN M.I. ANDRES DOMINGUEZ BORGUA
E. EN M.I FRANCISCO ALFARO LOPEZ
E. EN CG MAURO JIMENEZ FLORES

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la realización de este trabajo de tesis al Centro Medico ISSEMYM Ecatepec, quienes me abrieron las puertas y me adoptaron durante 4 años, una enseñanza en que participaron distintas personalidades; desde especialistas hasta enfermería; teniendome paciencia, corrigiendome y los principales los residentes de mayor jerarquia que me formaron lo que ahora soy.

A mi director de Tesis E. EN MI. DR DANTE DE JESUS RIVERA ZETINA Y jefe del servicio de medicina interna, por la paciencia, consejos, y dedicacion a la enseñanza en esta noble labor de formar medicos especialistas.

Agradesco al endocrinologo el Dr. Israel Vazques Sanchez, a la jefa de enfermeras Eugenia Salmerón Pineda, por el apoyo incondicional para la realización y el lic Ignacio Tejeda por el apoyo de Cerebrolysin.

Agradesco especialmente a la Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo por su apoyo incondicional y desinteresado para la realizacion de los estudios de conduccion nerviosa.

DEDICATORIA.

Quiero dedicar este trabajo a Dios y a mi madre Mayela Del Carmen Balcázar Calvo que esta a su lado, por haberme dado la oportunidad de llegar a este importante momento en mi vida, que me abre nuevos horizontes y tener una visión mejor de nuestro entorno de vida.

A mi Padre Orlando Grajales Gomez por educarme, apoyarme siempre incondicionalmente, por tus regaños muy necesarios soy el hombre que actualmente soy.

A mis hermanos Laura Grajales Alarcon y Orlando Grajales Alarcon por apoyarme siempre y compartir momentos tan sifnificativos, a dar aliento para seguir y ayudarme en cualquier situación.

A mi novia Karen Euridice Martinez Vargas y a su familia por apoyarme a no rendirme jamas, a perseguir siempre mis sueños; y su apoyo incondicional en los momentos mas criticos. A mi Tio Francisco Grajales Gomez que siempre me brinda una mano amiga sin esperar nada acambio, no me pudo tocar mejor familia. A mis amigos de la residencia que siempre me apoyaron la dra Maria Graciela Rodriquez Pazcual, dr Gonzalez, dr Sanchez, dr Roberto Lugo y dra Perla Flores.

RESUMEN

Antecedentes: En México, de todo el gasto en diabetes, 35% corresponde a las complicaciones que desarrollan los pacientes no controlados, de estos el 30 al 55% de los diabéticos no sabe que padece la enfermedad hasta que llegan las complicaciones. La Secretaría de Salud de México indicó que aproximadamente por cada 100 pacientes con diabetes, 14 tendrán padecimientos renales, 10 padecerán neuropatía, 5 desarrollarán pie diabético de los cuales el 30% terminará en amputación del miembro y 2 presentarán problemas de ceguera. Afectando a personas productivas entre 20 a 70 años

Objetivos: Conocer el efecto del cerebrolysin como tratamiento de polineuropatía diabética simétrica distal en pacientes con diabetes mellitus controlada.

Material y Metodos: Es un Ensayo Clínico fase II; buscamos conocer el efecto del cerebrolysin como tratamiento de polineuropatía diabética simétrica distal diagnosticada por estudios de conducción nerviosa en el período comprendido de Octubre 2016 – Enero de 2017 en Centro Medico ISSEMyM, Ecatepec con paciente de Endocrinología y Medicina interna en control de DM y con tratamiento establecido para neuropatía diabética simétrica distal.

Resultados: Se captaron 51 pacientes se realizan prueba de neuroconducción nerviosa antes y después de la administración de cerebrolysin, siendo notorio en la disminución en la escala visual análoga de 1.25 puntos, así mismo en los estudios de neuroconducción con un discreto aumento en la velocidades registradas, siendo dónde se apreció mayor efecto en el nervio peroneo y en la amplitud de la onda F en nervios peroneo y tibial, siendo estas observaciones estadísticamente significativas con una $p < 0.05$, excepto en el nervio sural.

Conclusiones: En vista de los resultados obtenidos, surgen muchas dudas al respecto de la utilidad de Cerebrolysin en el contexto de neuropatía diabética, tanto en el sentido costo-beneficio como calidad de vida. En esta población el empleo de Cerebrolysin mostro un adecuado perfil de seguridad y mejoría de la sintomatología y de manera objetiva de la velocidad de neuroconducción y amplitud de ondas F.

Palabras Claves: Diabetes mellitus, polineuropatía simétrica distal, neuroconducción nerviosa, Cerebrolysin.

ABSTRACT

Background: In Mexico, all diabetes expenditures, 35% correspond to complications developed by uncontrolled patients, of these 30 to 55% of diabetics do not know that they have the disease until complications arrive. The Ministry of Health of Mexico indicated that approximately 100 patients with diabetes, 14 will have kidney disease, 10 will have neuropathy, 5 will develop diabetic foot, 30% of which will end with limb amputation and 2 will have blindness problems. Affecting productive people between 20 and 70 years

Objectives: To know the effect of the brain in the treatment of distal symmetrical diabetic polyneuropathy in patients with controlled diabetes mellitus.

Material and Methods: It is a Phase II Clinical Trial; We sought to know the effect of the cerebrolysin as the treatment of distal diabetes mellitus diagnosed by nerve conduction studies in the period from October 2016 - January 2017 in ISSEMyM Medical Center, Ecatepec with patient of Endocrinology and Internal Medicine in DM control And with treatment Established for symmetrical distal diabetic neuropathy.

Results: Nerve neuroconduction test was performed before and after the administration of cerebrolysin, and was noticeable in the decrease in the visual analogue scale of 1.25 points, as well as in the neuroconduction studies with a discrete increase in velocities Where the greatest effect was seen on the peroneal nerve and on the F wave amplitude in peroneal and tibial nerves, these observations being statistically significant at $p < 0.05$, except for the sural nerve.

Conclusions: Given the results obtained, many doubts about the usefulness of Cerebrolysin in the context of diabetic neuropathy, both in the cost-benefit and quality of life. In this population the use of Cerebrolysin more adequate profile of safety and improvement of symptomatology and objectively of the speed of neuroconduction and the amplitude of waves of F.

Key words: Diabetes mellitus, distal symmetrical polyneuropathy, neuro-conduction nerve, Cerebrolysin.

INDICE

1.- ABREVIATURAS	5
2.- MARCO TEORICO:	6
2.1 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS	6
2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATIA SIMETRICA DISTAL	7
2.3 DIAGNÓSTICO	10
2.4 TRATAMIENTO	12
2.5 CEREBROLYSIN	14
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
4.- JUSTIFICACION	18
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACION:	19
6.- HIPOTESIS DE TRABAJO	20
7.- OBJETIVOS:	21
7.1 OBJETIVO GENERAL	21
7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
8.- MATERIAL Y METODOS:	22
8.1.- UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL	22
8.2.- ESTRATEGIA DE TRABAJO	22
8.3 ANALISIS ESTADISTICO:	25
8.4 MUESTREO	26
8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.	26
8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
8.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	26
8.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	27
9.- VARIABLES	28
10.- IMPLICACIONES ETICAS	28
10.1.- ORGANIZACIÓN	31
10.2 RECURSOS HUMANOS	31
10.3 RECURSOS ECONOMICOS	31
10.4 RECURSOS MATERIALES	32
11.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
12.- RESULTADOS	33
13.- DISCUSIÓN	38
14.- CONCLUSIÓN	39
15.- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	40
16.- ANEXOS:	43

1.- ABREVIATURAS

i

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADN	Ácido Dexorribonucleico
ADP	Adenosín Difosfato
AGE	Producto final de la glicosilacion avanzada
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DM	Diabetes Mellitus
DM 2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FIS	Escala de Impacto de Cansancio
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
IRSN	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicio Sociales de los Trabajadores Del Estado
KD	Kilo Daltons
NAD	nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PARP	polinuclear ADP-ribosa polimerasa
RAGE	Receptor de Producto final de la glicosilacion avanzada
ROS	Especies Reactivas del Oxígeno
UDPGlcNAc	glucosamina uridina difosfato-N-acetilo
VAS	Escala visual analógica

“EFECTO DE CEREBROLYSIN COMO TRATAMIENTO EN POLINEUROPATIA DIABETICA SIMETRICA DISTAL, DIAGNOSTICADA POR ESTUDIOS DE CONDUCCION NERVIOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS CONTROLADA EN FASE Ila”

2.- MARCO TEORICO:

2.1 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS

La Organización mundial de salud publico en el 2012, que existen 347 millones de personas diagnosticadas con diabetes, estimando que aumente en un 56% para el año 2025(1). La Federación Mexicana de Diabetes dio a conocer que a nivel nacional, se encuentran 9 millones de personas que padecen esta enfermedad, de los cuales 6.4 millones son DM 2. Los estados que ocupan los primeros lugares en prevalencia de esta patologia son: Distrito Federal / Area Metropolitana, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. La proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes es de 9.2%* ENSANUT 2012 (ENSA 2000 fue de 4.6%; ENSANUT 2006 fue de 7.3%).(1) La ONU calcula que en 2012 la mortalidad fue de 1.5 millones de personas como consecuencia de DM, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, incluido México, la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. (1)

Estos padecimientos a nivel mundial requieren una inversión para su tratamiento de más de 3 millones de pesos al año adicionales al gasto designado para el tratamiento dela misma. (1)

En México, el costo de la diabetes se estima en 105,000 millones de pesos (7,784 millones de dólares) entre costos directos e indirectos y ocupa el primer lugar en número de muertes por año señalo la OMS. (1)

La OCDE dio a conocer que el gasto que hacen los mexicanos en la compra de medicamentos es el segundo más alto de los 34 países que la integran, debido a que la estructura de comercialización de medicamentos es obsoleta e inequitativa. (1)

La COFEPRIS, refiere que los mexicanos deben invertir en medicamentos 28.3% del gasto total en salud, mientras que la media del resto de naciones de la OCDE es de 17%. En México, existen 6.4 millones de personas con diabetes y cada 24 horas se gastan 137 millones de pesos en tratamientos y servicios para pacientes con la enfermedad, informa el IMSS, según cifras de 2012. (1)

De los 137 millones de pesos que el gobierno gasta en el tratamiento de la enfermedad al día, 55 millones son gastados en el IMSS, mientras que para la Secretaría de Salud el tratamiento para la diabetes representa el 34% de su presupuesto y se prevé que la cifra se duplicará en los próximos 5 años. (1)

En México, de todo el gasto en diabetes, 35% corresponde a las complicaciones que desarrollan los pacientes no controlados, de estos el 30 al 55% de los diabéticos no sabe que padece la enfermedad hasta que llegan las complicaciones. (1)

Por su parte, la Secretaría de Salud de México indicó que aproximadamente por cada 100 pacientes con diabetes, 14 tendrán padecimientos renales, 10 padecerán neuropatía, 5 desarrollarán pie diabético de los cuales el 30% terminará en amputación del miembro y 2 presentarán problemas de ceguera. Afectando a personas productivas entre 20 a 70 años. (1)

2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA POLINEUROPATIA SIMETRICA DISTAL

En la polineuropatía diabética simétrica distal, la alteración metabólica, vascular, isquemia y factores hormonales, cambian el equilibrio entre el daño y la reparación de las fibras nerviosas. Ocurre un patrón selectivo que afecta preferentemente fibras sensoriales y autonómicas distales, que conduce a la pérdida progresiva de la sensación que subyace a las manifestaciones clínicas de la polineuropatía diabética. Entre los factores isquémicos, la disfunción endotelial es importante, sobre todo en pacientes con DM 2.(2,3)

Los factores metabólicos - El mecanismo de el control de la glicemia y los factores cardiovasculares fallan y predispone a la enfermedad microvascular. (4)

Los productos finales de glicosilación avanzada: se da a nivel de plasma y proteínas de los tejidos que conducen a la formación de productos finales de glicosilación avanzada jugando un papel importante en las complicaciones microvasculares. Las concentraciones séricas de los productos finales de glicosilación se incrementan en pacientes con diabetes. Estos péptidos(peso molecular entre 2000 KD y 6000 KD) tienen una fuerte actividad de reticulación con el colágeno in vitro, que puede jugar un papel en el desarrollo de las complicaciones microvasculares diabéticas. AGEs se unen al receptor de superficie celular llamado RAGE. La activación de RAGE es pro inflamatoria. Otros efectos de los RAGE, que también puede contribuir a la lesión vascular incluyen el aumento de la permeabilidad vascular, actividad pro coagulante, expresión de moléculas de adhesión, y la entrada de los monocitos.(5)

