



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N.SIGLO XXI

TITULO:
“LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”

TESIS QUE PRESENTA:
DR. FABIÁN CARRANZA ENRÍQUEZ

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

ASESORES:
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA
DR. SERGIO DE JESÚS AGUILAR CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO, C.D.MX., FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



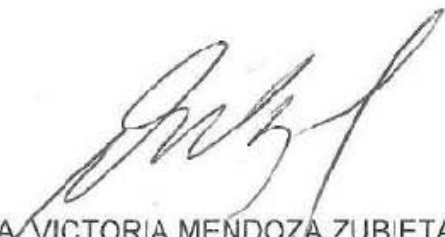
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

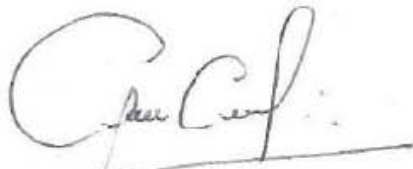
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

“LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y SU ASOCIACIÓN CON LA PREVALENCIA Y SEVERIDAD DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
ASESOR DE TESIS
INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 05 de marzo de 2019

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **La variabilidad glucémica y su asociación con la prevalencia y severidad de la neuropatía diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-031

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA Y SUBSECRETARÍA SOCIAL

DEDICATORIAS

*A TODOS Y CADA UNO DE LOS PACIENTES QUE HICIERON POSIBLE ESTE TRABAJO;
NUESTRO QUEHACER DIARIO COMO MÉDICOS SE DA PARA Y POR USTEDES*

A OLIVERIO Y JESÚS, QUIENES SIEMPRE SERÁN PARA MI UN EJEMPLO DE VIDA

AGRADECIMIENTOS

A Laura y Mauricio, a quienes debo quien soy, el donde estoy y a donde voy.

Al Dr. Aldo Ferreira, por su invaluable apoyo desde el primer momento del desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Luis Guizar y la Dra. Maura Noyola, quienes también me ofrecieron su tutoría y más de un sabio consejo.

Al Dr. Sergio Aguilar, quien confió en esta idea desde que fue concebida y sin dudar me ofreció su ayuda.

A Diana Molina, el Sr. Lino, residentes del servicio de Neurofisiología, personal de laboratorio, sin quienes no habría sido posible este trabajo.

Al Dr. Juan Carlos Anda, por abrirme las puertas del servicio de Medicina Interna y ser un gran ejemplo de humanismo y vocación a la enseñanza.

Al Dr. Guillermo Flores y al Dr. José Malagón, grandes maestros a quienes debo mi mayor crecimiento en el razonamiento y juicio médicos.

Al Dr. Raúl Melo, Dr. Omar Rodríguez, Dr. Emmanuel Menchaca, Dr. Víctor Rodríguez, Dra. Claudia Castañeda, y otros tantos mentores a quienes debo tanto aprendizaje durante mi primer año de residencia.

A todos mis compañeros y amigos de residencia, por aligerar la carga que representa esta etapa de preparación, y enseñarme, entre mil y un cosas más, que no todo es medicina.

ÍNDICE

1.	Resumen	6
2.	Introducción	9
3.	Justificación	18
4.	Planteamiento del problema:	
i.	Pregunta de investigación	18
5.	Objetivos	19
6.	Hipótesis	19
7.	Material y métodos:	
i.	Tipo de estudio	19
ii.	Universo de trabajo	20
iii.	Lugar de desarrollo del estudio	20
iv.	Tamaño de la muestra	20
v.	Criterios de inclusión	20
vi.	Criterios de exclusión	21
vii.	Descripción de las variables de estudio	21
8.	Metodología y procedimientos:	
i.	Descripción general del estudio	23
9.	Consideraciones éticas	24
10.	Análisis estadístico	25
11.	Recursos, financiamiento y factibilidad	25
12.	Resultados	28
13.	Discusión	33
14.	Conclusión	36
15.	Referencias bibliográficas	37
16.	Anexos	40

1. Resumen

a) Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 forma parte de los trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, y se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia consecuente de insulina. Las complicaciones microvasculares son las responsables de la mayor parte de la morbilidad, hospitalizaciones y muerte en esta población. Entre estas se encuentra la Neuropatía Diabética (ND), siendo la Polineuropatía Distal y Simétrica (PDS) la forma de manifestación más frecuente, y cuyo diagnóstico es predominantemente clínico. Hasta en el 50% de los casos es asintomática, y la PDS subclínica se evidencia mediante anomalías de conducción nerviosa.

Actualmente existe evidencia contundente del aumento del riesgo de complicaciones microvasculares de forma proporcional al promedio de los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Estudios recientes también sugieren que las variaciones en el tiempo de los niveles de HbA1c pueden ser un factor de riesgo adicional para el desarrollo de retinopatía y nefropatía en adultos con DM tipo 1. Esta relación no se ha evidenciado de forma consistente en la ND.

En el presente estudio el objetivo principal fue determinar la relación que existe entre la variabilidad en el tiempo de los niveles de HbA1c y la aparición de Neuropatía Diabética, así como con la severidad de la misma.

b) Material y métodos:

Se trata de un estudio de cohorte, observacional y retroprospectivo, en el cual se incluyeron a 23 pacientes con diagnóstico de DM tipo 1 con seguimiento en la consulta externa de Endocrinología del Hospital de Especialidades (H. E.), Centro Médico Nacional (C.M.N.) Siglo XXI. Se diagnosticó y cuantificó el grado de severidad de la ND mediante el uso de una escala validada (que a su vez recaba el hallazgo de signos clínicos concretos), así como mediante un estudio de conducción nerviosa (ENC). Se excluyeron otras causas secundarias de neuropatía mediante la realización de exámenes de laboratorio específicos. Se obtuvo de forma retrospectiva (a 3 años) todas las determinaciones en sangre de HbA1c para el cálculo del promedio y desviación estándar.

Análisis estadístico: se describió los resultados utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución). Se evaluó la asociación entre la variabilidad de HbA1c y la presencia de ND utilizando las pruebas de chi cuadrada y correlación de Spearman. Se buscaron diferencias en otras variables de estudio en los pacientes con y sin ND utilizando U de Mann Whitney o t de Student. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

c) Resultados:

Se incluyó a un total de 23 pacientes que fueron categorizados en dos grandes grupos (con o sin diagnóstico de ND, empleando el ENC como estándar diagnóstico). El 70% tuvieron ND. El 78% fueron del sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico de la DM1 fue de 11 años. La mediana del tiempo de diagnóstico de 23 años. En todos los pacientes se encontró función renal conservada con base en niveles séricos de creatinina (0.83 ± 0.19 mg/dL) y de urea (mediana de 27.5 mg/dL). La insulina glargina se empleó con mayor frecuencia (65%) y el 83% de los pacientes aplicaba un esquema basal-bolo.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la Variabilidad Glucémica (VG) y la prevalencia o severidad de ND (expresada como escala basada en ENC, hallazgos a la exploración física o grado de sintomatología).

La variable que presentó mayor correlación con la presencia de ND fue la edad al diagnóstico de la DM tipo 1 menor o igual 15 años, con un RR de 0.53.

Se construyó una curva ROC para comparar la escala MDNS con el ENC como el estándar de oro, mostrando un ABC de 0.80 (0.62-0.98).

d) Conclusiones:

La correlación entre los hallazgos descriptivos plasmados en el presente estudio y los ya estipulados en la literatura son concordantes. Con base en los resultados obtenidos, se refutó la hipótesis acerca de la relevancia de la VG como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ND, así como de su influencia sobre la severidad clínica de la misma. Se trata de un hallazgo precariamente descrito con anterioridad en la ND, demostrándose además un comportamiento distinto al esperado en comparación con otras complicaciones microvasculares de la DM.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno:	Carranza
Apellido materno:	Enríquez
Nombre:	Fabián
Teléfono:	(449) 911 63 40
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Medicina Interna
Número de Cuenta:	517236974
2. Datos del asesor(es)	
Apellido paterno:	Ferreira
Apellido materno:	Hermosillo
Nombre(s):	Aldo
Apellido paterno:	Aguilar
Apellido materno:	Castillo
Nombre(s):	Sergio de Jesús
Apellido paterno:	Noyola
Apellido materno:	García
Nombre(s):	Maura Estela
3. Datos de la Tesis	
Título:	“La Variabilidad Glucémica y su asociación con la prevalencia y severidad de la Neuropatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1”
No. de páginas:	46
Año:	2019
Número de registro:	R-2019-3601-031

2. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de esta. La DM tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina.¹

La DM no es meramente un trastorno del metabolismo de la glucosa, sino también una causa de enfermedad vascular que puede afectar a prácticamente cualquier tipo y tamaño de vaso sanguíneo en el organismo. Las complicaciones vasculares de la DM son las responsables de la mayor parte de la morbilidad, hospitalizaciones y muerte en esta población.²

La neuropatía diabética (ND) es la más común y, en términos generales, la más intratable de las complicaciones de la Diabetes. Involucra fibras nerviosas tanto sensoriales como motoras, así como autonómicas. En pacientes con DM tipo 2, la prevalencia se ubica en rangos de entre el 7% dentro del primer año del diagnóstico, hasta el 50% tras 25 años de evolución del padecimiento; si se incluyen a pacientes con hallazgos subclínicos, la prevalencia excede el 90%.³

La prevalencia de la ND en pacientes con DM tipo 1 es diferente dependiendo del criterio para definirla. Un estudio de complicaciones microvasculares en pacientes con DM tipo 1 con seguimiento a 10 años e incluyendo a 5,000 niños demostró a la retinopatía como la más común, con incidencia de 3.5% en mujeres y 2.5% en hombres; la neuropatía reveló cifras de 1.5 y 0.5%, respectivamente.

Sin embargo, la prevalencia de estas complicaciones aumenta en pacientes mayores de 20 años, describiéndose en otra cohorte similar de pacientes (mayores de 10 años) una prevalencia de nefropatía del 27.2%, de retinopatía del 24% y de neuropatía del 8.5%.⁴

Finalmente, la incidencia de ND a lo largo de la vida de un individuo con DM tipo 1 se estima en aproximadamente 54%, comparada con la de un 45% en pacientes con DM tipo 2.⁵

En nuestro país, clásicamente se ha reportado que el 60% de los pacientes con DM tipo 2 tienen ND. Estudios más contemporáneos revelan cifras del 54 al 69% en unidades de atención primaria,^{6,7} alcanzando valores del 95% entre pacientes con DM tipo 2. En hospitales de referencia (tercer nivel de atención), la prevalencia de ND en pacientes con DM1 es del 73% de acuerdo a un estudio reciente,⁸ con reportes previos encontrando un porcentaje similar del 69%.⁹

Todos los datos antes expuestos se basan mayormente en el diagnóstico clínico de ND, sin tomar en cuenta alteraciones evidenciadas en estudios de conducción nerviosa.