Sorbitol: La glucosa que entra en las células se metaboliza en parte en sorbitol a través de la enzima aldosa reductasa. Este proceso es más pronunciado con la hiperglucemia crónica. La acumulación de sorbitol dentro de las células conduce al agotamiento de NADPH, un aumento en la osmolalidad de células y una disminución de mioinositol intracelular, los cuales interfieren con el metabolismo celular y predisponen las células al estrés oxidativo. (6)

Vía Hexosamina: El exceso de glucosa en la ruta intermedia glucolítica de la hexosamina, da la producción de UDPGlcNAc, una molécula que modifica factores de transcripción esencial para la función normal de las células. El aumento de flujo a través de los resultados de la vía hexosamina en el daño celular y el aumento de estrés oxidativo. En los hombres con diabetes mellitus tipo 1, la benfotiamina oral reduce tanto el estrés oxidativo y proteínas hexosamina-modificado y se ha propuesto como una terapia potencial sin evidencia hasta el momento.(6)

La proteína quinasa C: La glucosa alta se convierte en diacilglicerol que activa la proteína quinasa C. La activación de la proteína quinasa C produce vasoconstricción e hipoxia al nervio; estos cambios neurovasculares promueven la polineuropatía diabética.(7,16)

Vía de la Polimerasa: La enzima PARP se activa en respuesta de niveles de glucosa alta. Se divide NAD para nicotinamida y residuos y el ADP-ribosa ayuda en la reparación del ADN. El exceso de activación de PARP forma radicales libres, perjudiciales en la transcripción de genes, aumenta la actividad de la proteína quinasa C, y la formación de AGE. Inhibidores de PARP son eficaces en el tratamiento de la polineuropatía diabética experimental [7].

El estrés oxidativo: La hiperglucemia afecta múltiples vías metabólicas cuyo resultado final es el estrés oxidativo y la acumulación ROS. El estrés oxidativo proporciona un mecanismo unificador para el daño neuronal y para el inicio y la progresión de la polineuropatía diabética. Debido a diferentes alteraciones metabólicas están estrechamente relacionados entre sí, inicia un ciclo vicioso en la alteración del metabolismo, la acumulación de ROS, y la reducción de defensa antioxidante que se produce. Esto lleva al daño del nervio periférico y los signos y síntomas de la polineuropatía diabética.(8,9,17)

En apoyo para el estrés oxidativo en la patogénesis de la neuropatía periférica, los pacientes con diabetes que reciben tratamiento con antioxidantes muestran mejoras clínicamente significativas en los síntomas neuropáticos y déficit neuropático. (10,18)

En la patogénesis de la polineuropatía diabética, la isquemia del nervio se presenta por engrosamiento y oclusiones de los vasos sanguíneos endoneurales, reportadas en las autopsias. Esto es apoyado por una reducción en la tensión de oxígeno endoneural en los nervios sural de pacientes diabéticos con polineuropatía diabética avanzada.(11,12)

En el lugar de la pérdida de fibra difusa se asemeja a la que se produce después de la embolización microvascular o vasculitis; estos resultados se han descrito como no específica. Además, vasculitis de vasos pequeños es detectable en los nervios de los pacientes con diabetes tipo 2 y polineuropatía periférica. Sin embargo, la predilección sorprendente de diabetes de dañar las fibras sensoriales y autonómicas es difícil de explicar sobre la base de la isquemia focal endoneural. (13) La isquemia en sí tiene consecuencias metabólicas que pueden ser exacerbados por la deficiencia de insulina y la hiperglucemia. La naturaleza exacta de esta interacción vascular-metabólico es incierto, y puede ser multifactorial, con un posible papel de la inflamación, reactivos específicamente de fase aguda y las interleucinas. Estas complicaciones pueden ser debido a la pérdida inducida por enfermedad de péptidos neurotróficos que normalmente median la reparación de los nervios, la regeneración y mantenimiento tónico. Estos péptidos incluyen el factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado del cerebro, neurotrofina-3, los factores de crecimiento similares a la insulina, y factor de crecimiento endotelial vascular. Además, las funciones de la insulina como un factor neurotrófico para las neuronas periféricas, y por lo tanto la pérdida de la insulina en la diabetes tipo 1 pueden comprometer la viabilidad y reparación de los nervios. (14)

La polineuropatía diabética en miembros pelvicos mas la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación. La polineuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y manos.(14,15)

2.3 DIAGNÓSTICO

La polineuropatía simétrica distal, es la forma más común de la neuropatía diabética, es sensorio-motor dependiente de la longitud, afecta al menos un tercio de las personas con diabetes tipo 1 y 2; una cuarta parte de las personas con resistencia a los carbohidratos. (19)

Las personas con polineuropatía simétrica distal presentan síntomas dependiendo de la longitud neural dañada, afecta primero a los pies y progresa de manera distal a proximal. El síntoma sensorial se clasifica como "positiva" (hormigueo, ardor, dolor punzante, y otras sensaciones anormales) o "negativo" (pérdida sensorial, debilidad y entumecimiento). Los síntomas motores son menos comunes y ocurren tardíamente en el proceso de la enfermedad. La disminución de la sensibilidad en los pies y las piernas confiere una predisposición a las úlceras del pie sin dolor y posteriores amputaciones cuando la úlcera no se reconoce y se demora el tratamiento. (20,27)

El riesgo de que una lesión del pie, una úlcera o gangrena, en personas con polineuropatía simétrica distal es del 15 a 25%. Además, la pérdida sensorial, combinado con la pérdida de la propiocepción, conduce a un desequilibrio y la inestabilidad de la marcha, aumentando la probabilidad de una caída que puede dar lugar a laceraciones, fracturas o contusiones cerebrales (20,27). Algunas personas con polineuropatía simétrica distal pueden ser asintomática y los signos de la enfermedad pueden ser detectados solamente por medio de una exploración física neurológica detallada. En una reciente encuesta de 25.000 pacientes con diabetes en la que el cuestionario de calidad de vida para la neuropatía diabética (Norfolk) se administró, 13.854 pacientes eran conscientes de la presencia de neuropatía, mientras que 6600 pacientes informaron síntomas de la neuropatía pero que no estaban al tanto que los síntomas estaban relacionados con la neuropatía ni había sido informado de esta relación.⁸ La polineuropatía periférica diabética dolorosa ocurre en el 10 a 26% de los pacientes con DM el efecto negativo en la calidad de vida, sueño, y el dolor neuropático nocturno que resulta de la disfunción de fibras pequeñas por lo general causa sensación de quemazón, aumentando durante la noche, y se asocia con alodinia. El dolor se produce con más frecuencia en los pacientes con mal control a largo plazo de los niveles de glucosa, los factores asocian a mayor riesgo de dolor son edad, obesidad, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, y la enfermedad arterial periférica. (21,26)

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y consiste en una historia clínica y examen físico con un enfoque en las pruebas vasculares y neurológicas, junto con una evaluación detallada de los pies.¹³ Se afecta a nivel sensorial la percepción de la vibración, tacto y posición secundario en fibras de tipo A α - grande y beta. Dolor y percepciones anormales de temperaturas calientes y frías tipo A mielínicas de pequeño delta-fibras y fibras de tipo C no mielinizadas pequeñas. (22,27)

La vibración, que se examina con el uso de un Diapasón de 128 Hz, es un indicador precoz de neuropatía. El examen de Semmes-Weinstein de monofilamento puede ser utilizado para detectar cambios en la sensibilidad y es un monofilamento de 10 gr indicando un mayor riesgo de lesión. (23,24)

El examen de los pies debe incluir la comprobación de pulsos periféricos para evaluar la enfermedad arterial periférica y la realización de una inspección visual para las úlceras. los reflejos tendinosos profundos pueden estar ausentes o reducida, especialmente en las extremidades inferiores, la pérdida de masa muscular leve puede ser visto, pero la debilidad severa es rara y sugiere una causa no diabética. En casos severos, las manos pueden estar involucradas. Los pacientes con síntomas o signos asimétricos, tienen mayor deterioro de la función motora que la función sensorial. (24,27)

La prueba objetiva para la neuropatía incluye pruebas sensoriales cuantitativas, la medición de las velocidades de conducción nerviosa, y las pruebas de función autonómica, se requiere para hacer un definitivo diagnóstico de neuropatía, aunque no es esencial para la atención clínica. El estudio de laboratorio debe incluir prueba de función tiroidea, Biometría hemática completa, los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12 tomar en cuenta que la Metformina se ha asociado con deficiencia de vitamina B12, los resultados de los cuales son menudo anormal en pacientes con inflamación crónica desmielinizante, la polineuropatía, es una condición común en las personas con diabetes. La polineuropatía dolorosa simétrica distal implica un tratamiento no farmacológicos y farmacológicos con enfoque para minimizar progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas. intervenciones de estilo de vida puede prevenir o revertir la neuropatía posiblemente. Entre los pacientes con polineuropatía asociada con intolerancia a la glucosa, una dieta y ejercicio, ha demostrado reducir el dolor. (24,27)

El estudio ACCORD incluyó a 10.251 personas con diabetes tipo 2 y se diseñó para determinar si un control glucémico intensivo (HbA1c por debajo del 6%), al compararse con un control convencional (HbA1c entre el 7% y 7,9%) generaría unos resultados cardiovasculares favorables en personas con diabetes tipo 2 de alto riesgo vascular. El ADVANCE, en el que participaron alrededor de 11.000 personas con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular, también dirigido a evaluar si un control glucémico intensivo mejoraría los resultados vasculares. Aunque el ensayo ADVANCE no mostró un aumento de la mortalidad, tampoco reveló ningún beneficio notable sobre las enfermedades macrovasculares. Como limitantes el control glucémico de los participantes era insuficiente al momento del inicio, lo cual probablemente haya sido la causa de la falta de efectos beneficiosos en ambos ensayos.(25,26)

2.4 TRATAMIENTO

La academia Americana de Neurología publicó en 2016, los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para el dolor en la polineuropatía diabética, con el objetivo de establecer tratamientos, observar la eficacia de los agentes farmacológicos y mejorar la calidad de vida. (27)

Dentro de los diferentes grupos de fármacos, el único que tiene evidencia fuerte de nivel A es la pregabalina dosis de 300 a 600 mg/día. Los de evidencia moderada de nivel B: Gabapentina 900-3600 mg/día, Valproato de Sodio 500-1200 mg/día, Venlafaxina 75-225 mg/día, Duloxetine 60 -120 mg/día, amitriptilina 25-100 mg/día, Dextrometorfano 400 mg/día, Triitrato de sulfato de Morfina hasta 120 mg/día, tramadol 210 mg/día, Oxycodona media de 37 mg/día y máximo 120 mg/día, Capsicina 0.075% cada 6 hrs, dinitrato de isosorvide spray. Dentro de lo No Farmacológico se encuentra la estimulación eléctrica percutánea por velocidad de conducción de 3 a 4 veces por semana con evidencia moderada nivel B.(27) . Existen fármacos no recomendados por la academia americana de neurología por los efectos adversos y nulos beneficios, estos son; Oxcarbamacepina, Lamotrigina, Lacosamide, Clonidine, Pentoxifilina, Mexiletina, tratamiento de campo magnético, terapia de láser de baja intensidad y terapia Reiki. (27)

Los agentes utilizados para el alivio del dolor en pacientes con polineuropatía simétrica distal de primera línea en monoterapia con frecuencia no proporcionan alivio satisfactorio a máxima dosis tolerada, aumentando un agente con diferente mecanismo de acción, el cambio a una nueva clase se ajusta en base a la eficacia y los efectos secundarios.(27)

Gabapentina y pregabalina son dependientes de voltaje $\alpha 2\delta 2$ moduladores de calcio que se utilizan con frecuencia para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa; estos agentes alivian el dolor mediante mecanismos directos y mejorando la calidad del sueño. En contraste con la gabapentina; la pregabalina tiene una dosis de 150 a 600 mg por día; también tiene un inicio de acción más rápido que la gabapentina y menos rango de ajuste. La gabapentina requiere un ajuste gradual de la dosis que suele ser clínicamente eficaz (1800-3600 mg por día) El topiramato también se ha demostrado que reduce la intensidad del dolor y mejora el sueño; estudios indican que estimula el crecimiento de fibras. A diferencia de pregabalina y la gabapentina, que puede causar ganancia de peso, topiramato causa pérdida de peso, que tiene mejoras en los niveles de lípidos y la presión arterial y el aumento de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas de 0,5 a 2,0 fibras por milímetro por año, en comparación con una disminución de 0,5 a 1,0 fibras por milímetro por año en pacientes sin tratar. (27)

Los antidepresivos tricíclicos pueden ofrecer sustancial alivio del dolor neuropático, sin embargo, su uso es a menudo limitada por efectos adversos colinérgicos tales como visión borrosa, boca seca, estreñimiento y retención urinaria, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Las aminas secundarias, nortriptilina y desipramina, tienden a tener menos molestos efectos anticolinérgico que la amitriptilina o la imipramina y, en general son preferidos. Los antidepresivos tricíclicos deben utilizarse con precaución en pacientes con sospecha de enfermedad cardíaca; electrocardiografía se debe realizar antes de su uso, se descarta la prolongación y trastornos del ritmo del intervalo QT. (27) Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) venlafaxine y la duloxetina tienen demostrado ser eficaz en el alivio de dolor neuropático; duloxetina también se ha demostrado que mejora calidad de vida. Coexistiendo condiciones, incluye la pérdida de sueño, depresión, y la ansiedad, se debe considerar en elegir la terapia. En contraste a la duloxetina, aumenta la fragmentación del sueño, pregabalina y gabapentina se ha demostrado que mejoran la calidad del sueño, tanto directa como a través de alivio del dolor; la respuesta al tratamiento con pregabalina se correlaciona con el grado de la pérdida de sueño antes del tratamiento. IRSN o un antidepresivo tricíclico puede ser preferible en los pacientes con depresión.

La pregabalina, gabapentina, o un IRSN puede ser opciones apropiadas para los pacientes con ansiedad, aunque gabapentina y pregabalina puede provocar aumento de peso. En pacientes de edad avanzada, ya que estos pacientes pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de estas terapias. (27)

En un estudio Alemán de controles longitudinal, se investigó el efecto de Cerebrolysin en el tratamiento de neuropatía dolorosa en 25 personas DM 2 con una evolución de 15 años en promedio, recibieron Cerebrolysin 15ml/día por 10 días versus placebo vitamina B12 el grupo control, evaluados: escala de impacto de dolor, disestesias, parestesias, exacerbaciones nocturnas y grado de disturbio del sueño, escala análoga visual del dolor y se evaluó, a los 10 días y a las 6 semanas con resultados; Cerebrolysin "FIS" es la escala de impacto de cansancio con reducción del 42%, "VAS" es la escala visual analógica de 34% después de 6 semanas y 20 % no respondedores; vitamina B FIS y VAS 16 % y 12% respectivamente; las limitantes de este estudio fueron la diabetes no controlada que es la base del tratamiento de la neuropatía diabética simétrica distal y sin contemplar tratamientos previos, tiempo de consumo y dosis máximas permitidas(28).

La alta tasa de resultados de la polineuropatía diabética en una elevada morbilidad, incluyendo infecciones recurrentes de las extremidades inferiores, úlceras y amputaciones posteriores. (29)

2.5 CEREBROLYSIN

El Cerebrolysin es un péptido sintetizado por la descomposición enzimática controlada y estandarizada de proteínas cerebrales purificadas de cerdos. Los efectos del Cerebrolysin incluyen: a) supervivencia neuronal, b) neuroprotección, c) neuroplasticidad y d) neurogenesis; comprobados "in vivo" e "in vitro" en varios ensayos clínicos, principalmente administrado en eventos agudos de enfermedad cerebro-vascular y trauma craneoencefálico (29).

Los Péptidos del Cerebrolysin actúan con receptores de los moduladores inhibitorios del cerebro como adenosina A1 y GABAB, con una concentración a la media hora de 4501 ng/g en sangre, a nivel renal, hepático, pulmón y musculo son los sitios de mayor concentración de Cerebrolysin esto determina el inicio de acción a 4 horas y pico de acción hasta 4 a 8 días aproximadamente. (29,30)

El efecto adverso más frecuente es mareo, cefalea, diaforesis, náusea, depresión, fiebre, e infección de vías urinarias. (29,30)

Dosis y vías de administración, contiene Cerebrolysin 215.2 mg por frasco con excipiente de solución de Hidróxido de Sodio 4N; Agua Inyectable. (29)

La presentación de Cerebrolysin es de 50 ml= 5 viales de 50 ml.

Tratamiento de trastornos cerebrales orgánicos, metabólicos, y enfermedades neurodegenerativas es de 5 a 30 ml, los post- apoplejía 10 a 50 ml al igual que Trauma cráneo-cerebral de 10 a 50 ml. Esta dosis es con una aplicación de 2 a 3 veces por semana vía intravenosa diluida en solución salina al 0.9% en 100 cc para pasar en 60 min. (29)

Cerebrolysin ha mostrado efectos anti-apopticos, aún no bien definidos, pero están relacionados con la inhibición de calpaina, enzima proteolítica intracelular dependiente de calcio; estas enzimas activan la microglia y son proteolíticas, al ser inhibidas mantienen la integridad estructural de las neuronas colinérgicas en procesos inflamatorios; modula la sinapsis neuronal proviendo la integridad en los circuitos neuronales incrementando la expresión de Proteína Precursora de Amiloide (PPA), péptido importante para la regulación sináptica y modulando las quinasas GSK3 β y CDK5 encargadas de fosforilar el amiloide; y finalmente se ha encontrado incremento en las células progenitoras neuronales del hipocampo. Otros efectos en estudio son la disminución del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y el incremento en la expresión del GLUT 1 en la membrana cerebral (30,31).

Asimismo se ha utilizado en el manejo de Alzheimer solo o en combinación con mejoría del estado cognitivo en *escalas* de evaluación de la enfermedad de Alzheimer “ADAS” y CIBIC-Plus (*Clinical Interview Base Impression of Charge with Caregiver Input*): escala que valora el estado clínico del paciente con el sesgo introducido por las impresiones de los cuidadores, sin presentar efectos secundarios tras la administración del péptido a dosis semanal de 100 ml en 4 dosis. (33,34,35).

En varios estudios clínicos se ha evaluado la eficacia de Cerebrolysin en la demencia vascular, incluidos varios estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, un estudio aleatorizado, abierto, controlado con placebo y varios estudios piloto que de manera simultánea evaluaron efectos clínicos y electrofisiológicos, como el desempeño cognitivo y la actividad EEG cuantitativa (EEGq) (32, 37,38,39). Asimismo existen estudios con la aplicación única de Cerebrolysin y/o combinada con inhibidores de la colinesterasa o antagonistas de receptor del glutamato (NMDA) sin resultados concluyentes.

En general, los criterios de inclusión y exclusión usados en los estudios clínicos con Cerebrolysin en la polineuropatía diabética simétrica distal no han sido consistentes ni uniformes. No obstante, el estudio Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy y Efficiency of cerebrolysin in the diabetic polyneuropathy in patients with insulin-dependency diabetes mellitus compartieron criterios de inclusión comunes como el diagnóstico de polineuropatía simétrica distal en base a clínica y tiempo de evolución de más de 10 años de DM, uno fue comparativo con placebo con vitamina B12 y otro solo probó la eficacia del cerebrolysin, ambos el error fue no tener límites en la hemoglobina glucosilada y no confirmar la polineuropatía diabética simétrica distal por lo cual es factible realizar un ensayo clínico IIa confirmando esta patología con estudio de neuroconducción y controlando la glicemia evitando estos sesgos y comprobar la eficacia del cerebrolysin como primera línea de tratamiento. (36,37,38,39)

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La polineuropatía diabética es la más común de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, siendo causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad. La prevalencia del desorden aumenta notablemente conforme pasan los años de diagnóstico de diabetes: según Sima y Sugigoto la prevalencia es cercana a 100% si se considera la neuropatía subclínica no sintomática.

La polineuropatía diabética simétrica distal, muestra poca o nula mejoría con los tratamientos convencionales, esta patología disminuye la sensibilidad en los pies y las piernas confiriendo una predisposición a las úlceras del pie sin dolor y posteriores amputaciones cuando la úlcera no se diagnostica o trata con prontitud, sobre todo en pacientes con enfermedad arterial periférica concomitante. El riesgo de que una lesión del pie, incluya una úlcera, necrosis o necrobiosis, en personas con polineuropatía simétrica distal es de 15 a 25%. Además, la pérdida sensorial, combinada con la pérdida de la propiocepción, conduce a un desequilibrio y la inestabilidad de la marcha, aumentando la probabilidad de una caída que puede dar lugar a laceraciones, fracturas o lesiones.

Una intervención para el control de la pérdida sensorial y propiocepción, podría disminuir la tasa de úlceras, necrobiosis o amputaciones, misma que modifica la calidad de vida y los costos de atención, sobre todo en edad productiva y en población Geriátrica. Los fármacos utilizados como adyuvantes en el tratamiento de esta patología han demostrado pobre o nula mejora en la sintomatología y la progresión de las complicaciones a ella, siendo de suma importancia la búsqueda y desarrollo de alternativas terapéuticas para el tratamiento de la polineuropatía diabética

En el estudio "Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy", "Efficiency of cerebrolysin in the diabetic polyneuropathy in patients with insulin-dependency diabetes mellitus" y "Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy"(40) fueron la base para esta tesis para sustentar la factibilidad de realizar un ensayo clínico Ila del cerebrolysin para corroborar la utilidad del cerebrolysin en paciente con diabetes mellitus controlada con complicación de neuropatía simétrica distal. ¿Cuál es el efecto del cerebrolysin en la conducción nerviosa, como tratamiento de polineuropatía diabética simétrica distal en pacientes con diabetes mellitus controlada y tratamiento previo con agentes ya estudiados?

4.- JUSTIFICACION

Se conoce que la Polineuropatía Diabética simétrica distal, con importante riesgo de discapacidad secundario a síntomas sensitivos, úlceras, gangrena o amputaciones, actualmente se han descrito los factores de riesgo para esta enfermedad, en el CMIE se observó que el tratamiento de primera y segunda línea en los pacientes con diabetes mellitus aun con cifras glicémicas por debajo de 150 mg/dl, continúan avanzando y generando estragos en el estilo de vida y funcionalidad del paciente, con los resultados obtenidos en este estudio se pretende detener o mejorar esas condiciones sensitivas y propiocepción en el paciente con polineuropatía diabética simétrica distal.

El Cerebrolysin es un medicamento aprobado para síndrome postapopléctico leve e insuficiencia cerebrovascular que ha mostrado mejorar los síntomas y las complicaciones tempranas y tardías en estas patologías; se realizó un estudio alemán para polineuropatía diabética con poca significancia estadística, con sesgo de que la diabetes mellitus no está controlada, el tiempo de aplicación fue de 10 días con dosis mínima, controlando estos sesgos y aumentando la dosis en base al estudio "Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy" la dosis utilizadas en ratones de 8.98ml/kg por lo cual se decide usar dosis 250 ml en dosis única con el objetivo que el Cerebrolysin mejore la calidad de vida secundario a disminución del dolor de la neuropatía simétrica distal; con seguimiento por consulta externa cada 3 meses esperando control a los 6 meses después de su aplicación por el tiempo de vida media de 8 días con pico máximo a 30 días.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuál es el efecto del cerebrolysin en la conducción nerviosa, como tratamiento de polineuropatía diabética simétrica distal en pacientes con diabetes mellitus controlada y tratamiento previo con agentes ya estudiados?

¿Cuál es el efecto del Cerebrolysin con la escala visual del dolor, en la evaluación de la polineuropatía diabética simétrica distal en pacientes con diabetes mellitus controlada?

6.- HIPOTESIS DE TRABAJO

Hipotesis Nula:

El tratamiento con cerebrolysin no mejora la conduccion nerviosa en los pacientes con polineuropatia diabetica simetrica distal con diabetes mellitus controlada

Hipotesis Alterna:

El tratamiento con cerebrolysin mejora la conduccion nerviosa en los pacientes con polineuropatia diabetica simetrica distal con diabetes mellitus controlada

7.- OBJETIVOS:

7.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer el efecto del cerebrolysin como tratamiento de polineuropatía diabética simétrica distal en pacientes con diabetes mellitus controlada.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Identificar las características de la población usuaria del ISSEMYM Ecatepec con diabetes mellitus tipo 2 y determinar la polineuropatía simétrica distal.