La ND es reconocida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) como “la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en pacientes con diabetes, después de excluir otras causas”. De la misma forma en que sucede con otras complicaciones microvasculares, el riesgo de desarrollar ND es proporcional a la magnitud y duración de la hiperglucemia, y algunos individuos pueden poseer atributos genéticos que les predispongan a desarrollar esta complicación.¹⁰

El mecanismo preciso de daño a los nervios periféricos inducido por la hiperglucemia no se conoce, pero se ha relacionado a mecanismos tales como la acumulación de polioles, la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs por sus siglas en inglés) o el estrés oxidativo; asimismo, se encuentra bien descrito el papel en la patogénesis de la ND de la Proteína C Reactiva (PCR) y de los procesos proinflamatorios, con moléculas tales como la Quinasa de la Proteína Activada por Mitógenos (MAP-Quinasa) siendo identificadas como potenciales blancos terapéuticos.

3

Si bien existen algunas diferencias en el espectro clínico y los mecanismos fisiopatológicos de la ND entre pacientes con DM tipo 1 y 2, se describe también una extensa sobreposición entre ambas.⁵

Los tipos de ND mejor descritos y aceptados son los siguientes:

- a) Polineuropatía Distal Simétrica (PDS): la más común de todas, con manifestaciones clínicas en el 50% de los casos, siendo éstas el dolor (descrito como urente, punzante o en forma de “descargas eléctricas”), parestesias e hiperestesias. Los déficit sensoriales opacan a los motores (siendo clara una debilidad distal solo en los casos más severos) y aparecen primero en las regiones distales de las extremidades, progresando lentamente con un patrón “en guante

y calcetín”, con igual progresión en severidad y duración de los síntomas. Dichos síntomas típicamente empeoran durante la noche e interrumpen el sueño fisiológico. Clínicamente, las fibras nerviosas largas son las primeras involucradas, afectándose de esta forma la propiocepción, la percepción de la vibración, presión y el tacto fino. Posteriormente, la afección de las fibras pequeñas (la cual inicia de forma subclínica antes que la de las fibras largas) se manifiesta por interrupción de la percepción del dolor y la temperatura, así como ausencia de reflejos tendinosos.

b) Mononeuropatía Diabética Aguda: La neuropatía craneal en pacientes con DM involucra con mayor frecuencia el nervio oculomotor, seguido del troclear y el facial. La paresia del tercer par craneal con afección pupilar es una manifestación característica de la ND, sin embargo la fisiopatología subyacente es distinta, siendo atribuida en este caso a un infarto en el territorio de las fibras nerviosas afectadas. El involucro aislado de prácticamente cualquier nervio periférico ha sido descrito en estos pacientes, sin embargo los más comunes son el femoral, el ciático y el peroneo, en orden decreciente; la fisiopatología del daño en estos casos es distinta, al tratarse más bien de un síndrome de “atrapamiento”.

c) Mononeuritis o Poliradiculitis Múltiple: presenta una sobreposición clínica con la categoría anterior, con afección de múltiples nervios periféricos que puede ser unilateral o asimétrica, de distribución aleatoria, y tiende a ocurrir en pacientes de mayor edad en etapas tempranas de la enfermedad. Nuevamente la fisiopatología implicada es a través del infarto de las fibras nerviosas como consecuencia de la oclusión del “vasa vasorum” encargado de la irrigación de las mismas.

d) Síndromes diabéticos (Neuropatías Plexo-radiculares): de presentación subaguda a expensas de dolor importante, seguido de debilidad igualmente significativa; suele afectar a pacientes en estadios tempranos, y se describen tres principales: cervical, torácica y lumbosacra (la cual ha sido llamada de varias formas, incluidas la Amiotrofia Diabética, Neuropatía Diabética Proximal o síndrome de Bruns-Garland).

e) Neuropatía autonómica: es un desorden generalizado de las fibras colinérgicas, adrenérgicas y peptidérgicas autonómicas dentro de un contexto de DM subyacente, excluyendo otras causas posibles identificables. Existen formas subclínicas identificadas solo mediante la realización de pruebas, y sus respectivas formas clínicas. Se puede a su vez clasificar por la

afección en distintos órganos y/o sistemas: cardiovascular, gastrointestinal, vesical, genitourinaria (Ej.: la disfunción eréctil o la disfunción sudomotora).¹¹

Según la ADA en sus guías 2017 para el manejo de la ND, el diagnóstico de la PDS es predominantemente clínico en un paciente con diagnóstico previo de diabetes, ante el hallazgo de una combinación típica de sintomatología e hipoestesia simétrica distal, o signos típicos sin sintomatología asociada.¹² De acuerdo a la Academia Americana de Neurología (AAN), existe una sólida evidencia que demuestra que los síntomas por sí solos poseen una baja sensibilidad para el diagnóstico, siendo el hallazgo de múltiples signos mejor predictor para este fin que uno solo aislado y teniendo igual precisión una exploración simple del paciente en comparación con el uso de sistemas de puntuación complejos.¹³

A pesar de lo anterior, el diagnóstico de la PDS es uno de exclusión, ya que formas no diabéticas pueden estar presentes en estos pacientes y se puede considerar su búsqueda intencionada mediante la obtención de antecedentes heredofamiliares, historial de uso de medicamentos y la realización de exámenes de laboratorio dirigidos (niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico, función tiroidea, biometría hemática y una inmunoelectroforesis de proteínas en suero).¹²

Por su parte, en el año 2009 el “Panel de Consenso de Toronto” en ND definió guías específicas de diagnóstico que estiman la severidad de la ND Distal y Simétrica (PDS) basada en estudios de conducción nerviosa y signos y síntomas específicos. De este consenso se desprenden las siguientes definiciones, que son más aplicables para su uso con fines epidemiológicos o en ensayos clínicos y no para ser empleados en la práctica clínica diaria:

1. PDS posible: Síntomas o signos compatibles con Polineuropatía Distal y Simétrica. Entre los síntomas se incluyen sensibilidad disminuida, entumecimiento, sensación punzante, urente o dolorosa; de predominio en miembros pélvicos. Los signos incluyen: disminución de la sensibilidad de predominio distal o reflejos aquíleos disminuidos o ausentes.

2. PDS probable: Combinación de síntomas y signos compatibles, que incluyan dos o más de los siguientes: síntomas neuropáticos, sensibilidad distal disminuida o reflejos aquíleos disminuidos o ausentes.

3. PDS confirmada: Síntoma(s) o signo(s) compatible y un estudio de conducción nerviosa anormal.

4. PDS subclínica: Sin síntomas o signos de polineuropatía. Sin embargo, las anomalías de conducción nerviosa se encuentran presentes.

El reconocimiento temprano de la ND y su tratamiento apropiado son importantes debido a que, conforme a lo ya mencionado, el 50% de los casos se presentan de forma asintomática, y es posible implementar medidas preventivas contra el desarrollo de complicaciones en el pie (por mucho la parte del cuerpo más afectada por la pérdida sensorial), así como buscar la mejoría en los síntomas, la reducción de secuelas y finalmente incidir en la calidad de vida del paciente.¹²

La neuroartropatía de Charcot y las ulceraciones en el contexto del Síndrome del Pie Diabético son complicaciones directamente relacionadas con la PDS; se considerando, según datos epidemiológicos, que la sola contribución de esta última es la causante de las ya mencionadas complicaciones hasta en un 50% de los casos.¹⁴

La exploración física es fundamental ya que, como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de la ND es predominantemente clínico. Como primer punto es importante incluir la fuerza muscular en extremidades en la valoración inicial. En lo referente a la función sensorial, las pruebas específicas que pueden ser empleadas son las siguientes (mostradas de acuerdo al tipo de función explorada y requiriendo hacer un mayor hincapié en miembros pélvicos):

- ✓ Vibración: es recomendado emplear un diapasón calibrado a una frecuencia de vibración de 128 Hz. La aplicación del estímulo sobre la cabeza del primer metatarsiano ("Hallux") permite una mayor sensibilidad de la maniobra que al emplear la cabeza del quinto metatarsiano.
- ✓ Tacto fino: indicado el uso del monofilamento de 10 gramos, el cual emplea un estímulo calibrado y estandarizado para la detección de alteración de esta función, y se realiza sobre la región dorsal del pie. Su utilidad radica más en la detección de pacientes con mayor riesgo de presentar ulceración y/o amputación de la extremidad, mientras que el monofilamento de 1 gramo (Semmes-Weinstein) es útil como herramienta de detección más temprana.

Los estudios de conducción nerviosa forman parte de la evaluación de la ND, especialmente en casos atípicos con datos de atrapamiento nervioso superpuestos o en la neuropatía inflamatoria desmielinizante, así como aquellos con sintomatología pero sin signos clínicos objetivos. Estos estudios tienen utilidad limitada para el diagnóstico de afección en las fibras pequeñas.¹⁵ Se consideran actualmente como el estándar de oro para el diagnóstico de la ND en el ámbito de la investigación clínica.

La AAN, en conjunto con la Asociación Americana de Medicina Electrodiagnóstica y la Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación, publicó un protocolo para la realización de estudios de conducción nerviosa de forma estandarizada. El “Estudio de Criterios de Conducción Nerviosa” indica que el diagnóstico de PDS subclínica es aceptable si se cumplen los siguientes dos criterios: ≥ 1 anomalía de atributos en ≥ 2 nervios separados.¹⁶

Según estipula el “Panel de Consenso de Toronto”, determinar la severidad de la PDS es necesario para estimar el grado de afección en cuanto a síntomas, signos y hallazgos en estudios electrofisiológicos.