-Conocer la prevalencia de polineuropatía diabética simétrica distal clínicamente y con velocidades de conducción nerviosa en la población usuaria del ISSEMYM Ecatepec

- Medir la diferencia en la conducción nerviosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada con polineuropatía diabética simétrica distal antes y después de ser expuesta a cerebrolysin.

- Medir la diferencia en la escala visual analógica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlada con polineuropatía diabética simétrica distal antes y después de ser expuestos a cerebrolysin.

8.- MATERIAL Y METODOS:

INTERVENCIÓN: Ensayo Clínico fase II a

TIPO DE ANÁLISIS: Observacional y Analítico

TEMPORARIDAD: Prospectivo

METODO DE OBSERVACIÓN: Longitudinal y transversal

TIPO DE DISEÑO: Estudio clínico

8.1.- UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.

- Período comprendido de octubre 2016 – enero de 2017.
- Los datos se obtuvieron de pacientes del servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Centro Medico ISSEMyM, Ecatepec.

8.2.- ESTRATEGIA DE TRABAJO

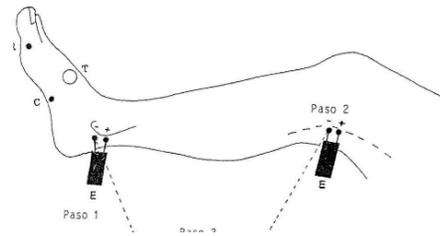
- Selección de pacientes: Se recabaron pacientes diabetes mellitus tipo 2 mas 10 años evolución con glicemias controladas, tratamiento para el dolor por neuropatía simétrica distal de primera línea y clínica: escala de impacto de dolor, disestesias, parestesias, exacerbaciones nocturnas y grado disturbio del sueño, escala análoga visual del dolor de Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.
- Se realizó pruebas de conducción nerviosa de peroneo, onda f nervio peroneo, tibial, peroneo sensitivo y sural; realizadas por neurofisiologo del centro medico ISSEMyM y residente de medicina interna de cuarto año.

Estudio de Conducción Nerviosa Neuroconduccion Nerviosa del Tibial

- Electrodo de captación: se coloca en el punto motor del abductor del primer dedo que se encuentra a 1 cm detrás y 1 cm por debajo del tubérculo navicular
- Electrodo de referencia: primera falange del primer ortejo
- Tierra: dorso del pie o talón
- Sitios de estimulación: 1 cm detrás del maléolo medial
- Hueco poplíteo en la unión del tercio lateral con el medial

Sitio de estimulación	Potencial evocado motor	
	Amplitud (milivoltios)	Latencia (milisegundos)
Tobillo	5.8 ± 1.9	3.96 ± 1.0
Rodilla	5.1 ± 2.2	12.5 ± 1.53

Neuroconducción motora	
Segmento	Velocidad Metros/segundo
Tobillo-Rodilla	48.5 ± 3.6

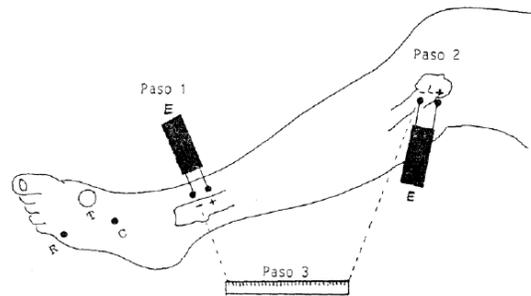


Neuroconduccion Motora del Nervio Peroneo

- Sitio de Captación: Musculo Pedio
- Referencia: Articulación metatarso – falángica de 5º dedo
- Electrodo de Tierra(T): En el dorso del pie
- Sitios de Estimulación: Tobillo en la cara lateral de la tibia, detrás de cabeza de peroné y rodilla, con el cátodo (-) en dirección distal

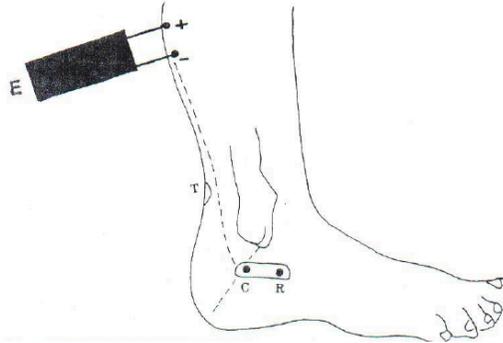
Sitio de estimulación	Potencial evocado motor	
	Amplitud (milivoltios)	Latencia (milisegundos)
Tobillo	5.1 ± 2.3	3.77 ± 0.86
Rodilla	5.1 ± 1.9	12.51 ± 1.17

Neuroconducción motora	
Segmento	Velocidad Metros/segundo
Tobillo - Rodilla	52.0 ± 2



NEUROCONDUCCION SENSISITIVA DEL NERVIO SURAL

- SITIO DE CAPTACION: Punto medio de la distancia entre el vértice del maléolo externo y curva posteroinferior del talón
- Referencia: 3 cm a la captación
- Sitio de estimulación: Posición postero lateral de la parte media de la pierna
- Valores normales: Amplitud 20.9 ± 8.0
- Latencia 2.7 ± 0.3
- Velocidad de conducción 52.5 ± 5.6



- Disminucion de amplitud y latencia de nervio motor tibial, motor peroneo y sensitivo del nervio perone y sural.
- Se administro Cerebrolysin a los que presentaron disminucion en la amplitud y latencia de nervio motor tibial, motor peroneo y sensitivo del nervio perone y sural; administrando dosis de 50 ml - Dosis total de : 1076 mg diluidos en 100 ml de solucion salina al 0.9% a pasar en 2 hrs.
- Revaloracion en 4 semanas con pruebas de conduccion nerviosa de amplitud y latencia de nervio motor tibial, motor peroneo y sensitivo del nervio perone y sural mas las escala de EVA.

8.3 ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizara estadística descriptiva de las variables sociodemográficas y características clínicas de los pacientes incluidos en este estudio; los resultados se mostraran como medias y desviación estándar o como frecuencias y porcentajes, la comparación de los resultados del estudio con un prueba de t de Student, para considerar diferencia estadísticamente significativo con un valor de $P < 0.05$; para la segunda evaluación del estudio las variables cuantitativas serán analizadas mediante T de Student o U de Mann-Whitney acorde a la distribución de normalidad de los datos. Las variables cuantitativas serán analizadas mediante X^2 ; el análisis de resultados se llevara a cabo en el programa estadístico SPSS Versión 20 y las graficas mediante Sigma-Plot 12.

8.4 MUESTREO

DEFINICIÓN DE LA MUESTRA DE POBLACIÓN.

Pacientes con diagnóstico clínico de polineuropatía simétrica distal y diabetes tipo 2 controlada del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA DE POBLACIÓN.

Se realizó un muestreo por conveniencia y se incluyeron pacientes derechohabientes de dicha unidad médica que cumplieron con los criterios de Selección y cuyos datos estaban completos en los expedientes revisados.

8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.

8.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- ❖ Sexo femenino y masculino.
- ❖ De 18 o más años.
- ❖ Diagnóstico de diabetes tipo 2 mayores de 10 años de evolución.
- ❖ Cifras glicémicas menores a 180 mg/dl en cualquier momento (capilar) o hemoglobina glicada menor de 8% manteniendo estas cifras mínimo 3 meses previos a la toma de velocidades de conducción.
- ❖ Paciente en tratamiento de primera línea para Neuropatía Simétrica Distal
- ❖ Registro físico del consentimiento informado firmado por el paciente o familiar responsable.
- ❖ Cumplan con 2 mediciones de velocidades de conducción nerviosa antes y 4 semanas después de la aplicación de Cerebrolysin

8.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ❖ Que no exista registro físico del consentimiento informado firmado por el paciente o familiar responsable.
- ❖ Paciente con otras afecciones neurológicas
- ❖ Pacientes con deterioro de la función renal: tasa de filtrado glomerular menor de 40 ml/min/m²sc o creatinina >1.2 mg/dl.
- ❖ Paciente con enfermedad hepática identificado con la clasificación de Child PUGH B.
- ❖ Problemas a nivel tiroideos
- ❖ Hemoglobina Glucosilada mayor de 8%.

8.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- ❖ Pacientes que no acudan para realizar velocidades de conducción de control.
- ❖ Paciente que durante el estudio presente efectos adversos secundario al consumo del Cerebrolysin.
- ❖ Datos insuficientes para incluir en el análisis estadístico
- ❖ Retiro voluntario del estudio

9.- VARIABLES:

VARIABLE	CLASIFICACION	UNIDAD DE MEDIDA	OPERACIONALIZACION
VARIABLE INDEPENDIENTE			
CEREBROLYSIN	CUALITATIVA/CONTINUA	MILIGRAMOS	Administración de Cerebrolisyn
VARIABLES DEPENDIENTES			
EVA	CUANTITATIVA/ORDINAL	NUMERICA	Escala de dolor visual
VELOCIDAD DE CONDUCCION PERONEO 1 TOBILLO	CUANTITATIVA/CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de conducción del nervio peroneo previo a la administración de Cerebrolisyn
ONDA F PERONEO 1	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de expansión de la onda F en nervio peroneo previo a la administración de Cerebrolisyn
VELOCIDAD DE CONDUCCION TIBIAL 1 TOBILLO	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de conducción del nervio tibial previo a la administración de Cerebrolisyn
ONDA F TIBIAL 1	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de expansión de la onda F en el nervio tibial previo a la administración de Cerebrolisyn
VELOCIDAD DE CONDUCCION SURAL 1	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de conducción del nervio sural previo a la administración de Cerebrolisyn
VELOCIDAD DE CONDUCCION PERONEO 2 HUECO POPLITEO	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de conducción del nervio peroneo posterior a la administración de Cerebrolisyn
ONDA F PERONEO 2	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de expansión de la onda F en el nervio peroneo posterior a la administración de Cerebrolisyn
VELOCIDAD DE CONDUCCION TIBIAL 2 HUECO POPLITEO	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de conducción del nervio tibial posterior a la administración de Cerebrolisyn
ONDA F TIBIAL 2	CUANTITATIVA/ CONTINUA	MILISEGUNDOS	Velocidad de expansión de la onda F del nervio tibial previo a la administración de Cerebrolisyn
VARIABLES DE CONFUSIÓN			
GENERO	CUALITATIVA/DICOTOMICA	MASCULINO/FEMENINO	
EDAD	CUANTITATIVA/CONTINUA	AÑOS	AÑOS DE VIDA
GLUCOSA	CUALITATIVA/NOMINAL	MILIGRAMOS/DECILITRO	Monosacárido que evalúa la Diabetes Mellitus
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	CUALITATIVA/ORDINAL	PORCENTAJE	Mide el nivel de glucosa en los últimos 3 meses

VARIABLES DESCRIPTIVAS			
POLINEUROPATIA DIABETICA	CUALITATIVA/ORDINAL	LEVE/ MODERADA/ SEVERA	
DISESTESIA	CUALITATIVA/ORDINAL	LEVE/ MODERADA/ SEVERA	
PARESTESIA	CUALITATIVA/ORDINAL	LEVE/ MODERADA /SEVERA	
EXACERBACIONES NOCTURNAS	CUALITATIVA/DICOTOMICA	SI/NO	Síntomas presentes en la noche

10.- IMPLICACIONES ETICAS.

El presente protocolo no atenta contra la seguridad ni contra la dignidad de los pacientes y que cumple los criterios de ética estipulados con la declaración de Helsinki. Explicando a los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo, se espera que los resultados de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa que podría brindar la oportunidad para la realización de un ensayo clínico pivote; los riesgos de esta investigación son las reacciones adversas de la administración del Cerebrolysin.

La carta de consentimiento informado se solicitará previa a la inclusión del participante al estudio. Será solicitada por el equipo de apoyo del investigador. Inmediato a la administración del Cerebrolysin se revisará al paciente semanalmente con toma de signos vitales correspondientes para descartar cualquier reacción al mismo.

Esta investigación es prospectiva, longitudinal, observacional y descriptiva; encontrándose acorde a la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio se considera de riesgo mayor al mínimo ya que se realizará una intervención terapéutica (Artículo 17).

Después de lo expuesto en las guías operacionales del comité de ética de esta institución, se mantendrá la confidencialidad del expediente de cada paciente y se mantendrá en resguardo los datos de identificación y contacto, por lo que no se revelará la identidad a terceros según el Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud.

El paciente es libre de retirarse del estudio en el momento que lo desee. (Artículo 21, Fracciones I – VII de la Ley General de Salud).

10.1.- ORGANIZACIÓN

Para la publicación de este trabajo los créditos son los siguientes:

Primer Autor: Alfonso Grajales Balcázar Residente de 4to año del Centro Médico Issemym Ecatepec

Segundo Autor: Dr. Dante Rivera Zetina Jefe de Servicio de Medicina Interna del Centro Médico Issemym Ecatepec y Coordinador de la clínica de Demencias en Centro Médico Issemym Ecatepec.

Tercer Autor: Dr. Israel Vazquez Cruz Endocrinologo, del CMIE

Cuarto Autor: Dr Guillermo Antonio Molina de Dios, Neurofisiologo, Neurologo del CMIE

10.2 RECURSOS HUMANOS

Personal médico encargado de clínica de demencias. Dr. Dante Rivera Zetina Jefe de Servicio de Medicina Interna del Centro Médico Issemym Ecatepec y Coordinador de la clínica de Demencias en Centro Médico Issemym Ecatepec. Dr Guillermo Antonio Molina de Dios, Neurofisiologo, Neurologo del CMIE. Alfonso Grajales Balcázar Residente de 4to año de Medicina Interna del Centro Médico Issemym Ecatepec. Ignacio Tejeda Consultor Médico de Laboratorio EVER Pharma México S.A. de C.V., Distribuidor de Renacenz en México.

10.3 RECURSOS ECONOMICOS

El costo por paciente es de \$ 4673.20 y total de \$ 238,333.20; el costo por caja (dosis) es equivalente a 1,553.20 pesos, 100ml de solución salina al 0.9%, circuito de venoclisis, jeringa, torundas alcoholadas \$120.00 por dosis y Estudios de laboratorio por paciente: Química sanguínea, Hemoglobina glucosilada, pruebas de funcionamiento hepática y perfil tiroideo con un precio de \$ 1600.00 patrocinado por el centro médico ISSEMyM Ecatepec. La pasta conductora \$1200.00, Gasto de equipo de cómputo y papelería de \$200.00 pesos patrocinado por el investigador Dr. Alfonso Grajales Balcázar.

10.4 RECUROSOS MATERIALES

Equipo de cómputo, papel para fotocopias de formatos para concentimientos informados; pasta para estudio de neuroconduccion; soluciones parenterales, equipo de venoclisis y jeringa para aplicación, torundas alcoholadas, y tela adhesiva. Renacenz ampolletas de 10 ml (5 ampulas = 50 ml caja) 1 caja por paciente para 1 mes

11.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TIEMPO ACTIVIDAD	2016				2017		
	Marzo Abril	Mayo Junio Julio	Agosto Septiembre Octubre	Noviembre Diciembre	Enero Febrero	Marzo Abril	Mayo
Elaboración del proyecto							
Registro del proyecto							
Reclutamiento de pacientes							
Aplicación de cuestionarios							
Análisis de Información							
Reporte y Publicación de Resultados							

12.- RESULTADOS

Durante el periodo de octubre 2016 a enero 2017 se realizó la captación de 51 pacientes portadores de neuropatía diabética quienes ya contaban con antecedente de neuropatía diabética con tratamiento acorde a guías de práctica clínica nacionales e internacionales, quienes aceptaron la administración de cerebrolisina previa firma de consentimiento informado. Los 51 pacientes concluyeron de manera satisfactoria su seguimiento, no se registraron pérdidas de pacientes.

En la tabla 1 se resumen las características de la población de estudio, en dónde se aprecia predominio del género femenino, el tiempo promedio de evolución de la diabetes mellitus fue de 12.65 años, variando de 10 a 30 años como mínimo y máximo respectivamente, mientras que de la neuropatía diabética fue de 4.98 años, variando de 1 a 22 años como mínimo y máximo, respectivamente. Respecto del tratamiento empleado para la neuropatía diabética, se presenta predominantemente el empleo de pregabalina en 66.7% de los casos. 60% de los participantes referían disestesias leves, ninguno graves, mientras que las parestesias moderadas se presentaron en 41.2%, adicionalmente 45.1% de los participantes referían exacerbación de la sintomatología por las noches.

Tabla 1. Características de la población de estudio	
Variable	Total (51)
Genero	
- Hombres	12 (23.5%)
- Mujeres	39 (76.5%)
Edad (años)	59.08 +/- 10.08
Glucosa en ayuno (mg/dL)	129 +/- 30.68
Hemoglobina glucosilada	6.9 +/- 0.74
Tiempo de evolución de diabetes	12.65 +/- 3.7

mellitus tipo 2	
Tiempo de evolución de neuropatía diabética	4.98 +/- 3.67
Tratamiento para neuropatía diabética	
- Gabapentina	9 (17.6%)
- Gabapentina/Acetaminofén	1 (2%)
- Ibuprofeno	1 (2%)
- Ninguno	1 (2%)
- Pregabalina	1 (2%)
- Pregabalina/Acetaminofén	1 (2%)
- Pregabalina/Carbamazepina	1 (2%)
	34 (66.7%)
	3 (5.9%)
	2 (3.9%)
Disestesias	
- Leve	31 (60.8%)
- Moderada	20 (39.2%)
- Severa	0 (0%)
Parestesias	
- Leve	30 (58.8%)
- Moderada	21 (41.2%)
- Severa	0 (0%)
Exacerbación de síntomas por la noche	
- Si	23 (45.1%)
- No	28 (54.9%)

Tras realizar un análisis exploratorio inicial y comprobar que no existieran datos perdidos, se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables cuantitativas, resultando con una distribución normal, por lo que se realiza análisis mediante prueba de T de Student para evaluar la diferencia en las medias entre la población antes y después del tratamiento con cerebrolisina que se resume en la tabla 2.

En la prueba de T de Student para muestras relacionadas se aprecia que existe una diferencia entre las medias antes y después de la administración de cerebrolisina, siendo notorio en la disminución en la escala visual análoga de 1.25 puntos, así mismo en los estudios de neuroconducción con un discreto aumento en la velocidades registradas, siendo dónde se apreció mayor efecto en el nervio peroneo y en la amplitud de la onda F en nervios peroneo y tibial, siendo estas observaciones estadísticamente significativas con una $p < 0.05$, excepto en el nervio sural.

Tabla 2: análisis mediante T de Student					
Variable	Tratamiento con cerebrolisina		Diferencia de medias	t (IC 95%)	Valor de P
	Antes	Después			
Escala visual análoga	7 +/- 1.14	6 +/- 1.07	-1.25 +/- 1.14	-7.82 (-1.58 - -0.93)	0.000
Velocidad de neuroconducción del nervio peroneo	26.63 +/- 14.37	27.82 +/- 14.29	1.18 +/- 3.26	2.59 (0.27 - 2.10)	0.012
Onda F del nervio peroneo	20.78 +/- 10.93	22.33 +/- 11.43	1.55 +/- 3.35	3.30 (0.61 - 2.49)	0.002
Velocidad de neuroconducción del nervio tibial	15.02 +/- 13.89	16.53 +/- 13.09	1.51 +/- 5.06	2.08 (0.05 - 2.97)	0.043
Onda F del nervio tibial	12.56 +/- 11.94	14.87 +/- 12.35	2.31 +/- 5.07	3.26 (0.89 - 3.74)	0.002
Velocidad de neuroconducción del nervio sural	23.57 +/- 8.29	24.02 +/- 8.53	0.44 +/- 2.73	1.17 (-0.32 - 1.22)	0.247

Pulso pedial	2 +/- 1.21	2 +/- 0.89	0.47 +/- 0.61	5.49 (0.29 - 0.64)	0.000
Pulso tibial anterior	1 +/- 0.89	2 +/- 0.73	0.47 +/- 0.61	5.49 (0.30 - 0.64)	0.000
Pulso tibial posterior	2 +/- 0.78	2 +/- 0.72	0.35 +/- 0.59	4.24 (0.19 - 0.52)	0.000

Tras el análisis mediante la prueba de T de Student para muestras relacionadas, se decidió realizar una prueba de regresión lineal para identificar si existía alguna variable que pudiera relacionarse con la mejoría tras la administración de cerebrolisina tomándose como referencia las diferencias en las medias de escala visual análoga y velocidades de neuroconducción y amplitud de onda F del nervio peroneo y tibial contrastándose contra edad, tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 2, tiempo de evolución de la neuropatía diabética, glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada, encontrándose solamente correlación cuando se analizó la velocidad de neuroconducción del nervio peroneo:

Tabla 3: análisis mediante regresión lineal nervio peroneo		
Variable	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad	0.42 (0.04 – 0.23)	0.006
Tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 2	.029 (-0.34 – 0.39)	0.889
Tiempo de evolución de neuropatía diabética	-0.03 (-0.39 – 0.34)	0.884
Glucosa en ayuno	-0.03 (-0.03 – 0.03)	0.866
Hemoglobina glucosilada	-0.16 (-1.97 – 0.59)	0.283

De este análisis mediante regresión lineal simple, se aprecia que existe una tendencia de efecto de la edad sobre la diferencia en velocidad de neuroconducción en el nervio peroneo, sin embargo, por intervalo de confianza el efecto es mínimo.

Finalmente se realiza análisis exploratorio sobre la diferencia en escala visual análoga, velocidades de neuroconducción y ondas F del nervio peroneo en función del tratamiento empleado previamente (tabla 4)

Tabla 4: Modificaciones en escala visual análoga, velocidad de neuroconducción y onda F del nervio peroneo acorde a tratamiento previo

	Total	Escala visual análoga	Velocidad de neuroconducción	Amplitud onda F
Gabapentina	9 (17.6%)	-1 (1.22)	0.33 (3.08)	1.22 (2.43)
Pregabalina	34 (66.7%)	-1.26 (1.16)	1.57 (3.62)	1.35 (3.56)
Pregabalina/Acetaminofen	3 (5.9%)	-1.67 (1.52)	-	3 (5.19)
Pregabalina/Carbamazepina	2 (3.9%)	-1 (1.41)	1 (1.41)	3.5 (0.70)
Cerebrolysin	51(%)			

De esta correlación entre las diferencias en las variables de respuesta en función del tratamiento previo establecido, se aprecia que la mejoría en la escala visual análoga se presentó con mayor magnitud en los usuarios de pregabalina, así mismo la respuesta en velocidad de neuroconducción y amplitud de onda F se presentó cuando existía una combinación con pregabalina, presentando menor variabilidad el grupo que combino pregabalina con carbamazepina.

13.- DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en vista de la problemática creciente que se presenta en nuestro país con respecto de las enfermedades crónico-degenerativas y sus complicaciones, siendo el objeto de estudio para esta tesis la neuropatía diabética ya que además de correlacionar con complicaciones micro y macrovasculares, condiciona discapacidad física, adicionalmente de que los tratamientos actualmente empleados no han conseguido un control adecuado de la sintomatología, por lo que es necesario la identificación de otras opciones terapéuticas.

Se ha propuesto en estudios recientes que la cerebrolisina podría mejorar la sintomatología de los pacientes, sin embargo, se cuenta con poca experiencia al respecto sobre su empleo para esta entidad, por lo que se realizó un ensayo clínico de antes y después.

Al analizar los resultados, en el sentido descriptivo, llama la atención diversos aspectos, por un lado, el género fue predominantemente femenino, si bien esto no forzosamente significa un gradiente biológico, sino las características de la población usuaria de servicios de salud del hospital dónde se realizó el estudio. El tiempo de evolución tanto de diabetes mellitus como de la neuropatía diabética son acordes a lo reportado en la literatura internacional, esperándose que a mayor tiempo de evolución mayor probabilidad de complicaciones. Respecto del tratamiento empleado, los dos agentes principales de tratamiento en esta población fueron gabapentina y pregabalina, acorde a recomendaciones en las guías internacionales se proponen ambos como opciones de primera línea para el tratamiento de esta entidad.