La primera forma de llevar esto a cabo es mediante una aproximación estadiada. De esta forma, se le clasifica en: estadio 0 (sin criterios para PDS subclínica), estadio 1a (con criterios para PDS subclínica, pero sin signos ni síntomas), estadio 1b (con criterios para PDS subclínica, así como signos compatibles sin síntomas presentes), estadio 2a (criterios para PDS subclínica y síntomas compatibles, con o sin signos presentes) y estadio 2b (criterios para PDS subclínica y debilidad para la dorsiflexión del tobillo)

La segunda forma es con la medición continua de signos neuropáticos con o sin el apoyo de estudios de conducción nerviosa que evidencien anomalías. Con este fin, diversos sistemas de puntaje han sido desarrollados y publicados.¹⁷ El *Neuropathy Impairment Score (NIS)* permite una valoración estandarizada de variables definidas que estudian la PDS, y ha sido validada de forma extensa para su uso con fines epidemiológicos y en ensayos clínicos controlados.¹⁸

Otras herramientas pueden también cuantificar los signos y síntomas presentes en la PDS; el *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* fue creado para facilitar el diagnóstico temprano de la ND con alta sensibilidad y especificidad (80 y 95%, respectivamente), usando como punto de corte un puntaje mayor a 2 en la escala clínica (de igual forma se compone de una escala con base

en preguntas respondidas por el propio paciente). Para su confirmación, el *Michigan Disability Neuropathy Score* (MDNS) cumple un papel importante, con una especificidad del 100% al emplear un puntaje mayor o igual a 7 en la escala clínica.^{13,19}

Otros sistemas de puntaje compuestos incluyendo atributos representativos de conducción nerviosa han mostrado también ser de utilidad al estimar la severidad de la PDS. Estos sistemas pueden derivarse de los valores expresados en percentila y ser convertidos a una distribución normal. Al tratarse la PDS de una sumatoria de distintos síntomas, signos y anormalidades en pruebas diagnósticas, el uso de un sistema de puntaje con estas características permite combinar todas estas variables. Un ejemplo claro de lo anterior es el empleo de la sumatoria (Σ) de 5 distintas desviaciones normales de atributos de conducción nerviosa (la velocidad, amplitud y latencia distal del nervio peroneo, la latencia distal tibial y la amplitud sural).¹⁷

El factor de riesgo más importante para desarrollar una PDS entre enfermos con DM tipo 1 es el control glucémico deficiente.¹⁵ En el Ensayo de Complicaciones y Control de Diabetes (DCCT por sus siglas en inglés), el tratamiento intensivo se asoció con una reducción en la presentación de neuropatía clínica en un 64%, comparado con un control estándar en cifras de glucosa, en un periodo de 5 años.²⁰ Un estudio de seguimiento (observacional) nombrado “Epidemiología de Intervenciones en Diabetes y Complicaciones” (DCCT/EDIC), reveló que los beneficios observados en el ensayo clínico anterior persistían al seguir a estos pacientes por un periodo total de 14 años, sin realizar ningún tipo de intervención agregada.²¹ El Estudio de complicaciones EURODIAB IDDM documentó correlaciones adicionales entre la presencia de neuropatía y la duración de la Diabetes tipo 1, así como también con la calidad del control metabólico, edad, peso, tabaquismo, niveles de colesterol de alta densidad (HDL), nefropatía diabética proliferativa y enfermedad cardiovascular.¹⁵

La respuesta a un control glucémico estricto es distinta entre pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2. De acuerdo a una revisión efectuada por la Colaboración Cochrane a través de un metaanálisis incluyendo a 17 ensayos clínicos (7 en DM tipo 1 y 8 en DM tipo 2), se observó el efecto benéfico de un control glucémico estricto en pacientes con DM tipo 1, con reducción significativa en la aparición de ND clínica, así como en el hallazgo de anormalidades en la conducción nerviosa y en el umbral de percepción de vibración. La traducción clínica de esta intervención entre pacientes con DM

tipo 2 no alcanzó significancia estadística, además de no poderse demostrar una mejoría en los parámetros de conducción nerviosa o en el umbral de percepción de vibración.

En esta revisión, 4 estudios incluyeron como desenlaces secundarios variables medidas por estudios de conducción nerviosa, todos ellos (exceptuando uno con inclusión de solo 15 pacientes y no diseñado para medir esta variable específica) mostrando una diferencia promedio anual de velocidad de conducción motora de entre 0.4 y 0.6 m/s, mediada principalmente por mediciones en el nervio peroneo.

Es importante mencionar que el estudio DCCT contribuyó en un 97.4% con la evidencia a favor de lo antes estipulado entre la población con DM tipo 1.²²

Como se puede observar, el DCCT representa el estudio con evidencia de mayor calidad a la fecha, que contundentemente demuestra el riesgo de complicaciones microvasculares entre pacientes con DM tipo 1 y su aumento proporcional a los niveles séricos de HbA1c expresada como un valor promedio.

Sin embargo, aún dentro de un mismo nivel promedio de HbA1c, los individuos pueden mostrar variación amplia en sus excursiones glucémicas.²³ Durante la última década, se han propuesto efectos deletéreos asociados a la llamada VG expresada tanto a corto como a largo plazo. Con base en esta división temporal del concepto, se han derivado muchas formas de expresar la VG a corto plazo (mediante desviaciones estándar, coeficientes de variación, promedio de diferencias diarias (MODD por sus siglas en inglés), promedio de la amplitud de excursiones glucémicas (MAGE por sus siglas en inglés), etc.), quedando más limitado el cálculo de la VG a largo plazo, con el empleo principalmente de las cifras promedio de HbA1c obtenidas en el tiempo.²⁴

En un análisis post hoc del ensayo DCCT, la VG a corto plazo (expresada por distintas mediciones, la principal de ellas calculada con base en un “perfil” de glucemias capilares, compuesto a su vez por 7 mediciones conjuntas realizadas en forma trimestral) no se asoció con una progresión de complicaciones microvasculares más allá de la demostrada con el uso de valores promedio de glucosa sérica.²⁵ Existen trabajos previos (consistentes también en el análisis post hoc del mismo estudio ya mencionado) sobre esta misma interrogante, empleando distinta metodología; así, autores

como Service y cols.,²⁶ y Kilpatrick y cols.²⁷ tampoco pudieron demostrar una asociación. Es importante hacer mención que la variable estudiada fue la VG a corto y no a largo plazo.

Estudios más recientes (incluyendo uno adicional realizado por Kilpatrick y cols., nuevamente en un análisis post hoc del ensayo DCCT) sugieren que las variaciones en el tiempo en los niveles de HbA1c pueden ser un factor de riesgo adicional para el desarrollo de retinopatía y nefropatía en adultos con DM tipo 1.^{28, 29, 30} Pese a estas asociaciones, la ND ha sido poco estudiada en este rubro en comparación con las otras dos complicaciones microvasculares ya mencionadas.

A este respecto, un estudio publicado en el año 2016 buscó determinar una asociación entre la fluctuación en el tiempo de los niveles de HbA1c (VG calculada como una desviación estándar de todas las determinaciones posteriores al diagnóstico de DM) con el desarrollo de ND en una población pediátrica con seguimiento a 8 años (edad promedio de 15.9 años). El diagnóstico de ND se definió en base al hallazgo de alteraciones a la exploración física; además, se estudió la misma asociación con la Neuropatía Autonómica Cardíaca, definida mediante análisis dependientes de tiempo y frecuencia realizados por ecocardiografía. Este estudio demostró un riesgo relativo de 1.32 para el desarrollo de retinopatía, de 1.81 para nefropatía y de 2.28 para Neuropatía Autonómica Cardíaca, sin lograr demostrar una asociación con la ND periférica.²³ Sin embargo, cabe señalar que la población infantil parece estar protegida del desarrollo de complicaciones microvasculares severas previo a la pubertad, tendiendo a desaparecer este efecto con el tiempo.³¹

Cabe mencionar que la VG ha cobrado importancia en el establecimiento de asociaciones con otro tipo de complicaciones, y desde 2015 nueva evidencia ha surgido apoyando a este parámetro como un factor de riesgo independiente de mortalidad por enfermedad cardiovascular tanto en DM tipo 1 como en tipo 2.

En conclusión con lo anteriormente expuesto, existe una falta de consenso actual con respecto a la métrica empleada para definir la VG a corto y largo plazo, lo que dificulta establecer su relación con desenlaces clínicos. Sin embargo, la variabilidad a largo plazo basada en cálculos realizados con cifras de HbA1c ha mostrado de forma más consistente y reproducible su asociación con la incidencia de complicaciones microvasculares.²⁴

3. Justificación

El desarrollo de complicaciones microvasculares, como lo son la Neuropatía, la Retinopatía y la Nefropatía, así como sus efectos deletéreos sobre la calidad de vida y la salud, están bien caracterizados como parte de la historia natural de la enfermedad en pacientes con DM tipo 1. Se ha demostrado la asociación entre el descontrol glucémico (expresado en valores promedio de HbA1c en sangre) y una mayor incidencia de nefropatía y retinopatía diabética. Sin embargo, no existe evidencia sólida de su asociación con la ND Periférica, así como tampoco con la severidad de la misma.

4. Planteamiento del problema

La caracterización de la variabilidad glucémica como un potencial predictor de Neuropatía Diabética periférica puede constituirse como un rubro más a favor del control metabólico estrecho en la DM tipo 1, justificando así incidir con estrategias terapéuticas específicas con base en este objetivo; como consecuencia, reducir la variabilidad glucémica podría a su vez permitir disminuir las alteraciones funcionales asociadas a la Neuropatía Diabética que conducen a complicaciones graves, lograr un mejor control de los síntomas y ofrecer así una mayor calidad de vida a los pacientes.

i. Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la variabilidad en los niveles de Hemoglobina Glucosilada sobre la prevalencia y severidad de la Neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1?

5. Objetivos

Objetivo general:

Determinar la relación que existe entre la variabilidad en los niveles de Hemoglobina Glucosilada y la aparición de Neuropatía Diabética, así como con la severidad de la misma

Objetivos específicos:

- Describir las variaciones en distintas mediciones por estudios de conducción nerviosa acorde al grado de fluctuación en niveles de Hemoglobina Glucosilada
- Documentar la correlación entre hallazgos anormales en estudios de Neuroconducción y hallazgos clínicos
- Establecer la asociación que existe entre los diversos esquemas de tratamiento con insulina y la variabilidad en cifras de Hemoglobina Glucosilada
- Relacionar el tiempo de evolución de la enfermedad con la prevalencia y severidad de la Neuropatía Diabética periférica

6. Hipótesis

El aumento en la variabilidad de la hemoglobina glucosilada influye en la aparición (OR 2.0) y severidad de la neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

7. Material y Métodos

- i. Tipo de estudio:
 - a. Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional
 - b. Por la obtención de la información: retroprolectivo
 - c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: cohorte histórica
 - d. Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: abierto

- ii. Universo de trabajo: Pacientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología del H. E., C.M.N. Siglo XXI con diagnóstico de DM Tipo 1.
- iii. Lugar de desarrollo del estudio: H.E., C.M.N. Siglo XXI
- iv. Tamaño de la muestra: Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró el estudio de Virk et al.,²³ que incluyó a 1706 pacientes con DM tipo 1 con un seguimiento promedio de 8 años. En dicho estudio se evaluó el riesgo de desarrollo de neuropatía diabética debido a la variabilidad glucémica, determinada como desviación estándar de la HbA1c. Aunque no se asoció al desarrollo de neuropatía periférica, si se encontró una asociación con neuropatía cardíaca autonómica (OR 2.8). Usando dicha información y considerando que la prevalencia de ND reportada en el hospital es de hasta el 73%, sustituimos la fórmula:

$$= \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

p1:0.73

p2: 0.27

Z1-a = 1.96

Z1-b = -0.84

Se requieren 17 pacientes por grupos. Considerando una pérdida del 20%, se requieren 20 pacientes por grupo, para una cantidad total de 40 pacientes.