Pasando a la fase analítica, los resultados obtenidos de la prueba de T de Student para muestras relacionadas se aprecia que existe una disminución en la percepción del paciente de la sintomatología dolorosa documentado mediante la escala visual análoga, así mismo aumento en la velocidad de neuroconducción y aumento en la amplitud de la onda F, siendo esta observación consistente en los nervios peroneo y tibial.

Tras este análisis, surge la duda si existía algún factor asociado a estos hallazgos acorde a las características de la población, por lo que se realizó un análisis por regresión lineal simple, sin identificarse de manera plausible que la edad, el tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 2 o de la neuropatía diabética, así como niveles séricos de glucosa en ayuno estables o hemoglobina glucosilada se correlacionaran con la respuesta a cerebrolisina; así mismo al evaluar los tratamientos empleados previamente, la mayor respuesta se presentó al combinarse cerebrolisina con pregabalina y carbamazepina.

14.- CONCLUSIÓN

En vista de los resultados obtenidos, surgen muchas dudas al respecto de la utilidad de Cerebrolysin en el contexto de neuropatía diabética, tanto en el sentido costo-beneficio como calidad de vida. En esta población el empleo de Cerebrolysin mostro un adecuado perfil de seguridad y mejoría de la sintomatología y de manera objetiva de la velocidad de neuroconducción y amplitud de ondas F, sin embargo, las limitaciones que se presentan en este estudio son evaluar solamente pacientes con control glucémico ya que esto limita la extrapolación de los resultados, por otro lado, la muestra de pacientes es relativamente pequeña, por lo que se esperaría que al realizarse un estudio más grande y con mayor tiempo de seguimiento se pueda apreciar si el efecto de la Cerebrolysin es temporal o sostenido y la frecuencia de administración del fármaco. Estos resultados podrían servir de base para un estudio subsecuente para evaluar la eficacia de Cerebrolysin en un estudio de no inferioridad.

15.- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012 Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control
2. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Sorkin JD, Macko RF. Microvascular tissue plasminogen activator is reduced in diabetic neuropathy. *Neurology* 2007; 69:268.
3. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care* 2009; 32:680.
4. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008; 9:14.
5. Singh r, Barden A, Mori T, Beilin I. Advanced glycation end-products: a review *Diabetologia* 2001; 44:129
6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813.
7. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55:498.
8. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabó C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem* 2005; 12:267.
9. Li F, Drel VR, Szabó C, et al. Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes* 2005; 54:1514.
10. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:257.
11. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *FASEB J* 2005; 19:638.
12. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004; 25:612.
13. Sima AA, Nathaniel V, Prashar A, et al. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy. Endothelial cell dysjunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. *Diabetes* 1991; 40:1090.
14. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* 2000; 55:83.
15. Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, et al. Ischemia-reperfusion injury causes oxidative stress and apoptosis of Schwann cell in acute and chronic experimental diabetic neuropathy. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7:1513.
16. Cotter MA, Jack AM, Cameron NE. Effects of the protein kinase C beta inhibitor LY333531 on neural and vascular function in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:311.
17. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10:144.
18. Leininger GM, Vincent AM, Felxan EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9:26.
19. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol* 2012; 25:536.
20. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014; 348:g1799.

21. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD007543.
22. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29:340.
23. Perkins BA, Bril V. Early vascular risk factor modification in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352:408.
24. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956.
25. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy Aaron I. Vinik, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 2016; 374:1455-1464
26. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376:419.
27. Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation; 2011 May 17 (reaffirmed 2016 Nov 22)
28. Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy. Biesenbach G, Grafinger P, Eichbauer-Sturm G, Zazgornik J. *Wien Med Wochenschr.* 1997;147(3):63-6. German.
29. Cerebrolysin (Renacenz)Revisión de su uso en la demencia, *Drugs Aging* 2009; 26 (11): 893-915
30. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R, Zhang L., Lu M., Szalad A., Doppler E., Hitzl M., and Gang Z., Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke; *J Neurosci Res.* 2010 November 15; 88(15): 3275–3281.
31. X. Antón Álvarez and Fuentes P., CEREBROLYSIN IN ALZHEIMER'S DISEASE; *Drugs of Today* 2011, 47(7): 487-513.
32. Plosker G. and Gauthier S, Cerebrolysin (Renacenz) Revisión de su uso en la demencia; *Drugs Aging* 2009; 26 (11): 893-915.
33. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C., Aleixandre M., Linares C., Granizo E., Doopler E. Y Moessler H., Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer_s disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin; *European Journal of Neurology*, 2010; 1:1; pp1331-1468.
34. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C., Couseiro V., Aleixandre M., Vargas M., Linares C., Granizo E., Baurecht W., Doopler E., Y Moessler H., Combination Treatmen in Alzheimer`s Disease: Results of A Randomized Controlled Trial with Cerebrolysin and Donepezil; *Current Alzheimer Research*; 2011; 8:1; pp 583.591.
35. Acosta D, Fuentes L., Brusco P. Guerra M., Mena R, Nitrini R, Trujillo Z., Ventura R. LA ENFERMEDAD DE ALZHEMIMER, diagnostico y tratamiento; Una perspectiva latinoamericana; *Panamericana, Mexico*; 2011, pp. 3-118.
36. Muresanu D., Heiss W.D., Homberg V., Bejenaru O., Popescu C.D., Vester J., Rahlfs V., Doopler E., Guekhit A., Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a Randomized, Placebo-controlled, double-blind, multicenter trial (submitted for publication)
37. Rainer M., Brunnbauer M.,Dunky A.,etal. Therapeutic results with Cerebrolysin sinin the treatment o dementia. *WienMedWochenschr*1997; 147(18): 426-31

38. Muresanu D.F., The influence of Cerebrolysin on cognitive performance in patients suffering from vascular dementia. Unterach, Austria: EBEWE Pharmaceuticals Ltd, 1999.
39. Damulin I. V., Koberskaya N.N. Mkhitarian E.A., Effects of Cerebrolysin on moderate cognitive impairment since vascular insufficiency (a clinical electrophysiological study). *Neurosci Behav Physiol*, 2008; 38:6; pp 639-645.
40. Cerebrolysin improves sciatic nerve dysfunction in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy; Dong HY, et al. / *Neural Regeneration Research*. 2016;11(1):156-162.

16.- ANEXOS:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Uso exclusivo para protocolo de efecto de cerebrolysin como tratamiento en polineuropatía diabética simétrica distal diagnosticada por estudios de conducción nerviosa en pacientes con diabetes mellitus controlada

Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Servicio de Medicina Interna / Neurología/ Endocrinología

Consentimiento informado de protocolo de estudio

Lugar: Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, Estado de México

Fecha: _____ Hora: _____

Nombre del paciente: _____

Nombre del familiar Responsable: _____

Parentesco: _____

POR MEDIO DE ESTE DOCUMENTO, SE ME INFORMA QUE MI PACIENTE SE ENCUENTRA CON EL DIAGNOSTICO DE PROBABLE NEUROPATIA DIABETICA SIMETRICA DISTAL Y QUE ES CANDIDATO A LA REALIZACION DE ESTUDIO DE NEURO-CONDUCCIÓN NERVIOSA DE PERONE, TIBIAL Y SURAL(PIERNA DERECHA O IZQUIERDA); AL CONFIRMAR LA NEUROPATIA POR ESE ESTUDIO, SE PROCEDE A REALIZAR LA APLICACIÓN VIA INTRAVENOSA DE CEREBROLYSIN, MEDICAMENTO QUE SE ESPERA MEJORE EL DOLOR Y SU CALIDAD DE VIDA. SU ADMINISTRACION ESTA SUJETA A PROTOCOLO DE ESTUDIO, CON LA FINALIDAD DE EVALUAR SI EXISTE MEJORIA EN LA CONDUCCION NERVIOSA AFECTADA POR LA DIABETES MELLITUS.

EL PRODUCTO ADMINISTRADO NO ES UN MEDICAMENTO O UNA DROGA, SIMPLEMENTE ES UNA PROTEINA SIMILAR AL TEJIDO NERVIOSO, PROBANDO MEJORIA EN LESIONES AGUDAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (EVENTO VASCULAR CEREBRAL/ TRAUMATISMO CRANEOCEFALICO); CON POCOS

EFFECTOS SECUNDARIOS, DENTRO LOS CUALES SON DOLOR ABDOMINAL, ALTERACION ESTADO DE ANIMO, DEL CICLO DE SUEÑO; RARAMENTE CONVULSIONES Y ALERGIAS DERMATOLOGICAS; CON NINGUN REGISTRO DE PARADA CARDIORESPIRATORIA O MUERTE. EN CASO DE PRESENTAR ESTAS REACCIONES SE SUSPENDERA LA ADMINISTRACION DEL MISMO Y SE DARA TRATAMIENTO A LOS SINTOMAS PRESENTADOS.

DECLARO QUE ME FUE EXPLICADO A MI ENTERA SATISFACCION LOS DETALLES DEL PROTOCOLO Y ENTIENDO EL MECANISMO DE ACCION DEL CEREBROLYSIN; SUS POSIBLES COMPLICACIONES Y EL PRONOSTICO ESPERADO; POR LO QUE AUTORIZO LA PARTICIPACION Y ACEPTO EL ESTUDIO DE CONDUCCION NERVIOSA MAS LA APLICACIÓN DEL PRODUCTO EN MI FAMILIAR; CONSINTIENDO DE FORMA LIBRE Y ESPONTANEA SIN NINGUN TIPO DE PRESION.

**RESPONSABLE DEL ESTUDIO: DR. ALFONSO GRAJALES BALCAZAR R4MI
CELULAR 5555013618. DIRECCION: AV DEL TRABAJO S/N COL. EL CARMEN
ECATEPEC DE MORELOS;ESTADO DE MÉXICO.**

SITIO Y LUGAR DE APLICACIÓN: CENTRO MEDICO ISSEMyM ECATEPEC

MODO DE REALIZACION DE ESTUDIO: SE REALIZARA PRUEBAS DE CONDUCCION NERVIOSA DE NERVIO, MOTOR TIBIAL, MOTOR PERONEO Y SENSITIVO DEL NERVIO PERONE Y SURAL.

MODO DE APLICACIÓN: SE ADMNISTRO CEREBROLYSIN A DOSIS DE 50 ML 215.2 MG EN 10 ML DOSISI TOTAL DE : 1076 MG DILUIDOS EN 100 ML DE SOLUCION SALINA AL 0.9% A PASAR EN 2 HRS. REEVALORACION EN 1 SEMANA Y NUEVA VALORACION DE PRUEBAS DE CONDUCCION NERVIOSA DE NERVIO, MOTOR TIBIAL, MOTOR PERONEO Y SENSITIVO DEL NERVIO PERONE Y SURAL.

ADEMAS AUTORIZO QUE MI CASO SEA UTILIZADO CON FINES ESTADISTICOS Y EN CUALQUIER NIVEL DE APRENDIZAJE MEDICO; Y COMPRENDO QUE EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO REVOCAR EL CONSENTIMIENTO QUE AHORA OTORGO.

TAMBIEN ENTIENDO QUE CONSERVO MI DERECHO DE RETIRARME DEL ESTUDIO EN CUALQUIER MOMENTO, QUE CONCIERE CONVENIENTE, SIN QUE ELLO AFECTE LA TENCION MEDICA QUE RECIBO EN EL INSTITUTO.

FAMILIAR QUE AUTORIZA

MEDICO INFORMANTE

TESTIGO

TESTIGO

ELABORO: DR GRAJALES BALCÀZAR ALFONSO

Estudio de Conduccion Nerviosa Neuroconduccion Nerviosa del Tibial

Electrodo de captacion: se coloca en el punto motor del abductor del primer dedo que se encuentra a 1 cm detrás y 1 cm por debajo del tuberculo navicular

Electrodo de referencia: primer falange del primer orfejo

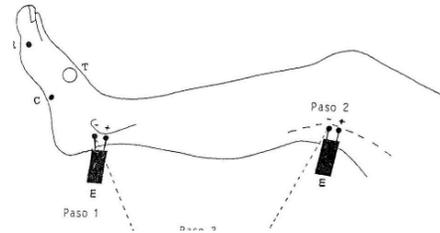
Tierra: dosro del pie o talon

Sitios de estimulacion: 1 cm detrás del maleolo medial

Hueco popliteo en la union del tercio lateral con el medial

Sitio de estimulación	Potencial evocado motor	
	Amplitud (milivoltios)	Latencia (milisegundos)
Tobillo	5.8 ± 1.9	3.96 ± 1.0
Rodilla	5.1 ± 2.2	12.5 ± 1.53

Neuroconducción motora	
Segmento	Velocidad Metros/segundo
Tobillo-Rodilla	48.5 ± 3.6



Neuroconduccion Motora del Nervio Peroneo

Sitio de Captacion: Musculo Pedio

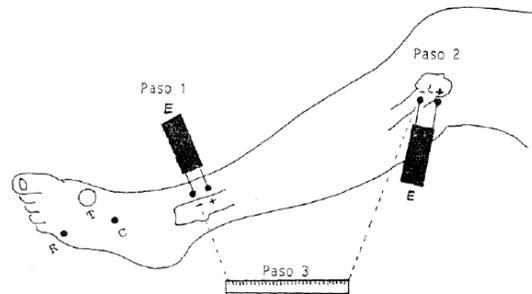
Referencia: Articulacion metatarso – falangica de 5º dedo

Electrodo de Tierra(T): En el dorso del pie

Sitios de Estimulación: Tobillo en la cara lateral de la tibia, detrás de cabeza de perone y rodilla, con el catodo (-) en direccion distal

Sitio de estimulación	Potencial evocado motor	
	Amplitud (milivoltios)	Latencia (milisegundos)
Tobillo	5.1 ± 2.3	3.77 ± 0.86
Rodilla	5.1 ± 1.9	12.51 ± 1.17

Neuroconducción motora	
Segmento	Velocidad Metros/segundo
Tobillo - Rodilla	52.0 ± 2



NEUROCONDUCCION SENSISITIVA DEL NERVIO SURAL

SITIO DE CAPTACION: Punto medio de la distancia entre el vértice del maleolo externo y curva posteroinferior del talón

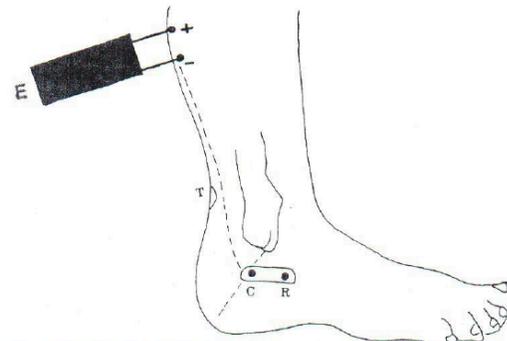
Referencia: 3 cm a la captacion

Sitio de estimulacion: Posicion postero lateral de la parte media de la pierna

Valores normales: Amplitud 20.9 ± 8.0

Latencia 2.7 ± 0.3

Velocidad de conducción 52.5 ± 5.6



PLAN DE ACCION EN CASO DE EFECTOS ADVERSOS DE CEREBROLYSIN

Rápida evaluación

1.-Estado de conciencia: Deberá establecerse inmediatamente a la admisión del paciente. Para su valoración será útil la escala de Glasgow. Se considerarán las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de la vía aérea en todo paciente en estado comatoso o con Glasgow menor a 9.

2.-Estado de la vía aérea: Siempre se aportará un suministro extra de oxígeno por máscara o puntas nasales. Se deberá constatar que no exista obstrucción de la vía aérea. Si ésta existiera o se sospechara o el estado neurológico del paciente fuera de inconciencia, se realizará la intubación endotraqueal en forma inmediata previa autorización de familiar. Si no se pudiera practicar la intubación por edema de la vía aérea, se deberá traqueostomizar al paciente. Esta maniobra, preferentemente, será practicada por un cirujano.

3.-Valoración cardiovascular: La posición de Trendelenburg favorecerá el aumento del retorno venoso. Se tomará la tensión arterial. Si existiera paro cardiorrespiratorio, se deberán instituir las maniobras de reanimación habituales inmediatamente.

4.-Discontinuar la administración de Cerebrolysin

5.-Antihistamínicos:

I. Difenhidramina: por vía intravenosa, intramuscular u oral, dosis única de 0,5 a 2 mg/kg (dosis máxima 50-75 mg). Se repetirá cada 6 horas por 48 horas.

Ningún antihistamínico sustituye a la adrenalina.

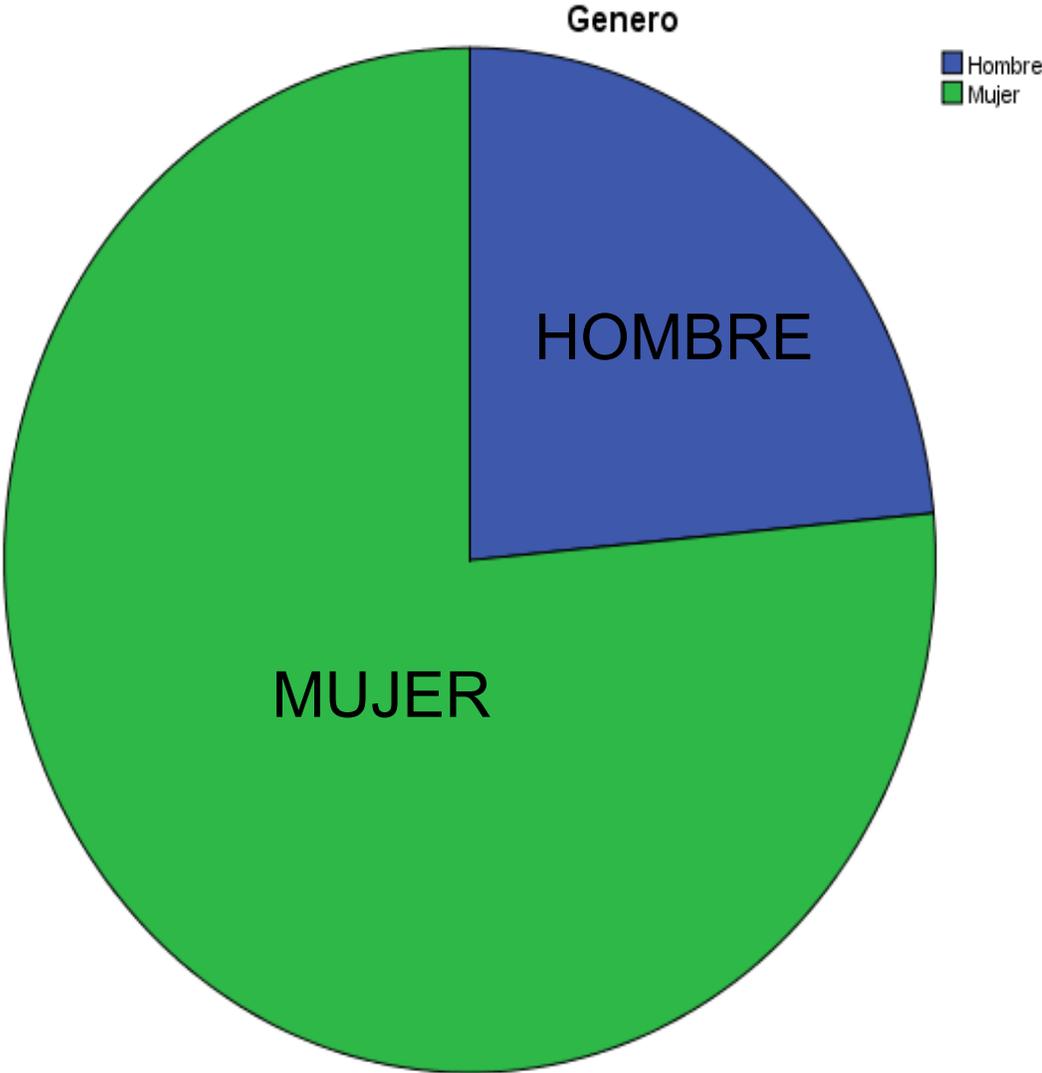
II. Hidroxicina: podrá optarse por esta droga cuando se utilice la vía oral.

Dosis 0,5 a 2 mg/kg (dosis máxima 100 mg en el día). Se repetirá cada 6 horas por 48 horas.

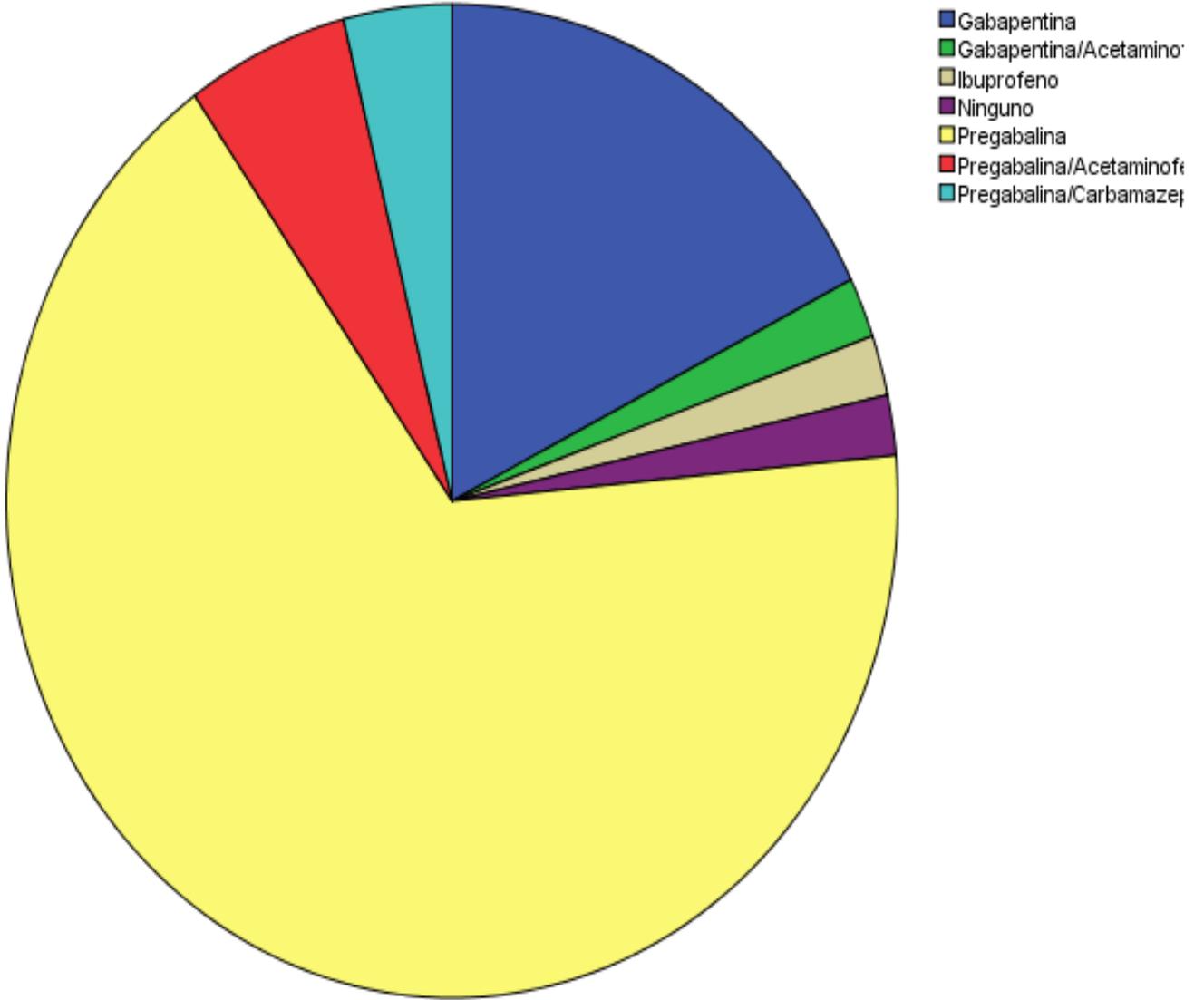
6.-Hidrocortisona 200 mg intravenosa diluida en 50 cc de solución salina al 0.9% para pasar en bolo DU

7.- Noradrenalina 8 mg en infusión en 100 cc de solución glucosada al 5%. Dosis de 2-20 microgramos/kg/minuto

GRAFICÓS:

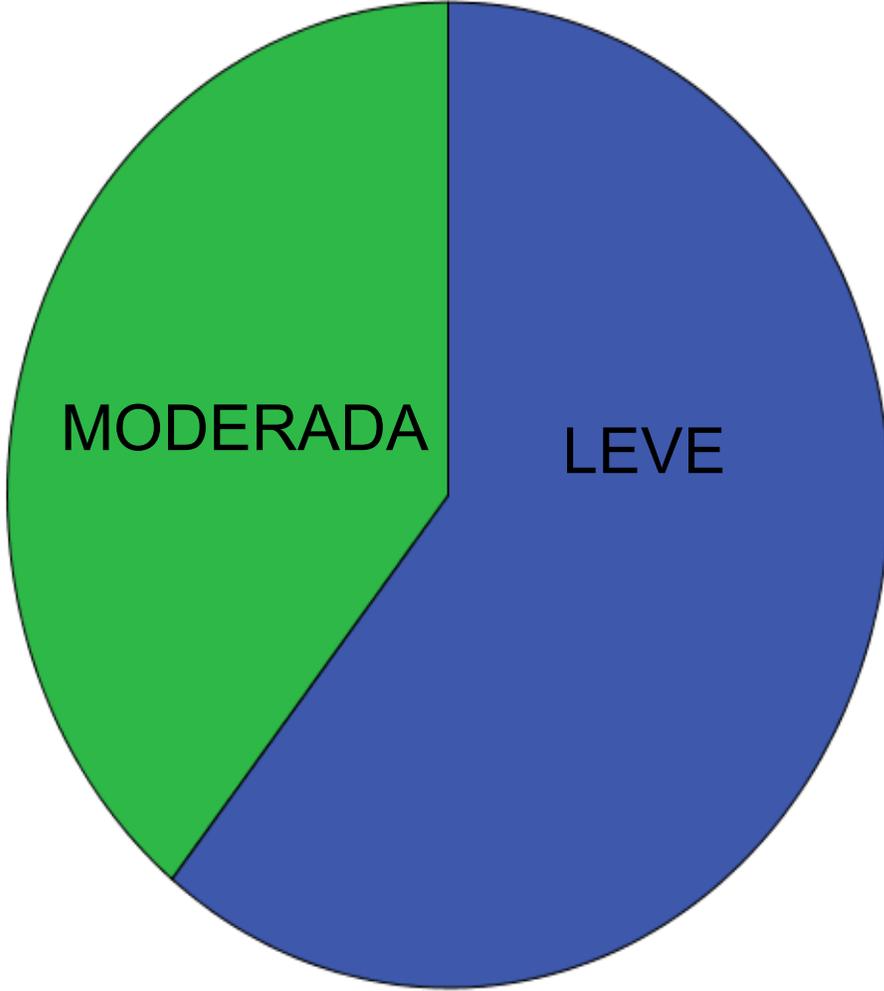


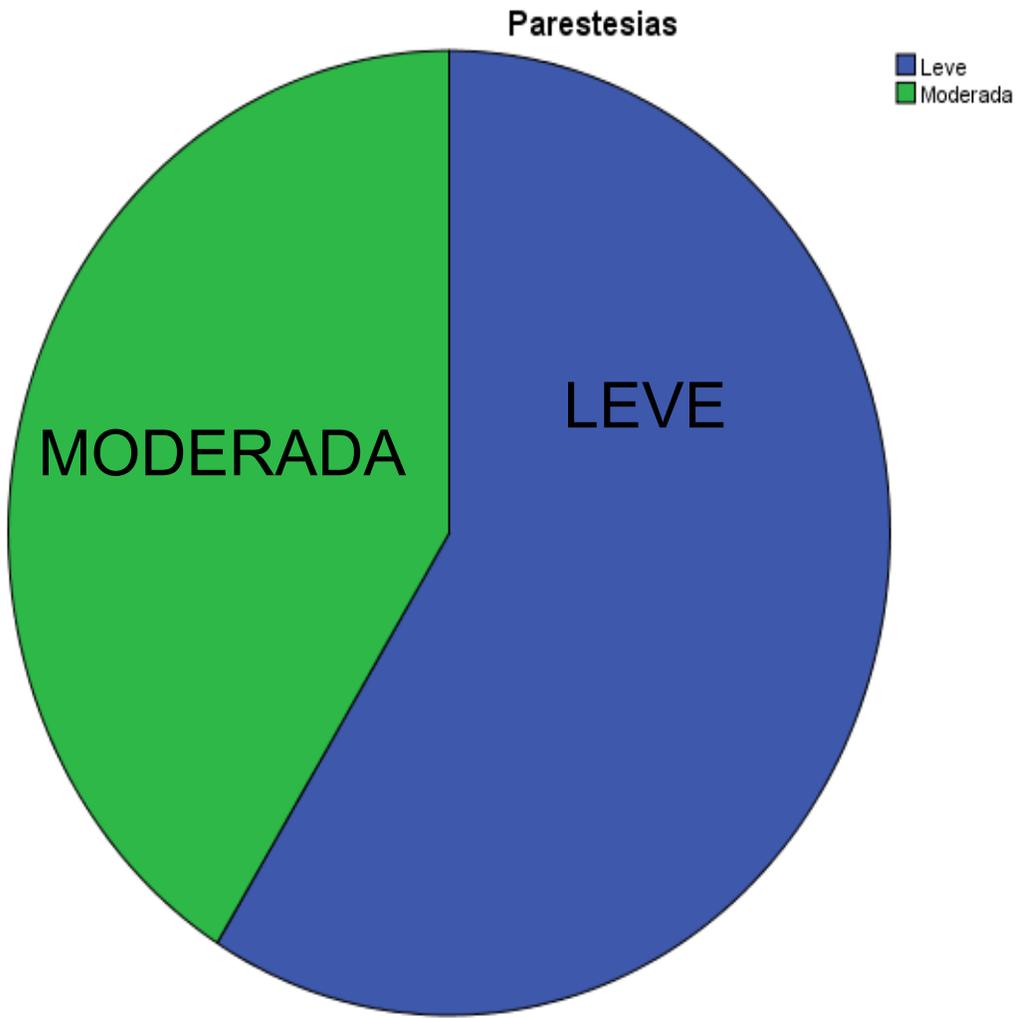
Tratamiento para neuropatía diabética



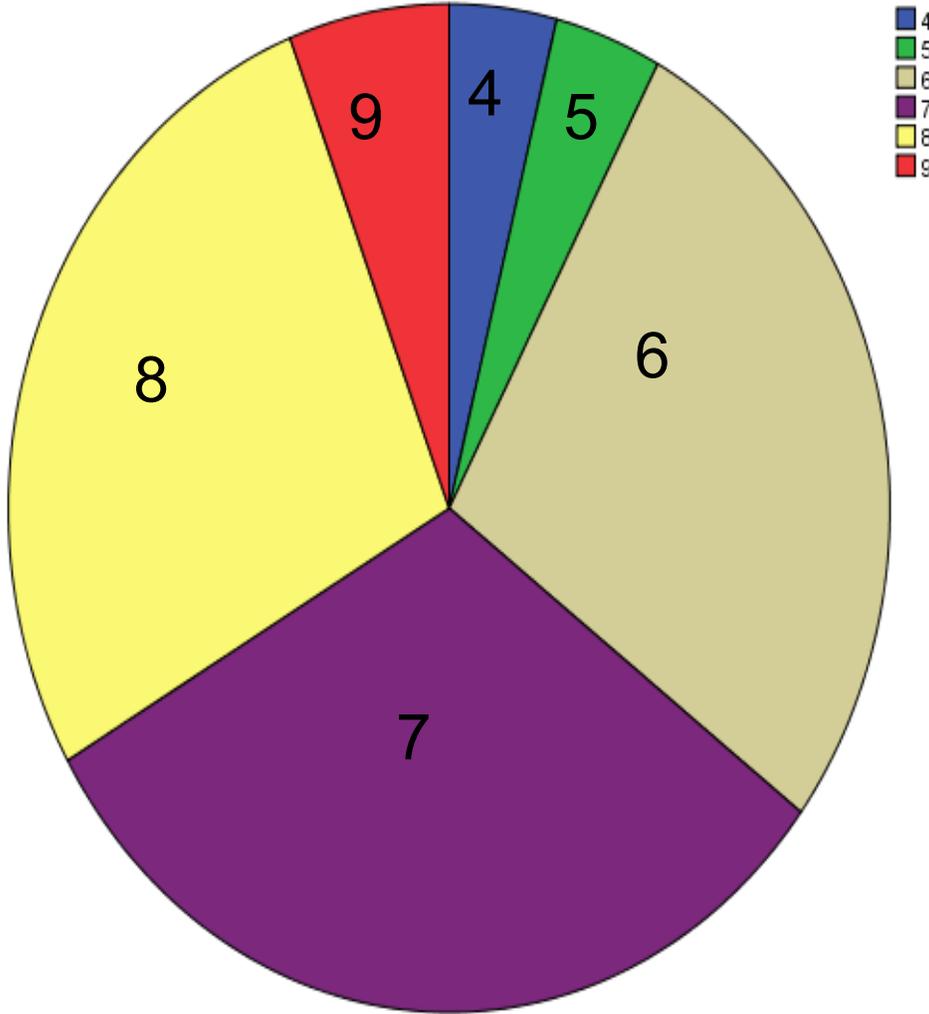
Disestesias

- Leve
- Moderada

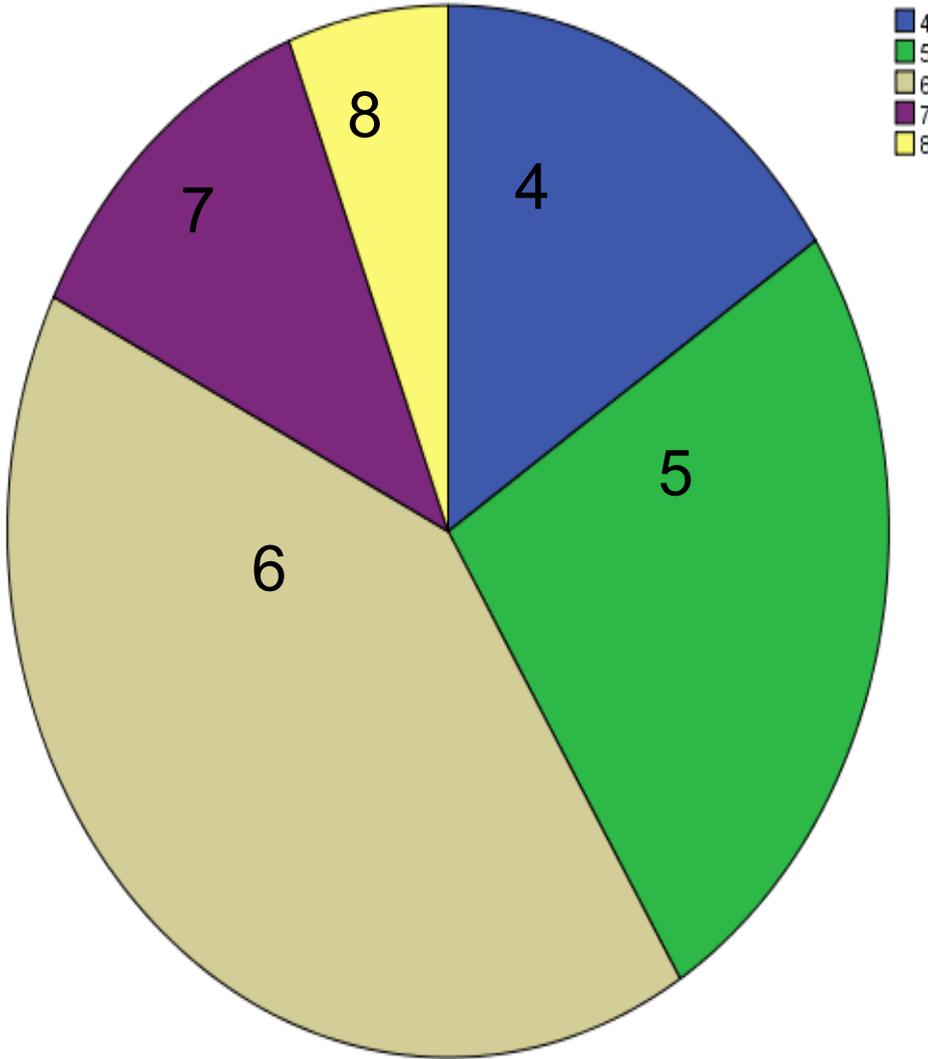




Escala visual analoga del dolor basal



Escala visual analoga del dolor posterior



Exacerbación de síntomas por la noche