- i. Criterios de inclusión:
 - Pacientes a partir de los 18 años de edad con diagnóstico de DM tipo 1 de acuerdo a los criterios de la ADA.
 - Pacientes con seguimiento mínimo de 3 años por la consulta externa de Endocrinología del H. E., C.M.N. Siglo XXI
 - Pacientes con al menos 3 determinaciones anuales de niveles de HbA1c en sangre periférica

ii. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico concomitante de enfermedades que puedan explicar la existencia de Neuropatía Periférica
- Pacientes con anormalidades en estudios de laboratorio que se relacionen directamente con la existencia de Neuropatía Periférica
- Pacientes que hayan cursado con hospitalización durante el periodo de seguimiento establecido
- Pacientes con hemoglobinopatías o enfermedades que influyan en las concentraciones de hemoglobina
- Pacientes con diagnóstico de neuroartropatía de Charcot al momento del reclutamiento y/o desarrollo de úlceras en sitios de presión a nivel distal en miembros pélvicos, tanto previo como al momento del reclutamiento
- Pacientes que rechacen su inclusión en el presente estudio

iii. Descripción de las variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de escala	Escala de medición
Glucosa	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	mg/dl
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Medida de la concentración en sangre de la proteína menorHbA1c derivada de la glucosilaciónpostraduccion de la Hb	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	mg/dl
Urea	Medida de la concentración en suero de urea como producto final del catabolismo de proteínas	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	mg/dl
Creatinina	Medida de la concentración en suero de creatinina como producto del metabolismo llevado a cabo en tejido muscular	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	mg/dl
T4L	Medida de la concentración en suero de la hormona tiroxina (tetrayodotironina) no unida a proteínas (libre)	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	ng/dl
TSH	Medida de la concentración en suero de la Hormona Estimulante de Tiroides	Cifra obtenidas mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	mUI/L
Cuantificación de proteínas en orina de 24 h.(por electroforesis)	Medida de la concentración de diversas proteínas en orina y distinguidas según su peso molecular mediante la técnica de electroforesis en agar gel	Cifras obtenidas mediante el procesamiento de un volumen de orina recolectado en 24 h.	Cuantitativa continua	mg/dl (Fracción Gamma de proteínas en orina)

Vitamina B12	Medida de la concentración en suero de niveles de cobalamina (vitamina B12)	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	pg/ml
Ácido fólico	Medida de la concentración en suero de niveles de folato (ácido fólico)	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cuantitativa continua	ng/ml
Anemia	Valores de Hemoglobina en sangre acorde a la OMS (2011) <13.0 g/dL en hombres y <12.0 g/dL en mujeres	Cifra obtenida mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto de estudio en ayuno de 8 h.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Comprobación de la misma mediante identificación oficial del paciente	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Definido por la OMS como las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Categorización mediante los rasgos fenotípicos presentes en el paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre/Mujer
Tiempo de diagnóstico (DM1)	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1	Revisión de expediente clínico para obtener fecha precisa de diagnóstico inicial	Cuantitativa discreta	Años
Variabilidad de HbA1c	Cálculo matemático empleando las determinaciones de HbA1c disponibles	Expresada como la Desviación Estándar de las determinaciones obtenidas	Cuantitativa de intervalo	Intervalos de valores de 0.5 de forma creciente, partiendo de 0.5
Promedio de HbA1c	Cálculo matemático empleando las determinaciones de HbA1c disponibles	Expresada como la sumatoria de los valores numéricos disponibles divididos entre el número total de determinaciones	Cuantitativa de intervalo	Intervalos de valores de 1 de forma creciente, partiendo de 6.5
Esquema de Insulina	Tratamiento hipoglucemiante empleado por el paciente a base de Insulina	Establecido acorde al (o los) tipos de insulina empleados en un mismo paciente, así como al número de aplicaciones al día, la relación de estas con la toma de alimentos y sus intervalos de tiempo	Cualitativa nominal policotómica	4 grupos: Basal único Basal-Bolo Basal-Bolo-Corrección Basal-Bolo-2 Correcciones
Tipo de Insulina Basal	Descripción del derivado sintético de Insulina Humana empleado	Establecido con base en la estructura molecular de la insulina, manipulada por métodos bioquímicos para modificar sus propiedades farmacológicas	Cualitativa nominal dicotómica	Insulina NPH (por sus siglas en inglés "Neutral Protamine Hagedo m") o Insulina Glargina
PDS (Michigan Diabetic Neuropathy Score)	Escala de signos clínicos desarrollada para el diagnóstico de la PDS	Obtención de un puntaje mayor o igual a 7 en la valoración clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
PDS subclínica	Ausencia de signos o síntomas pero cumpliendo criterios para PDS por hallazgos electrofisiológicos, según la AAN	Mayor o igual a 1 anomalía en 2 o más nervios periféricos	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Severidad de la PDS (Michigan Diabetic Neuropathy Score)	Escala de signos clínicos desarrollada para el diagnóstico de la PDS, siendo posible su cuantificación	Obtención de un puntaje numérico directamente proporcional al número de hallazgos clínicos y su grado de afectación designado por el explorador	Cuantitativa de intervalo	4 intervalos: Puntuación menor o igual a 6, de 7 a 12, de 13 a 29 y mayor o igual a 30
Severidad por Estudio de Conducción Nerviosa	Escala obtenida mediante la medición de parámetros electrofisiológicos en determinados nervios periféricos	Obtención de un puntaje cuantitativo en base al número de parámetros anormales encontrados	Cuantitativa de intervalo	Leve, moderada o Severa (acorde a número de parámetros alterados)

8. Metodología y procedimientos

i. Descripción general del estudio:

A partir de la Programación de Citas de la Consulta Externa del servicio de Endocrinología, se seleccionó a los sujetos que cumplieron con los criterios establecidos para su inclusión en el estudio, conforme se otorgó la atención médica a cada uno. El periodo de reclutamiento y recolección de datos se realizó entre los meses de Marzo y Julio del presente año. Esta muestra incluyó a 23 pacientes. Desde el momento de la selección e inclusión del paciente se realizaron las maniobras de exploración física que permitieron obtener los datos solicitados por el *Michigan Diabetic Neuropathy Score*; de esta forma se obtuvo desde el primer contacto con el paciente el diagnóstico clínico de Neuropatía Diabética de tipo Polineuropatía Distal y Simétrica.

Asimismo, se otorgaron solicitudes para la realización de las siguientes pruebas de forma ordinaria:

a) Exámenes de laboratorio: Con toma de muestra sanguínea por medio de venopunción periférica, durante el turno matutino del día asignado acorde a disponibilidad del servicio de Laboratorio Clínico, y dentro del periodo de Febrero a Julio del presente año, posterior a un ayuno mínimo de 8 horas. Se incluyeron, agregadas a las consideradas necesarias para la atención integral del paciente, determinaciones consistentes en HbA1c, biometría hemática completa (incluyendo niveles en sangre de hemoglobina, hematocrito y recuentos de las tres líneas celulares), química sanguínea básica (urea, creatinina, glucosa sérica), niveles séricos de tiroxina libre (T4L), hormona estimuladora de tiroides (TSH), vitamina B12 (cobalamina) y ácido fólico (folato). Asimismo, se solicitó a cada paciente la entrega de la orina que se recolectara durante 24 horas, iniciando desde las 06:00 A.M. del día anterior, y finalizando en el mismo horario del día mismo de la toma de muestra sanguínea, para su procesamiento con el fin de realizar una electroforesis de proteínas con cuantificación y caracterización de las mismas. Durante el transcurso del protocolo se mostró disponibilidad (por parte del Laboratorio Clínico) para determinar la electroforesis de proteínas en el suero del paciente, motivo por el que a partir de ese momento se realizó este estudio en sustitución de su homólogo en orina, debido a su mayor sensibilidad y especificidad, y por lo tanto, rentabilidad diagnóstica.

b) Velocidades de Conducción Nerviosa en 4 extremidades (Estudio de Neuroconducción): Se realizó en el servicio de Neurofisiología del H. E.,C.M.N. Siglo XXI, acorde a las fechas disponibles designadas por este mismo servicio y dentro del periodo de Marzo a Julio del presente año.

Los resultados de estos análisis se revisaron vía el portal electrónico del H. E., del C.M.N. Siglo XXI (en el caso de los exámenes de laboratorio) y vía reporte escrito otorgado por el servicio de Neurofisiología (en el caso de las velocidades de conducción nerviosa). Lo anterior se llevó a cabo con el objetivo de descartar causas alternas de neuropatía periférica, así como para realizar el diagnóstico de Polineuropatía Distal y Simétrica por medio del ENC.

Por otro lado, se revisaron los registros de resultados de laboratorio de hasta 3 años previos al momento del reclutamiento, tanto en el portal electrónico (ya mencionado) como en los expedientes clínicos correspondientes, con el objetivo de obtener las cifras de todas las determinaciones de HbA1c realizadas en ese periodo de tiempo. Posterior a ello, se realizó el cálculo tanto del promedio como de la desviación estándar de todos los valores en conjunto.

Por último, se llevó a cabo entre los participantes un “Cuestionario de evaluación de sintomatología” (**Anexo 1**) con fines descriptivos, para conocer de forma adicional el grado de afección de la ND catalogado por el propio paciente. Este cuestionario es una adaptación en idioma castellano del incluido en el MNSI, mismo que ya ha sido empleado en estudios realizados y publicados en este mismo idioma³² (**Anexo 2 y 3**).

9. Consideraciones éticas

El presente estudio se apegó a los lineamientos enunciados en la Declaración de Helsinki. Esta investigación se consideró de riesgo mínimo para el paciente de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Se orientó y explicó detalladamente a los pacientes, previo a su integración al protocolo de estudio, acerca de la confidencialidad de los datos obtenidos durante el estudio con inclusión única y exclusiva de los mismos al expediente clínico.

Conforme a lo anterior, se otorgó un consentimiento informado (**Anexo 4**) estipulando los riesgos y beneficios de los procedimientos a realizarse durante la participación del paciente, así como los objetivos a alcanzarse con su implementación.

10. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 23. Se valoró la distribución de las variables utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnov y se describieron, según fuera el caso, como medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos; las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes. Se evaluaron las diferencias entre grupos (con y sin neuropatía diabética) mediante U de Mann Whitney o t de Student, dependiendo de su distribución. Las diferencias entre variables cualitativas se determinaron empleando la herramienta de chi cuadrada o de McNemar. Se realizó un análisis de correlación utilizando prueba de Spearman o de Pearson. Una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

11. Recursos, financiamiento y factibilidad

- i. Recursos humanos:
 - Tutor(es):
 - a) Revisión de la metodología de la investigación
 - b) Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados
 - Alumno (Médico Residente de la especialidad en Medicina Interna):
 - a) Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar

- b) Elaboración del protocolo de investigación
 - c) Selección de la población a estudiar y obtención de datos con fines de registro de las variables de estudio
 - d) Elaboración de la base de datos
 - e) Análisis estadístico
 - f) Elaboración de tesis
 - g) Elaboración de escrito con fines de publicación
- Personal de Laboratorio Clínico:
 - a) Toma de muestras sanguíneas y recepción de muestras de orina
 - b) Procesamiento de muestras sanguíneas
 - c) Captura y validación de resultados de laboratorio
- Personal del servicio de Neurofisiología:
 - a) Realización de los Estudios de Conducción Nerviosa
- ii. Recursos materiales:
- Material de trabajo de oficina (hojas de papel, plumas de escritura, engrapadora, grapas metálicas, impresora)
 - Equipo de cómputo y software (Microsoft Office 2007) proporcionado por el Médico Residente de Medicina Interna
 - Microfilamento de 10 g., diapasón de 128 Hz. y martillo de reflejos clínico, proporcionados por el Médico Residente de Medicina Interna
 - Electromiógrafo marca Nicolet, Modelo VikingIVD de 4 canales, empleado actualmente por el servicio de Neurofisiología del H. E., C.M.N. Siglo XXI
 - Material de toma de muestra sanguínea (aguja, jeringa, torniquete, torundas con alcohol, tubos de recolección de muestra)
- iii. Recursos físicos:
- Consultorio de Diabetes y Obesidad del servicio de Endocrinología del H.E., C.M.N. Siglo XXI

- Cubículos de toma de muestra sanguínea y distintas áreas del servicio de Laboratorio Clínico del H.E., C.M.N. Siglo XXI
- Sala de Estudios de Conducción Nerviosa y Electromiografía del Servicio de Neurofisiología del H.E., C.M.N. Siglo XXI

iv. Factibilidad y financiamiento:

El presente estudio se consideró factible para su realización, sin requerir financiamiento específico debido a que los estudios de laboratorio y gabinete que se realizaron se encuentran dentro de los considerados para una atención integral del paciente con DM tipo 1; de la misma forma, la exploración física para el diagnóstico y ponderación de la severidad de la ND se realizó como parte de la atención médica y seguimiento otorgados de forma rutinaria en la consulta externa del servicio de Endocrinología.

12. Resultados

Características de la población de estudio

Se incluyó a un total de 23 pacientes que fueron categorizados en dos grupos con base en la presencia o ausencia de ND (empleando el ENC como estándar de diagnóstico). El diagnóstico de DM tipo 1 fue corroborado en el expediente clínico de cada paciente. El 78% de los pacientes fueron del sexo femenino y la mediana de edad de la población total se ubicó en 35 años, con un comportamiento similar entre ambos grupos. La mediana de edad al diagnóstico de la DM tipo 1 fue de 11 años (con la mitad de los pacientes permaneciendo en el rango de la segunda década de la vida). Por otro lado, la mediana del tiempo de diagnóstico al momento del reclutamiento se estableció en 23 años, misma que fue muy similar al comparar grupos; solo un paciente contaba con una evolución de 3 años de la DM tipo 1, mientras que el resto de pacientes presentó un mínimo de 14 años de diagnóstico. Los niveles basales de glucosa en ayuno fueron característicamente iguales entre grupos, evidenciándose una amplia variabilidad en las cifras. Todos los pacientes incluidos mostraron una función renal conservada con base en niveles séricos de creatinina (media de 0.83 ± 0.19 mg/dL) y de urea (mediana de 27.5 mg/dL).

En cuanto a la terapia con insulina empleada en los pacientes, el 65% empleaba la insulina glargina como terapia basal, mientras que 3 pacientes (13%) usaban microinfusión como herramienta terapéutica; el resto era tratado con insulina NPH. El 83% de los pacientes aplicaba un esquema basal-bolo, mientras que solo un paciente añadía 2 correcciones postprandiales a la terapia insulínica.

A pesar de que no se cumplió con el tamaño de muestra calculado de manera inicial, se determinó un poder estadístico del 100% que permitió darle validez al estudio.

Tabla 1. Características demográficas, determinaciones bioquímicas basales y terapia hipoglucemiante en la población estudiada

Variable	Población total (n=23)	Con Neuropatía (n=16)	Sin neuropatía (n=7)	Valor de P
Sexo Femenino (% , n)	78 (18)	75 (12)	86 (6)	0.003
Edad, años	35 (30-45)	38 (32-47)	33 (28-35)	NS
Edad al diagnóstico, años	11 (8-19)	14 (10-20)	10 (7-11)	0.024
Tiempo de diagnóstico, años	23 (18-32)	23 (17-33)	24 (18-26)	NS
Glucosa, mg/dL	145 (88-225)	145 (87-199)	145 (111-246)	NS

Urea, mg/dL	27.5 (22.5-37.5)	31.6 (25.4-45.5)	22.5 (18.6-27.7)	0.021
Creatinina, mg/dL	0.83 ± 0.19	0.85 ± 0.21	0.76 ± 0.06	NS
Tipo de Insulina (% , n)				0.046
Glargina	65 (15)	63 (10)	72 (5)	
NPH	22 (5)	25 (4)	14 (1)	
Microinfusión	13 (3)	12 (2)	14 (1)	
Esquema de Insulina (% , n)				NS
Basal-Bolo	83 (19)	88 (14)	72 (5)	
Basal-Bolo-2 correcciones	4 (1)	0 (0)	14 (1)	
Microinfusión	13 (3)	12 (2)	14 (1)	

La variable "Creatinina" se expresa como media ± desviación estándar. El resto de variables cuantitativas se expresan como mediana (Rangos intercuartílicos).

Abreviaturas: NS (No Significativa)

Los resultados de los ENC fueron analizados en conjunto con la jefatura del servicio de Neurofisiología, corroborándose que los hallazgos obtenidos fueron compatibles con una PDS en todos los casos, concordando de esta forma con la presentación clínica característica de una ND. La escala de severidad (basada en los ENC) que se utilizó en el presente estudio fue elaborada en colaboración con el servicio de Neurofisiología y se ilustra en la Figura 1. Dicha escala se fundamenta en el patrón progresivo de daño a las fibras nerviosas que se encuentra bien descrito ya en la evolución natural de la DM, y surge a raíz de la falta de una herramienta validada para ponderar las alteraciones electrofisiológicas encontradas en la ND. La división del daño (sensitivo o motor) en leve, moderado o severo se basó en el grado de disminución cuantitativa de las variables medidas (fundamentalmente la amplitud de la conducción, principal alteración observada en una neuropatía axonal, que es característica de un paciente con DM). Asimismo, se excluyeron en todos los casos a las mononeuropatías aisladas, al no ser compatibles con las alteraciones esperadas en una PDS y por lo tanto no coincidiendo con el diagnóstico de ND.

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de ND por ENC, el hallazgo de neuropatía motora se acompañó siempre de una neuropatía sensitiva concomitante, con la excepción de una paciente, quien mostró únicamente alteraciones sensitivas incipientes con una franca neuropatía motora establecida.

En la tabla 2 se expresan dos de los puntajes analizados (obtenidos mediante la exploración física en el caso del MNDS y mediante un cuestionario evaluando sintomatología respondido por el propio paciente en el caso del MNSI), así como los principales parámetros alterados durante los ENC.

Figura 1. Severidad de la Neuropatía Diabética por Estudio de Neuroconducción en población con diagnóstico establecido

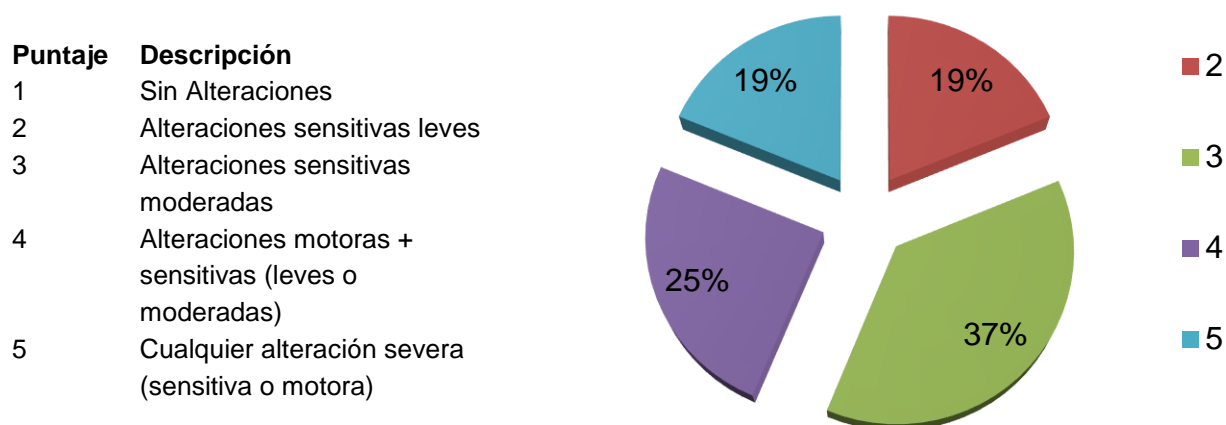


Tabla 2. Puntajes clínicos y principales variables estudiadas en las pruebas de neuroconducción

Variable	Población total (n=23)	Con Neuropatía (n=16)	Sin neuropatía (n=7)	Valor de P
MNSI, puntaje	3 (1-6)	4 (2-6)	1 (0-2)	0.006
MDNS, puntaje	2 (0-4)	2 (0-6)	0 (0)	0.015
Severidad por MDNS (% , n) ^a				NS
1	83 (19)	75 (12)	100 (7)	
2	17 (4)	25 (4)		
Amplitud NP Derecho, mV	4.2 (2.3-6.1)	3.4 (1.8-4.6)	6.1 (5.7-7.0)	0.004
Amplitud NS Derecho, μ V	11 (2-20)	6 (0-11)	20 (20-22)	<0.001
Amplitud NP Izquierdo, mV	3.9 (2.1-5.9)	3.25 (2-4.4)	6.4 (5.9-7.1)	0.002
Amplitud NS Izquierdo, μ V	12 (3-17)	5 (3-12)	19 (17-23)	<0.001

Las variables cuantitativas (incluyendo los puntajes por MNSI y MDNS) se expresan en términos de mediana (Rangos Intercuartílicos).

^a. La escala se compone de 4 grados acorde al puntaje numérico. Ningún paciente fue clasificado en los grados 3 y 4. Abreviaturas: MNSI (Michigan Neuropathy Screening Index), MDNS (Michigan Diabetic Neuropathy Score), NS (No Significativa), NP (Nervio Peroneo), NS (Nervio Sural), VNC (Velocidades de Neuroconducción)

Análisis de la prevalencia de ND en función de la VG y el promedio de cifras de HbA1c

Se expresó a la VG de dos maneras distintas (Ambas descritas en la literatura²⁴): la Desviación Estándar (DE) y el Coeficiente de Variación (CoV) de las cifras de HbA1c obtenidas en retrospectiva. Se analizaron diversos subgrupos con base en combinaciones de rangos de tiempo dentro del límite de 3 años previos, sin embargo, no fue posible encontrar correlación estadísticamente significativa en

ningún caso. El resultado fue el mismo al intentar el análisis con base en el promedio de cifras de HbA1c, así como también al correlacionar las variables de tipo de insulina y esquema de tratamiento.

El diagnóstico de ND se determinó con base en los ENC. Los resultados de este análisis se expresan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Comparación de valores de HbA1c entre los pacientes con y sin diagnóstico de Neuropatía Diabética (por estudio electrofisiológico)

Variable	Población total (n=23)	Con Neuropatía (n=16)	Sin neuropatía (n=7)	Valor de P
HbA1c Prom. total, %	8.1 ± 1.2	8.2 ± 1.3	7.7 ± 0.9	NS
HbA1c DE total, %	0.5 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	0.5 (0.3-0.7)	NS
HbA1c CoV total, %	8.2 (6.9-10.4)	8.3 (7.2-11.6)	7.0 (5.6-9.5)	NS
HbA1c Prom. año 1, %	8.0 ± 1.2	8.1 ± 1.3	7.8 ± 0.9	NS
HbA1c DE año 1, %	0.5 (0.2-0.6)	0.5 (0.2-0.6)	0.3 (0.2-0.7)	NS
HbA1c CoV año 1, %	6.1 (2.6-6.7)	6.2 (2.7-6.7)	3.5 (2.4-8.7)	NS
HbA1c Prom. año 2, %	8 ± 1.3	8.1 ± 1.4	7.6 ± 1.0	NS
HbA1c DE año 2, %	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.5)	NS
HbA1c CoV año 2, %	4.7 (4.1-6.9)	4.6 (4.0-7.5)	5.0 (4.1-5.8)	NS
HbA1c Prom. año 3, %	8.2 ± 1.2	8.4 ± 1.3	7.9 ± 1.0	NS
HbA1c DE año 3, %	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.8)	0.5 (0.3-0.6)	NS
HbA1c CoV año 3, %	6.2 (3.4-7.6)	5.7 (3.3-8.6)	6.2 (3.4-6.8)	NS
HbA1c Prom. años 1 y 2, %	8 ± 1.2	8.1 ± 1.3	7.7 ± 0.9	NS
HbA1c DE años 1 y 2, %	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.4 (0.3-0.6)	NS
HbA1c CoV años 1 y 2, %	6.0 (4.2-7.4)	6.5 (5.3-8.3)	5.2 (4.0-7.0)	NS
HbA1c Prom. años 2 y 3, %	8.1 ± 1.2	8.3 ± 1.3	7.7 ± 1.0	NS
HbA1c DE años 2-3, %	0.5 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.9)	0.4 (0.3-0.6)	NS
HbA1c CoV años 2 y 3, %	6.5 (5.1-8.9)	6.9 (5.3-10.3)	5.1 (5.0-8.2)	NS

Los promedios de HbA1c se expresan como media ± Desviación Estándar. El resto de variables se expresan en términos de mediana (Rangos Intercuartílicos).

Abreviaturas: HbA1c (Hemoglobina Glucosilada), Prom. (Promedio), NS (No Significativa), DE (Desviación Estándar), CoV (Coeficiente de Variación)

Otros análisis de correlación entre variables

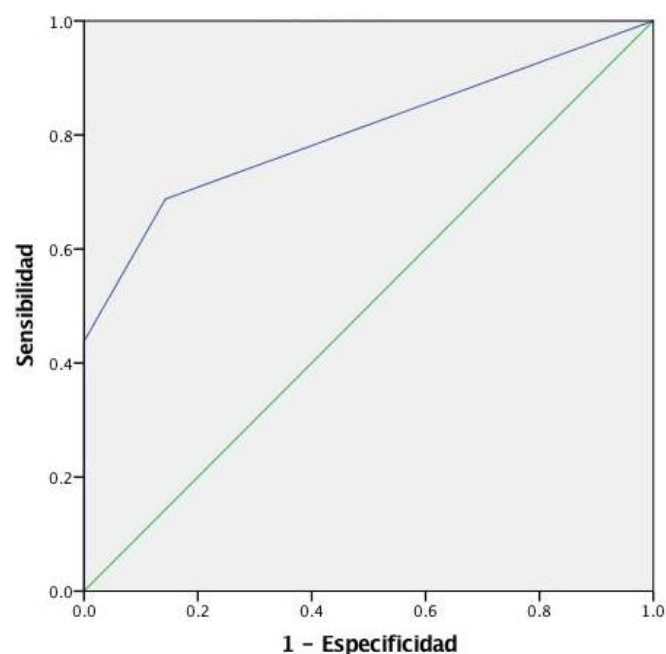
Con el objetivo de evaluar una posible asociación entre la VG y la severidad de la ND basada en los ENC (de esta forma no limitando el estudio a la prevalencia de ND) se realizó una prueba de ANOVA comparando entre sí todos los grados de la escala; sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, se intentó correlacionar a la VG con la severidad de los síntomas (medida por el cuestionario MNSI expresado en puntaje), sin encontrarse diferencias significativas.

Por otro lado, se evaluó la correlación entre las escalas MDNS y MNSI, buscando de esta forma una asociación entre el hallazgo de una exploración física anormal y la presencia de sintomatología sugerente de ND, obteniéndose un valor significativo de $p = 0.638$ ($p = 0.001$).

Para mostrar el rendimiento diagnóstico de la exploración física para el diagnóstico de ND se construyó una curva ROC empleando a los ENC como el estándar de oro (Figura 2). Se detectó que más de 3 o más puntos en la escala MDNS para el diagnóstico de Neuropatía presentan una sensibilidad del 44% con una Especificidad del 100%, con un área bajo la curva (ABC) de 0.80 (0.62-0.98).

Figura 2. Curva ROC de la escala MDNS para diagnóstico de ND



Al observarse una correlación significativa ($p=0.024$) entre la edad al diagnóstico de DM tipo 1 y el diagnóstico de ND por ENC en el análisis bivariado, se calculó el RR para el desarrollo de ND con una edad al diagnóstico de DM tipo 1 mayor a 15 años, resultando esta en 0.53.

13. Discusión

El primer dato notable de nuestro estudio, es que se observó una prevalencia del 70% de ND en los pacientes con DM tipo 1, utilizando ENC para el diagnóstico. Esta cifra se encuentra en concordancia con las reportadas en los dos estudios ya citados con anterioridad, realizados en población mexicana (con cifras que reportadas en 69 y 73%)^{8,9}. Conviene recordar que este dato está basado en un diagnóstico electrofisiológico, siendo considerablemente más bajo al diagnosticar una ND con base en los hallazgos a la exploración física, que es el método aceptado actualmente para su uso en la práctica clínica diaria.

A este respecto, se obtuvo información de notable relevancia clínica al analizar la curva ROC del puntaje MDNS (que representa una forma objetiva y validada de ponderar los hallazgos positivos en el examen físico y establecer el diagnóstico de ND), confirmando una baja sensibilidad con respecto a un ENC con un punto de corte de 3 en esta escala. Este mismo valor presentó una especificidad del 100%, cifra contrastante con un corte de 7 establecido para la misma especificidad en el estudio original de validación de la escala MDNS.¹⁹ Además, otra diferencia entre el presente estudio y el antes citado es que ningún paciente se categorizó dentro de los grados 3 y 4 de severidad según el mismo MDNS. Todo lo anteriormente descrito puede hablarnos del gran valor que cambios sutiles a la exploración física tienen para evidenciar el daño neuronal presente entre los pacientes con DM tipo 1 (el estudio antes citado fue validado en población con DM tipo 2), pudiendo existir incluso influencia de la raza en la forma de presentación clínica de la ND.

En cuanto a posibles etiologías que pudieran explicar la presencia de neuropatía de forma alterna a la DM, es preciso hacer mención de dos pacientes que presentaron unos niveles de TSH alterados, ambas con diagnóstico previo de Hipotiroidismo primario, bajo tratamiento sustitutivo con Levotiroxina y sin repercusión en niveles de T4L; ante esta situación se corroboró también que existieran niveles estables de T4L durante al menos un año previo a esta determinación. Por otro lado, únicamente una paciente presentó un nivel de Vitamina B12 por debajo de los 200 pg/mL altamente indicativos de deficiencia de esta vitamina; sin embargo, esta paciente presentó un ENC dentro de rangos normales. Por último, una paciente (de 45 años de edad) presentó una fracción gamma de proteínas en suero significativamente elevada, mientras que en otro paciente se evidenció un valor apenas por encima

del límite de la normalidad. Cabe señalar que a pesar de lo anterior, la prevalencia de gammapatías monoclonales en los grupos de edad abarcados en nuestra población está descrita en la literatura como sumamente baja (p. ej.: la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto, o MGUS por sus siglas en inglés, presenta una prevalencia del 0.3% en individuos menores de 50 años).³³

Dentro de las variables con significancia estadística observada en el análisis bivariado se encuentra la de género. De esta forma, el 80% de los varones presentaron diagnóstico de ND contra el 66% de las mujeres; sin embargo, el número tan reducido de varones en la población estudiada con respecto al de mujeres (5 contra 18) vuelve cuestionable esta asociación. La misma conclusión puede afirmarse al analizar a la variable “tipo de insulina”, debido a la escasa cantidad de pacientes que empleaban insulina NPH o mediante microinfusión en comparación con glargina; no obstante, el resultado favoreció a esta última ya que solo 1 paciente usuario de cada una de las otras presentaciones presentó un ENC normal, sugiriendo un mejor control metabólico a largo plazo de la DM tipo 1 con insulina glargina.

La variable que presentó mayor correlación con la presencia de ND fue la edad al diagnóstico de la DM tipo 1 menor o igual 15 años, que al presentar un RR de 0.53 representa un factor de protección, confiriendo un 47% menor riesgo de desarrollar ND con respecto a los pacientes con DM tipo 1 de presentación más tardía. Esta asociación concuerda con lo descrito en otros estudios de poblaciones con este tipo de diabetes, uno de ellos señalando una mayor prevalencia de ND en pacientes con más de 20 años de edad en comparación con aquellos con menos de 10 años, aún con un seguimiento de 10 años⁴.

Tras emplear distintas metodologías (DE y CoV) y rangos de tiempo (dentro de un intervalo de 3 años previos) para definir a la VG y comparar combinaciones de todas ellas, no fue posible encontrar una correlación significativa entre esta variable y cualquier otra en relación tanto con la prevalencia como con la severidad de la ND, determinada ya sea por ENC, por hallazgos clínicos (escala MDNS) o por sintomatología referida por el paciente (puntaje MNSI).

Este resultado, a pesar de ser negativo, cobra un significado muy importante al demostrar un comportamiento distinto de la ND por sobre las otras complicaciones microvasculares, en las que ya

existe evidencia de que la VG tiene una influencia como factor de riesgo independiente para su progresión.

El presente estudio posee varias fortalezas: la primera es el alto poder estadístico a pesar de un tamaño de muestra aparentemente pequeño, lo que hace improbable la modificación de los resultados con la ampliación de la misma. Los pacientes incluidos en el estudio representan un selecto grupo de enfermos que al recibir atención en un hospital de tercer nivel, cuentan con un mayor porcentaje de apego terapéutico y mayor probabilidad de un seguimiento estrecho que poblaciones atendidas en otras unidades. En este centro se cuenta con una amplia experiencia en el manejo del paciente con DM tipo 1, así como en la adecuada realización e interpretación de los ENC. Este último hecho se ve reflejado en la correlación entre las alteraciones electrofisiológicas y los hallazgos a la exploración física: ningún paciente con una exploración normal presentó un estudio anormal, y por el contrario se logró el diagnóstico de algunos pacientes asinológicos acorde a lo descrito en la literatura. Por otra parte, el patrón de daño neuronal encontrado en los pacientes fue compatible con una PDS en todos los casos, encontrándose con menor frecuencia alteraciones motoras que sensitivas y concordando todo lo anterior con el comportamiento esperado en pacientes con DM.

Debido a que se considera a la ND estrictamente como un diagnóstico de descarte, se realizaron los estudios de laboratorio que se considera que tienen rentabilidad diagnóstica en el abordaje de una PDS, acorde a las recomendaciones más actuales disponibles. Esta misma fortaleza representa a su vez la primera debilidad por señalar de este estudio, dado que por cuestiones ajenas al control de los investigadores hubo un grupo de pacientes (8 en total) en quienes no se contó con una determinación de electroforesis de proteínas (ya sea en suero o en orina de 24 hrs.). Sin embargo, debido a la extremadamente baja prevalencia de Gammapatías Monoclonales esperada en nuestra población, es improbable que la ausencia de esta variable bioquímica pudiera alterar la interpretación de los resultados finales.

Un potencial sesgo de medición lo constituyen las determinaciones de HbA1c en años previos, pues a pesar de contarse con al menos 3 determinaciones anuales por cada paciente, el intervalo de tiempo entre la medición de cada una no fue uniforme. La falta de correlación estadística de la VG con otras variables estudiada vuelve poco relevante esta limitante. Otros sesgos de medición son

improbables, dado que una misma persona estuvo encargada de realizar cierto tipo de medición, así como la recolección de datos, acorde al nivel de competencia requerido según el caso.

Otra debilidad es inherente a los estudios transversales, ya que la falta de seguimiento de los pacientes pudiera impedir comparar los resultados obtenidos en dos mediciones separadas en el tiempo, y así observar el comportamiento de la ND con respecto a un basal y la forma en que el control de la enfermedad influye en su evolución natural.

A pesar de que el tiempo de diagnóstico de la DM tipo 1 pudo potencialmente influir en los resultados finales (al ser un factor determinante del desarrollo de ND y por lo tanto constituir un sesgo de confusión), la distribución de los rangos de edad entre los pacientes con y sin diagnóstico de ND fue uniforme, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

14. Conclusiones

El presente estudio muestra una nueva descripción de pacientes con DM tipo 1, enfermedad relativamente poco estudiada en comparación con la DM tipo 2, con escasas publicaciones existentes a este respecto en nuestro país. El análisis que aquí se desglosa resulta novedoso debido a la falta de información relativa al comportamiento clínico de la ND en esta población específica, teniendo de igual forma un valor agregado la inclusión de estudios electrofisiológicos para lograr tal fin. La correlación entre los hallazgos descriptivos aquí plasmados y los estipulados en la literatura mundial son concordantes.

Es preciso concluir que, con base en los resultados obtenidos, se refutó la hipótesis acerca de la relevancia de la VG (evaluada como variabilidad de la HbA1c) como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ND, así como de su influencia sobre la severidad clínica de la misma. A pesar de tratarse de aseveraciones negativas, representan un hallazgo precariamente descrito en la ND (aún cuando se habla de un concepto novedoso como lo es la VG), al mismo tiempo que se demuestra un comportamiento distinto al esperado en comparación con otras complicaciones microvasculares de la DM, mismas en quienes ya se ha encontrado evidencia de asociación en este rubro.

15. Referencias Bibliográficas

1. Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. N. Y.: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
2. Beckman, J. A., Creager, M. A. *Vascular Complications of Diabetes*. *Circ Res*. 2016; 118: 1771-1785.
3. Yagihashi, S., Mizukami, H., Sugimoto, K. *Mechanism of diabetic neuropathy. Where are we now and where to go?*. *J Diabet Invest*. 2011; 2(1).
4. Viswanathan, M. *Preventing microvascular complications in type 1 diabetes mellitus*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(7): 36-38.
5. Smith, A. G., Singleton, J. R., *Diabetic Neuropathy*. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2012; 18(1): 60-84.
6. Ibarra, C. T., Rocha, J. J., Hernández, R., et cols. *Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención*. *RevMed Chile*. 2012; 140: 1126-1131.
7. Camacho, J. *Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa*. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2011; 16(2): 71-74.
8. González-Milán, C., Ramírez-Rentería, C., Ferreira-Hermosillo, A. *Clinical evaluation of diabetic neuropathy in adult patients with type 1 diabetes and its possible association with insulin resistance*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017; 55 (4): 389-95.
9. Aliss, J. A., Cervantes, M. Z., Ibarra, A., González, D. *Prevalencia de neuropatía diabética en Diabetes Mellitus*. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2006; 4(1).
10. Fowler, M. J. *Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes*. *Clinical Diabetes*. 2011; 29(1).
11. Deli, G., Bosnyak, E., Pusch, G., et Cols. *Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management*. *Neuroendocrinology*. 2013; 98:267-280.
12. Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., et cols. *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136-154.
13. Duarte, J. M. *Early Diabetic Neuropathy*. *Sci J Neurol Neurosurg*. 2017; 3(3): 052-058.

14. Volmer-Thole, M., Lobmann, R. *Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome*. Int J Mol Sci. 2016. 17: 917.
15. Kaku, M., Vinik, A., Simpson, D. M. *Pathways in the Diagnosis and Management of Diabetic Polyneuropathy*. CurrDiab Rep. 2015; 15:35.
16. Chul-Won, J., Sun-Park, T. *Recent Advances in Diagnostic Strategies for Diabetic Peripheral Neuropathy*. Endocrinol Metab. 2016; 31: 230-238.
17. Dyck, P. J., Albers, J. W., Andersen, H., et cols. *Diabetic polyneuropathies: update in research, diagnostic criteria and estimation of severity*. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 620-628.
18. Dyck, P., Hughes, R. A. C., O'Brien, P. *Quantitating Overall Neuropathic Symptoms, Impairments and Outcomes*. Elsevier. 2005; 1: 1031-1051.
19. Feldman, E. L., Stevens, M. J., Thomas, P. K., et cols. *A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy*. Diabetes Care. 1994; 17(11).
20. Nathan, D., Larkin, M., Godine, L., et cols. *The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. N Eng J Med. 1993; 329: 977-86.
21. Nathan, D. M. *The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview*. Diabetes Care. 2014; 37: 9-16.
22. Callaghan, B. C., Little, A. A., Feldman, E. L., Hughes, R. A. C. *Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012, Issue 6.
23. Virk, S. A., Donaghue, K. C., Cho, Y. H., et cols. *Association between HbA1c variability and risk of microvascular complications in adolescents with type 1 Diabetes*. J Clin Endoc Metab. 2016; 101: 3257-3263.
24. Ceriello, A., Monnier, L., Owens, D. *Glycaemic variability in Diabetes: clinical and therapeutic implications*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018.
25. Lachin, J. M., Bebu, I., Bergenstal, R. M., et cols. *Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes Care. 2017; 40: 777-783.

26. Service, F. J., O'Brien, P. C. *The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetologia. 2001; 44: 1215-1220.
27. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Atkin, S. L. *The effect of glycemic variability on the risk of microvascular complications in type 1 Diabetes*. Diabetes Care. 2006; 29: 1486-1490.
28. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Atkin, S. L. *HbA1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 Diabetes: data from the DCCT*. Diabetes Care. 2008; 31(11):2198-202.
29. Herman, J. M., Hammes, H. P., Rami-Merhar, B., et cols. *HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: A German / Austrian Multicenter Analysis on 35,891 Patients*. PlosOne. 2014; 9(3).
30. Marcovecchio, M. L., Dalton, R. N., Chiarelli, F., Dunger, D. B. *HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Microalbuminuria in Young People With Type 1 Diabetes*. Diabetes Care. 2011; 34: 1011-1013.
31. Nordwall, M., Abrahamsson, M., Dhir, M., et cols. *Impact of HbA1c, Followed From Onset of Type 1 Diabetes, on the Development of Severe Retinopathy and Nephropathy: The VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden)*. Diabetes Care. 2015; 38: 308-315.
32. Ticse, R., Pimentel, R., Mazzeti, P, Villena, J. *Elevada frecuencia de Neuropatía Periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Perú*. Rev Med Hered. 2013; 24:114-121.
33. Go, R. S., Rajkumar, V. *How I Manage Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. Blood. 2018; 131(2): 163-173.

Anexo 1.

Cuestionario de evaluación de sintomatología en base al *Michigan Neuropathy Screening Index*

Instrucciones: Por favor, tome un par de minutos para contestar estas preguntas acerca de posibles sensaciones en sus pies y piernas.

Solo Tache o circule “Si o “No”, dependiendo si se identifica con lo que se le pregunta y esto sucede de forma frecuente:

- | | | |
|---|----|----|
| 1. ¿Tiene las piernas y/o los pies entumecidos? | Si | No |
| 2. ¿Alguna vez ha tenido dolor de tipo ardor en piernas y/o pies? | Si | No |
| 3. ¿Son sus pies demasiado sensibles al tacto? | Si | No |
| 4. ¿Presenta calambres en sus piernas y/o en sus pies? | Si | No |
| 5. ¿Presenta sensación de pinchazos en sus piernas o pies? | Si | No |
| 6. ¿Sientes dolor cuando las cubiertas de la cama tocan su piel? | Si | No |
| 7. ¿En la tina o ducha tiene la sensación de agua caliente, cuando el agua está fría? | Si | No |
| 8. ¿Ha tenido usted alguna herida abierta en su pie? | Si | No |
| 9. ¿Su doctor le dijo alguna vez que usted tiene neuropatía diabética? | Si | No |
| 10. ¿Usted se siente débil la mayor parte del tiempo? | Si | No |
| 11. ¿Sus síntomas empeoran por las noches? | Si | No |
| 12. ¿Le duelen sus piernas cuando usted camina? | Si | No |
| 13. ¿Es capaz de sentir sus pies cuando camina? | Si | No |
| 14. ¿La piel de sus pies se seca tanto que se agrieta? | Si | No |
| 15. ¿Le han amputado alguna vez? | Si | No |

Muchas gracias por contestar la encuesta.

El siguiente espacio es para uso de los investigadores encargados de evaluar el test, por favor no haga ninguna anotación a continuación:

Puntaje total: (Cada “Si” marcado es válido por un punto (1), exceptuando la pregunta 13, que será válida si se marcó “No”): _____

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A) DURANTE LA VALORACIÓN MÉDICA (Al reverso se encuentra una segunda parte):

Nombre del paciente: _____

NSS: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 (en años): _____

Esquema de Insulina: Solo Basal () Basal-Bolo ()

Basal-Bolo y 1 Corrección en 24 hrs. () Basal-Bolo, 2 correcciones en 24 hrs. ()

Tipo de Insulina basal: NPH () Glargina ()

- Resultados de laboratorio I (Los más recientes al momento de la valoración médica):

Fecha: _____

Glucosa (mg/dL): _____	Urea (mg/dL): _____	Creatinina (mg/dL): _____
------------------------	---------------------	---------------------------

En las siguientes tablas, anotar todas las cifras de Hb1Ac disponibles en el registro de laboratorio clínico, en un periodo de 3 años partiendo de la fecha de valoración médica (en orden **DECRECIANTE**, de la cifra más reciente a la más antigua):

Fecha						
HbA1c						

Fecha						
HbA1c						

B) POSTERIOR A VALORACIÓN MÉDICA

- Resultados de laboratorio II (Solicitados durante la inclusión del paciente al estudio):

Fecha: _____

T4L (ng/dL): _____	TSH (mUI/L): _____	Vitamina B12 (pg/mL): _____
Hemoglobina (g/dL): _____		Ácido fólico (ng/mL): _____
Fracción Gamma de Proteínas en Orina de 24 hrs. (mg/dL): _____		

- Resultados de Velocidades de Conducción Nerviosa:

Derecha

Nervio peroneo: Velocidad: _____ Amplitud: _____ Latencia distal: _____

Latencia distal (N. tibial): _____ Amplitud (Nervio sural): _____

Izquierda

Nervio peroneo: Velocidad: _____ Amplitud: _____ Latencia distal: _____

Latencia distal (N. tibial): _____ Amplitud (Nervio sural): _____

- *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (señalar con un círculo o una cruz el número que corresponda a cada rubro):

Miembro Pélvico Derecho:

<i>Compromiso sensitivo</i>	Normal	Disminuido	Ausente	
Vibración en el dedo gordo del pie	0	1	2	
Filamento de 10 grs.	0	1	2	
Pin prick en el dorso del dedo gordo	0	1	2	
<i>Examen de fuerza muscular</i>	Normal	Moderado	Severo	Ausente
Separación de dedos	0	1	2	3
Extensión del dedo grande	0	1	2	3
Dorsiflexión del tobillo	0	1	2	3
<i>Reflejos</i>	Presente	Presente con esfuerzo	Ausente	
Bíceps braquial	0	1	2	
Tríceps braquial	0	1	2	
Cuádriceps femoral	0	1	2	
Aquiliano	0	1	2	

Miembro Pélvico Izquierdo:

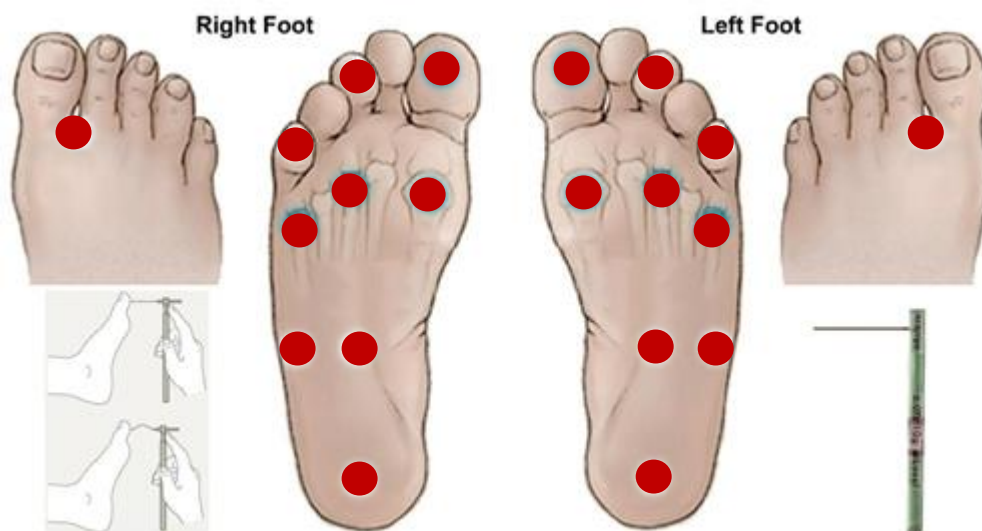
<i>Compromiso sensitivo</i>	Normal	Disminuido	Ausente	
Vibración en el dedo gordo del pie	0	1	2	
Filamento de 10 grs.	0	1	2	
Pin prick en el dorso del dedo gordo	0	1	2	
<i>Examen de fuerza muscular</i>	Normal	Moderado	Severo	Ausente
Separación de dedos	0	1	2	3
Extensión del dedo grande	0	1	2	3
Dorsiflexión del tobillo	0	1	2	3
<i>Reflejos</i>	Presente	Presente con esfuerzo	Ausente	
Bíceps braquial	0	1	2	
Tríceps braquial	0	1	2	
Cuádriceps femoral	0	1	2	
Aquiliano	0	1	2	

Puntaje final (Suma total): _____

Anexo 3.

Recomendaciones para la estandarización de la exploración neurológica del pie diabético

- a) Vibración (Con diapasón de 128 Hz):
- i. Se debe posicionar el estímulo sobre la cabeza del primer metatarsiano, en porción dorsal del pie
 - ii. Pedir al paciente que reporte el momento en que deje de sentir el estímulo. Iniciar conteo de tiempo
 - iii. Inmediatamente colocar diapasón en apófisis estiloides (del propio explorador) y anotar el momento en que se deja de sentir el estímulo
 - Un resultado anormal se da al transcurrir más de 10 segundos de diferencia entre el umbral de percepción del paciente y el del explorador
- b) Prueba con monofilamento de 10 gramos:
- i. Se debe aplicar el estímulo hasta lograr la flexión del filamento, solicitando al paciente cerrar los ojos y que reporte si existe percepción. Se debe aplicar sobre 10 áreas específicas en cada pie, señalizadas a continuación:



- Si el paciente reporta percibir estímulo en menos de 7 áreas (por cada pie), la prueba es anormal
- c) Estímulo doloroso: Se aplica en el dedo gordo del pie con el empleo de una aguja

Anexo 4.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

NOMBRE DEL ESTUDIO: “La variabilidad glucémica y su asociación con la prevalencia y severidad de la Neuropatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1”

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADORES INVOLUCRADOS): Dr. Fabián Carranza Enríquez, Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dra. Maura Estela Noyola García

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS: 56276900, Ext. 21551

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender. Pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades en la que las células de la defensa en el organismo reconocen partes del cuerpo como extrañas y las comienzan a atacar. En este caso, las afectadas son las células conocidas como “beta” en el páncreas, responsables de la secreción de insulina. Las complicaciones que se presentan cuando hay descontrol que se mantiene por mucho tiempo son el daño a riñones (nefropatía diabética), el daño al sistema nervioso (neuropatía diabética) y el daño a los ojos (retinopatía diabética).

Uno de los sistemas ya mencionados y que componen a nuestro cuerpo, el sistema nervioso, tiene la función (entre otras muchas) de permitir el movimiento y la percepción de todo tipo de sensaciones al tacto en nuestro cuerpo. Por esto, la neuropatía diabética puede provocar que el paciente deje de sentir cualquier estímulo (incluso el dolor), o por el contrario sentir dolor intenso sin que el paciente se haya lesionado, entre muchos otros síntomas. Sin embargo, es más preocupante aún que el daño al sistema nervioso comienza mucho antes de que aparezcan esos síntomas, y por eso es importante reconocerlo mediante la exploración física realizada por el médico o con el apoyo mediante un estudio llamado “Estudio de Conducción Nerviosa”, que permite medir la función de los nervios que conforman al sistema nervioso en brazos y piernas.

Por último, se busca comprobar el daño al sistema nervioso que pueden ocasionar descontroles mínimos en los niveles de azúcar en sangre, a pesar de que el paciente logre el control de la enfermedad la mayor parte del tiempo.

El objetivo del estudio al que usted está invitado es comprobar si estos descontroles provocan que aumenten los síntomas del daño al sistema nervioso, esto comprobado ya sea al momento de la revisión hecha por el médico o al realizar un Estudio de Conducción Nerviosa.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Las molestias durante la toma de muestra de sangre y la realización del Estudio de Conducción Nerviosa son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento puede causar un poco de dolor, una discreta molestia o, raramente un moretón en el área puncionada que desaparece en menos de una semana.

El Estudio de Conducción Nerviosa conlleva riesgos mínimos durante su realización, empleando electrodos en forma de parches que se adhieren a la superficie de la piel para aplicar descargas eléctricas que pueden ser perceptibles para el paciente, pero que no conllevan riesgo alguno para la salud o las funciones de cualquier parte del organismo.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera continuará recibiendo la atención médica que le corresponde como derechohabiente del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandono no modificará de ninguna manera los beneficios que usted obtiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede recibir la información que desee una vez iniciada su participación y a lo largo del estudio, a través de las personas encargadas de su realización.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas, los resultados del Estudio de Conducción Nerviosa y la información que proporcione (tanto verbalmente o mediante el uso de su expediente clínico), se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, los integrantes del equipo que participa en este estudio podremos identificarle si fuera necesario, por motivos de investigación.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al Dr. Fabián Carranza Enríquez o al Dr. Aldo Ferreira Hermosillo mediante el siguiente número telefónico: **56276900 Ext. 21553**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio.
- Usted da permiso al médico de revisar su historial, laboratorios, datos clínicos y personales contenidos en su expediente médico.

- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara, nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de Consentimiento Informado con la Secretaría de Salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, supervisar la forma en que se lleva a cabo el estudio por los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados obtenidos.

Una vez que haya resuelto todas sus dudas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor en el espacio designado debajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

Fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, se le brindó la oportunidad para responder sus dudas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Investigador Principal

Nombre y firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora