

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Comparación de las respuestas de conducción nerviosa en nervio sural realizados mediante dispositivo portátil (NC-stat, DPN-Check, Neurometrix Inc.) y Viking Reader (Natus), para la detección de neuropatía diabética en un grupo de pacientes con diabetes mellitus.

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Neurofisiología Clínica

Presenta

Dra. Ilse Michelle Mora Rodríguez

Ciudad de México, 2019



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.



FACULTAD DE MEDICINA



Comparación de las respuestas de conducción nerviosa en nervio sural realizados mediante dispositivo portátil (NC-stat, DPN-Check, Neurometrix Inc.) y Viking Reader (Natus), para la detección de neuropatía diabética en un grupo de pacientes con diabetes mellitus.

Ilse Michelle Mora Rodríguez

2019

ALUMNO

Dra. Ilse Michelle Mora Rodríguez

Residente de segundo año en la residencia de Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Bruno Estañol Vidal

Jefe del laboratorio de neurofisiología clínica

Profesor titular de la especialidad de neurofisiología clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

ASESORES E TESIS

Dr. Horacio Sentíes Madrid

Médico adscrito al servicio de Neurofisiología clínica

Profesor adjunto del curso de especialización de Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Julio José Macías Gallardo

Profesor invitado en el curso de especialización en Neurofisiología Clínica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA, TÉRMINO

ADA: American Diabetes Association

DM: Diabetes Mellitus.

DMT1: Diabetes mellitus tipo 1.

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2.

E: Especificidad.

ERO: Especies reactivas de Oxígeno.

GRD: Ganglio de la Raíz Dorsal.

HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

HDL: High density lipoprotein.

ND: Neuropatía diabética.

NDDD: Neuropatía diabética dependiente de distancia.

NGF: (Nerve grow factor). Factor de crecimiento nervioso.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización mundial de la Salud.

PAN: Potencial de acción nervioso.

PANS: Potencial de acción nervioso sensitivo.

PAMC: Potenciales de acción muscular compuestos.

PAUM: Potenciales de acción de unidad motora.

PND: Polineuropatía diabética.

PNDS: Polineuropatía diabética sensorimotora.

PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral.

QOL-DN: Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy.

S: Sensibilidad.

STC: Síndrome de túnel del carpo.

VCN: Velocidad de conducción nerviosa.

TABLA DE CONTENIDO

Listado de abreviaturas	4
Índice de contenido general	5
Marco teórico	6
Diabetes mellitus:Definición, diagnóstico y clasificación	6
La neuropatía diabética	8
Mecanismos de daño neuronal	10
Definición de Neuropatía diabética	13
Características clínicas de la neuropatía diabética	14
Características neurofisiológicas de la neuropatía diabética	20
Dispositivo portátil DPN-Check	24
¿Por qué el nervio sural?	25
¿Por qué utilizar los nuevos métodos diagnósticos para detectar PND?	27
Justificación	28
Planteamiento del problema	29
Diseño de estudio	30
Material y métodos	32
Pruebas estadísticas y operacionalización de variables	37
Aspectos y consideraciones bioéticas	40
Resultados	42
Discusión y conclusiones	50
Bibliografía	52

INTRODUCCIÓN

LA DIABETES MELLITUS: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daños a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. [18]

La DM es una enfermedad que ha acompañado al hombre desde tiempos inmemorables, pues es probablemente la enfermedad más antigua conocida por el hombre; las características clínicas similares a lo que hoy se conoce como DM fueron explicadas hace 3000 años por los antiguos egipcios. [2] [10]. Actualmente, la Federación Internacional de Diabetes estima que 425 millones de personas al rededor del mundo tiene diabetes, convirtiéndola en la epidemia del siglo 21. Se considera que el 12% de los gastos públicos en materia de salud a nivel mundial, o 727 billones de dólares se dirigen a la diabetes y sus complicaciones. [13]

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con consecuente deficiencia de insulina, a anormalidades que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes se deben a una acción deficiente de la insulina en sus tejidos diana.

La insuficiencia en la acción de la insulina, resulta de la secreción inadecuada de la misma y/o la disminución de las respuestas de los tejidos a la insulina en uno o más puntos en las vías de la acción hormonal de la misma. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, y a menudo no está claro qué anormalidad, por si sola, es la causa principal de la hiperglucemia. [4] [13] [16].

Clasificación de la diabetes

La gran mayoría de los casos de diabetes se encuentran en dos amplias categorías etiopatogénicas. En la primera categoría, la diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina inmunomediada. Las personas con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden ser identificados por evidencia serológica de un proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y por marcadores genéticos. En otra categoría, mucho más prevalente, la diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensatoria inadecuada de la secreción de insulina. En esta última, un grado suficiente de hiperglucemia puede causar cambios patológicos y funcionales en varios tejidos diana, sin hacerse evidentes síntomas clínicos, y este proceso puede estar presente por un largo período de tiempo antes de que se diagnostique la diabetes. Durante este período asintomático, es posible demostrar una anormalidad en el metabolismo de los carbohidratos por medición de la glucosa en ayunas en plasma o después de una prueba de tolerancia con una carga de glucosa oral.

Otros tipos específicos de diabetes son aquellas causadas por defectos monogénicos en las células β -pancreáticas o conocidas diabetes tipo MODY, otra causa de diabetes son los defectos genéticos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina tipo A, Leprechaunismo, síndrome Rabson-Mendenhall), otra causa de diabetes son las enfermedades del páncreas exócrino, las endocrinopatías, la diabetes inducida por fármacos o tóxicos, la causada por infecciones, además de otras formas poco comunes inmunomediadas de diabetes, síndromes genéticos asociados al desarrollo de diabetes y por último la diabetes gestacional. [4]

Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Los criterios utilizados para el diagnóstico de diabetes se muestran en la Tabla 1. Existen tres formas posibles de diagnosticar la diabetes, y cada una de estas formas, en ausencia de hiperglucemia inequívoca, debe confirmarse, en un día posterior, por cualquiera de los tres métodos dados en la Tabla 1. El uso de la hemoglobina A1c (HbA1c) para el diagnóstico de diabetes no es recomendado. [4]

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

<ol style="list-style-type: none">1. Síntomas de diabetes más concentración de glucosa plasmática medida de forma aleatoria >200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual o aleatorio se define como la medición a cualquier hora del día sin importar el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de la diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.2. Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl (7.0 mmol/l). Ayuno se define como no ingesta calórica por al menos 8 horas.3. Glucosa plasmática mayor a 200 mg / dl (11.1 mmol / l) después de 2 h de una post-carga de glucosa durante una PTGO. La prueba debe ser realizada según lo descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
--

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben confirmarse repitiendo las pruebas en un día diferente. La tercera prueba (PTGO) no se recomienda para uso clínico de rutina.

La neuropatía diabética

Epidemiología e importancia clínica

De todas las complicaciones causadas por la diabetes, un grupo de síndromes clínicos causados por el daño al sistema nervioso autonómico y periférico es el más prevalente. Generalmente se conocen como neuropatías y son causados por el daño focal y difuso del sistema nervioso y se presenta en la mitad de los pacientes con diabetes.

La diabetes en su carácter de epidemia global y su complicación a largo plazo más común, la neuropatía, requiere de estrategias de salud pública efectivas para modificar los factores de riesgo para desarrollarla, con urgencia. Sin intervenciones exitosas, se estima que un tercio de los 9.7 billones de personas esperadas con vida en el año 2050, tendrá diabetes y el 50% de ese tercio tendrá alguna forma de neuropatía.

A pesar de esto, la ND es la complicación menos entendida y la más difícil de tratar comparada con otras complicaciones asociadas a la diabetes. Se ha estimado que, a nivel mundial en la actualidad, la prevalencia de la neuropatía diabética es del 20-30% (alrededor de 20-30 millones de personas de forma sintomática), la prevalencia y la incidencia de la ND es diferente en los diferentes estudios que la reportan y van desde

el 4% al 55%. Se ha reportado que aproximadamente del 66% de los pacientes con DM1 y 59% de los pacientes con DM2 tienen la tendencia de desarrollar neuropatía, respectivamente.

La prevalencia de la DM en la población mexicana es del 14%, y aunque no se tienen datos estadísticos, se reporta que la neuropatía es la complicación más frecuente de la misma; sin embargo, la particularidad en la población mexicana es la asociación de otros trastornos metabólicos que pueden contribuir al desarrollo de neuropatía. [8]

A nivel mundial, se reporta una mayor incidencia de neuropatía en individuos con DMT2 (6 100 por 100 000 personas) que en aquellos con DMT1 (2800 por 100 000 personas). En contraste, la prevalencia de la neuropatía es similar en aquellos con DMT2 (8-51%) que aquellos con DMT1 (11-50%). La mayor incidencia de neuropatía en los pacientes con DMT2, con una prevalencia similar en los individuos con DMT1 y DMT2, es probablemente secundaria a múltiples factores, incluyendo diferencias en la edad de diagnóstico de la diabetes y la fisiopatología. La prevalencia de la ND también cambia en función de la duración de la enfermedad, por ejemplo, la prevalencia de la misma incrementa de 8% a 42% en los pacientes con DMT2 cuando son monitoreados por un período de 10 años. En el estudio Danish Addition, los pacientes con diagnóstico reciente con DMT2 tuvieron una prevalencia de ND del 13%, con una incidencia acumulativa del 10% durante un período de 13 años de seguimiento. [12] [13]

¿Por qué es importante la Neuropatía Diabética?

La ND incrementa el riesgo de amputación 1.7 veces, 12 veces si existe una deformidad en el pie y 36 veces si existe historia de una ulceración previa. A nivel mundial ocurre una amputación cada 30 segundos a causa de la ND. Y también tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes, debido a la debilidad, ataxia e incoordinación y a la predisposición de caídas y fracturas a causa de la misma. Una vez que la neuropatía autonómica está presente, la mortalidad incrementa en un 25% a un 50% en 5 a 10 años. [27]

Mecanismos de daño al sistema nervioso por la Diabetes Mellitus

La neuropatía diabética es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso periférico que preferentemente daña axones sensoriales, autonómicos y más tarde y en menor medida, axones motores.

El proceso de alteración en la neuropatía diabética es un proceso progresivo, que implica la "muerte en reversa" de axones sensoriales terminales en la periferia, con relativa preservación del perikarya (cuerpos celulares). Diversa evidencia experimental apoya la noción de que toda la neurona, desde el pericarion hasta su región terminal, el axón, está afectada por la diabetes. Sin embargo; el concepto de si se dañan primero los axones periféricos y sus células de Schwann asociadas, o las neuronas (perikarya) que residen en los ganglios de la raíz dorsal (GRD) se debate en la actualidad.

Clínicamente, el patrón de alteraciones característico en "guante y calcetín" refleja el daño preferente a los axones sensoriales más largos (primero con pérdida distal de los axones epidérmicos de la pierna) que preceden la pérdida más proximal de los mismos en las extremidades. Por esta razón, se considera la ND una neuropatía dependiente de longitud. [27]

Daños neuronales por hiperglucemia

El aumento de los niveles de glucosa conduce al metabolismo de la glucosa a través de las vías de poliol, hexosamina y acilcarnitinas (por vía de la acetil-CoA), lo que resulta en un daño directo a las mitocondrias, además de la glicación de numerosas proteínas funcionales y estructurales en las células, generando productos finales de glicación avanzada. (AGEs). Los AGEs, resultado de la hiperglucemia, actúan en receptores específicos e inducen que los monocitos y las células endoteliales incrementen la producción de citoquinas y moléculas de adhesión. A su vez, tienen un efecto en la matriz de las metaloproteinasas, lo que puede dañar las fibras nerviosas. Otros estudios sostienen el rol del estrés oxidativo en la patogénesis de la neuropatía diabética. En modelos animales, la administración de ácido α -lipoico mejoró las velocidades de

conducción nerviosa y ha mostrado algunos efectos benéficos en los síntomas neuropáticos.

Otros han propuesto el rol importante de las mitocondrias de los ganglios de la raíz dorsal, ya que son especialmente vulnerables, ya que en la neurona hiperglicémica es el sitio donde se origina la producción de las especies reactivas de oxígeno, que pueden dañar las membranas celulares y el ADN.

La acumulación de acilcarnitinas tiene como resultado toxicidad para las células de Schwann y las neuronas del GRD ya que pueden inducir degeneración axonal, que se ha propuesto causan también disfunción mitocondrial. Las mitocondrias disfuncionales producen energía insuficiente y pierden la capacidad de reducir el tráfico normal de los axones, promoviendo aún más la disrupción axonal y las lesiones del SN.

Aunque la neuropatía diabética no se considera principalmente una neuropatía desmielinizante, en casos de neuropatía diabética de larga evolución se han observado características de desmielinización. Esto podría deberse al cercano e íntimo apoyo mutuo entre axones y células de Schwann.

El fracaso por las células de Schwann para el soporte de los axones podría traducirse en una insuficiencia en la provisión de factores tróficos para el soporte del citoesquelético de la neurona. Estudios más recientes también han demostrado un rango de alteraciones en el ARNm y microARN en las neuronas sensoriales de los GRD expuestas de forma crónica a la hiperglucemia.

Otros mecanismos de daño a la neurona

No solo la hiperglucemia crónica es dañina para la estructura neuronal. En numerosos estudios se ha corroborado que algunos lípidos afectan negativamente al sistema nervioso periférico. La oxidación del colesterol a oxisteroles en las neuronas, causa lesión tisular, mientras que las lipoproteínas plasmáticas, particularmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son oxidadas por los EORs o ROS causando inflamación.

Se han asociado cambios en los niveles circulantes de diferentes moléculas de señalización con enfermedades metabólicas. Un alto perfil de citocinas inflamatorias está involucrado en la fisiopatología del síndrome metabólico y la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Además, el factor de crecimiento nervioso (NGF) a menudo se altera en estas patologías y también es un factor que participa en la supervivencia de la fibra nerviosa.

Se han reconocido similitudes estructurales entre el factor de crecimiento neuronal (NGF) y la insulina; existen trabajos que han demostrado que la insulina actúa como factor de crecimiento para cultivos de neuronas sensoriales adultas, lo que lleva a un aumento de crecimiento de neuritas. Estudios posteriores demostraron la expresión de receptores de insulina por neuronas sensoriales en el GRD y axones, particularmente en los nodos de Ranvier. A pesar de estos descubrimientos, la corrección de la hiperglucemia con insulina tiene un efecto mínimo en el control de la ND en pacientes con DMT2 (asociado más a otros trastornos metabólicos y no solo a la hiperglucemia crónica), en comparación con la normoglucemia alcanzada con insulina en pacientes con DMT1, quienes tienen mejoría sintomática en la ND con la misma. Así mismo, un estudio en población mexicana con DMT2, demostró que la mediana del nivel de NGF circulante fue reducido en más del 90% en todos los grupos de pacientes diabéticos, en comparación con controles sanos. Entre ellos, el grupo PNDS (con hiperestesia o hipoestesia) exhibió los valores más bajos. [8] [13] [22]

Definición de Neuropatía Diabética

Generalidades

Internacionalmente, la neuropatía diabética se define como “la presencia de síntomas y/o signos de alteración de los nervios periféricos y/o autonómicos en personas con diabetes mellitus y que se les haya excluido otras causas para dicho daño”. [1]

LA DURACIÓN DE LA DIABETES Y LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HBA1C) SON LOS MAYORES PREDICTORES PARA EL DESARROLLO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA. SE HA ESTIMADO QUE CON EL INCREMENTO DEL 1% DE LA HBAC1, LA PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA INCREMENTA ENTRE EL 10-15%.

En diversos estudios se ha demostrado que el rápido incremento en la prevalencia de la ND se debe a un control metabólico deficiente a largo plazo, en otras palabras, como resultado de la “memoria metabólica”. Este término fue utilizado por los autores del DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), quienes demostraron que el control metabólico es un predictor importante para la Neuropatía Diabética Distal y la Neuropatía Autonómica Cardiovascular en pacientes con DM1.

Otros factores metabólicos independientes asociados como la hipertrigliceridemia, hipertensión, obesidad abdominal y niveles bajos de colesterol HDL, son consistentemente asociados a ND en pacientes con DM. Otros factores de riesgo independientes para el desarrollo de la ND incluyen el tabaquismo, consumo de alcohol, incremento de peso y la edad. [6] [13] [11] [14] [17]

Dyck et al. Reportaron desarrollo de alguna forma de neuropatía en el 66% de pacientes con DM1, y en estudios que agrupan pacientes pediátricos y adultos con DM1, los porcentajes de neuropatía periférica oscilan entre el 7 y 57%. Otros estudios como el Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study mostraron una prevalencia del 18% de polineuropatía diabética sintomática en los pacientes con DM1 (de entre 18 y 29 años), y previo a este, el estudio Slovak mostraron que el 42% de los pacientes con DM1 presentaban neuropatía con base en estudios neurofisiológicos. [14]

Características clínicas de la Neuropatía diabética.

La diabetes mellitus puede causar diferentes tipos de neuropatía, pero de forma reciente el Panel de expertos de Toronto en la neuropatía diabética ha dado a conocer los criterios diagnósticos para la neuropatía diabética. Las neuropatías asociadas con la Diabetes Mellitus son las siguientes: [21] [22]

1. Polineuropatía sensitiva motora simétrica distal.
2. Neuropatía de fibras pequeñas.
3. Polineuropatía sensitiva aguda severa distal.
4. Neuropatía autonómica.
5. Neuropatía diabética caquética.
6. Neuropatía hipoglucémica.
7. Neuropatía inducida por el tratamiento (neuritis insulínica).
8. Poliradiculopatía.
9. Radiculoplexopatía diabética.
10. Mononeuropatías.
11. Neuropatías craneales (en particular, oculomotoras).

	Posible PNSD	Probable PNSD	Clínicamente confirmada PNSD	PNSD Subclínica
Signos o síntomas	x		x	
(Al menos 2 de los siguientes: síntomas neuropáticos, sensación distal disminuída, reflejo aquileo abolido o disminuido)		x		
VCN anormales			x	x

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la Neuropatía diabética.
PNSD: Polineuropatía sensitiva diabética.

Síntomas pueden incluir disminución en la sensación, síntomas neuropáticos sensitivos (adormecimiento, entumecimiento o dolor tipo “pinchazo, ardor, apuñalamiento”), predominante en dedos de los pies, pie completo o piernas. Los signos pueden incluir disminución simétrica en sensibilidad del pie o disminución o abolición de reflejos aquileos.

1. Polineuropatía diabética dependiente de distancia (sensitiva motora simétrica distal).

Es la forma clínica presente en 80% de los pacientes con neuropatía diabética. En este patrón neuropático, los signos y síntomas empiezan (y permanecen más pronunciados) en los pies, y avanzan hasta afectar regiones más proximales de miembros inferiores y eventualmente las partes más distales de las extremidades superiores, indicando que las fibras nerviosas más largas son afectadas primero, posteriormente los axones sensoriales proximales. Los síntomas iniciales de la Neuropatía Diabética dependiente de distancia son entumecimiento, parestesias, disestesias, etc. Los síntomas son más frecuentes por la noche, y pueden exacerbarse con el contacto. La neuropatía sensitiva puede ser silente, y puede detectarse solo con una exploración neurológica dirigida o puede ser revelada por traumas indoloros. Eventualmente, todas las modalidades sensitivas se pierden en las zonas distales de las extremidades, mientras que las sensaciones superficiales – especialmente temperatura y sensación de dolor- se afectan de forma predominante en las regiones proximales.

- A) Existe una clase de afección llamada “Neuropatía diabética de tipo pseudosiringomiélica”, en la cual existe una disociación entre las funciones de las fibras nerviosas pequeñas y largas, siendo las primeras muy afectadas y las segundas no sufren alteraciones.
- B) La neuropatía sensitiva de fibras pequeñas (dependiente de distancia) es la afección más común. En estos casos, las alteraciones autonómicas también se encuentran presentes de manera frecuente, sugiriendo la alteración simultánea de las fibras autonómicas no-mielinizadas.
- C) La pérdida de fibras largas nerviosas mielinizadas y otras fibras de aferentes propioceptivos conllevan a alteraciones en la sensación de toque, presión y vibración, generando un patrón “Pseudo-tabético”. La última alteración observada en la PDDP es la atrofia y debilidad, pero la neuropatía motora no es una característica de los pacientes con diabetes.

Una vez establecida la PDDP es irreversible (2 de 10) a pesar de las mejorías en el control y marcadores metabólicos, sin embargo; los déficits sensitivos pueden mantenerse estables o continuar empeorando de forma más lenta y paulatina.

2. Neuropatía de fibras pequeñas.

La neuropatía de fibras pequeñas se caracteriza por dolor urente superficial en los pies causado por la afección de las fibras pequeñas no mielinizadas que median la función del dolor, sensación térmica y la función autonómica. Los pacientes reportan adormecimiento, entumecimiento y dolor urente en pies, además de que la temperatura de los mismos es persistentemente fría. Los hallazgos clínicos incluyen disminución en la percepción térmica y dolorosa, cambios vasomotores (palidez alternante con rubor, cianosis y moteado) y alodinia. La fuerza y los reflejos osteotendinosos por lo común permanecen normales.

3. Polineuropatía simétrica dolorosa

Desde un punto de vista fisiológico, estudios de microneurografía en fibras no mielinizadas en pacientes con Diabetes y neuropatías dolorosas y no dolorosas revelaron que los nociceptores mecanoresponsivos han perdido su mecanismo de acción (su respuesta) a estímulos mecánicos y al calor en dichos pacientes. La neuropatía de fibras pequeñas en Diabetes, por lo tanto, parece que afecta las propiedades receptoras de los nociceptores, resultando en el deterioro específicamente de los nociceptores mecanoresponsivos.

Se ha demostrado además que la percepción del dolor y la transmisión de los estímulos dolorosos depende de la activación de los canales de sodio que están expresados en altas concentraciones en las membranas celulares de las neuronas nociceptivas de los ganglios de la raíz dorsal, y se han identificado alteraciones genéticas en estos receptores en algunos pacientes con Diabetes.

Cambios tróficos en la polineuropatía simétrica sensitiva.

Los cambios tróficos que afectan predominante en las partes distales de las extremidades son la mayor complicación de la polineuropatía diabética dependiente de

distancia. El cambio inicial es frecuentemente la aparición de un callo (en la región de las cabezas metatarsales), en otros casos, la primera manifestación es una lesión flictenular indolora. Las bullas idiopáticas (*bullosis diabeticorum*), pueden preceder la aparición de úlceras plantares, en territorios donde ocurrió la pérdida sensorial en manos. La osteoartropatía diabética se asocia a una neuropatía crónica, sin embargo; las úlceras plantares y la osteoartropatía diabética no son específicas del llamado “pie diabético”, ya que condiciones similares donde existe neuropatía sensitiva con preservación de fuerza muscular normal o subnormal pueden derivar en trauma indoloro y desarrollo de estas complicaciones.

4. Neuropatía autonómica.

Los síntomas de la neuropatía diabética autonómica dependerán de cuál de los componentes específicos del sistema nervioso autónomo estén afectados. La incidencia de la falla autonómica tiende a incrementarse con el tiempo de diagnóstico de la diabetes y la edad del paciente; la mayoría de las neuropatías autonómicas por diabetes se desarrollan después de 10 años de presentarse la diabetes. Así mismo, la severidad de la misma difiere en los diferentes tipos de diabetes, ya que los signos de disfunción autonómica están presentes en un 16% a 20% de los pacientes con diabetes y en más del 75% en los pacientes con DM1 de reciente diagnóstico y en pacientes con intolerancia a la glucosa (pre-diabetes). Este tipo de neuropatía es más común en los pacientes con afección a fibras pequeñas.

Las alteraciones cardiovasculares son las alteraciones autonómicas más comunes, entre las que destacan la taquicardia en reposo, la hipotensión postural (caída de la presión diastólica de más de 30 mmHg en el cambio postural desde estar en reposo a la bipedestación, sin incremento en la frecuencia cardíaca) y los síncope asociados a la misma. La neuropatía cardíaca autonómica se relaciona con un incremento en el riesgo de isquemia miocárdica silente y mortalidad.

La gastroparesia generalmente es asintomática, pero en ocasiones se asocia a sensación de plenitud, vómito, diarrea. La diarrea se puede acompañar por incontinencia fecal y por lo general ocurre por las noches y es acuosa. Las alteraciones del tracto

digestivo pueden relacionarse con un pobre control glucémico, incluyendo la hipoglucemia por la digestión retardada y estancamiento de los alimentos en el estómago (conocida como “Brittle Diabetes” o Diabetes labil). La atonía vesical produce mayor cantidad de orina residual, haciendo las infecciones urinarias más frecuentes. La disfunción eréctil es una complicación frecuente en este campo. Por otro lado, si no se le da tratamiento oportuno, la hipoglucemia puede complicar la neuropatía autonómica, afectando la apropiada liberación de catecolaminas. Las respuestas pupilares anormales (miosis y reflejos pupilares) son comunes en los pacientes con diabetes.

5. *Neuropatía asociada a hipoglucemia e hiperinsulinemia*

Una polineuropatía puede desarrollarse en asociación con un estado de hiperinsulinemia crónica con episodios de hipoglucemia repetitivos asociados. Clínicamente el paciente se presentará con parestesias distales y hallazgos mínimos en la exploración física. Posteriormente se desarrolla una neuropatía motora periférica simétrica distal de predominio en extremidades superiores. Mejora cuando se resuelve el factor desencadenante (generalmente un tumor productor de insulina).

La neuropatía inducida por el tratamiento (neuritis insulínica) se caracteriza por el inicio agudo e dolor en extremidades distal, acompañado de hiperalgesia y alodinia, así como disfunción autonómica precipitada por un período de control glicémico rápido y puede ser asociada a insulina o a hipoglucemiantes orales. El dolor mejora con el control glucémico gradual y las molestias desaparecen de forma espontánea después de un año de haber aparecido.

6. *Neuropatía diabética caquética*

Se caracteriza por aparecer en el contexto de un pobre control glicémico, la mayoría de los casos en pacientes adultos y hombres. Los pacientes presentan pérdida ponderal inintencionada y una neuropatía simétrica distal dolorosa que afecta el tronco y sus regiones proximales. El dolor tiene su plateau con la pérdida de peso y mejora con la ganancia del mismo. La depresión es un síntoma siempre presente en esta neuropatía.

Neuropatía focal y multifocal

Estas formas de neuropatía son poco comunes, y más frecuentes en personas mayores de 50 años y con diabetes tipo 2.

Neuropatía craneal

Las neuropatías craneales en pacientes con diabetes por lo general son unilaterales. Las más comunes son las alteraciones en el tercer y sexto nervio craneal. Puede asociarse a la misma el cuarto nervio craneal. Los pacientes con parálisis oculomotora diabética se recuperan de forma espontánea después de 2-3 meses del evento, aunque recaídas en el lado contrario pueden ocurrir. Neuropatías craneales múltiples son extremadamente raras. En diversos estudios se ha demostrado una afección preferente a la región centrofascicular de los nervios en su porción intracavernosa, lo que explica la no afección del reflejo pupilar.

Neuropatías troncales

Generalmente es unilateral. El inicio es abrupto, con dolor de distribución radicular y disestesias que empeoran con el contacto y por las noches. La debilidad en músculos abdominales también se puede presentar. Es muy rara la mononeuropatía en miembros periféricos, a excepción del atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo.

Neuropatía diabética proximal de miembros inferiores o amiotrofia diabética (Síndrome de Bruns-Garland)

Se caracteriza por dolor, debilidad marcada (en iliopsoas y cuádriceps) y atrofia generalmente unilateral, de inicio agudo o sub-agudo en el aspecto anterior del muslo. Este síndrome progresa por semanas o meses hasta que se estabiliza y de forma espontánea el dolor disminuye. Un tercio de los pacientes con este síndrome perderán de forma definitiva la sensibilidad o desarrollarán disestesias en la distribución de las ramas cutáneas del nervio femoral. En 5% de los pacientes, puede existir involucro de la otra extremidad.

Características neurofisiológicas de la neuropatía diabética

Métodos diagnósticos de la Neuropatía Diabética.

De acuerdo a la Asociación americana de la Diabetes (ADA) el primer cribado para la PNDS en niños y adolescentes debe realizarse 5 años después del diagnóstico, y posteriormente debe realizarse una evaluación de forma anual, utilizando pruebas clínicas sencillas como el monofilamento de 10-g. La guía NICE sobre prevención y manejo de problemas del pie diabético hace una recomendación similar. Debido a que los signos subclínicos de la PNDS preceden al desarrollo de los síntomas neuropáticos, los valores predictivos negativos y positivos en la exploración clínica neurológica son bajos, por lo que los estudios de VCN son el gold standard para la detección de la PNDS y deben realizarse en los pacientes con DM1. [5] [25]

En contraste con los adultos, los niños y adolescentes muestran pocos signos o síntomas tempranos de la misma, por lo que la examinación clínica es menos sensible y menos específica que los estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN), que son el estudio de referencia para la detección de neuropatía subclínica. Utilizando los criterios de Dyck et al, la PND se define como el hallazgo de alteraciones en las VCN de al menos dos nervios. Los resultados en las VCN proveen información acerca de la severidad de los nervios involucrados y ayudan al pronóstico y a valorar la respuesta de la PND a un control glicémico estricto. [1]

Los estudios de conducción nerviosa (VCN), son las medidas objetivas no invasivas del funcionamiento nervioso. Representan una excelente herramienta en la evaluación de neuropatías, pero nunca sustituyen la evaluación clínica. Una desventaja importante en el contexto de la neuropatía diabética es el involucro inicial de las fibras nerviosas no mielinizadas, que no contribuyen en los potenciales de acción nervioso sensitivos (PANS) que son medidos en las VCN de rutina, y estos se ven alterados de forma tardía en los pacientes con diabetes cuando se involucran fibras nerviosas de mayor calibre y mielinizadas. Los cambios en los estudios de VCN puede ser detectada en pacientes asintomáticos, pero su presencia no es predictiva del inicio o desarrollo de neuropatía sintomática. [22]

A pesar de sus limitantes, son la prueba diagnóstica más más sensible, específica y validada comparada con otras pruebas cuantitativas y cualitativas. Las definiciones consensuadas de la PNDS recomiendan la combinación de signo y síntomas neuropáticos en adición a anormalidades específicas de las VCN como criterios diagnósticos. Además, aunque algunas anormalidades en las VCN han mostrado un valor predictivo en las úlceras de pie, amputaciones y mortalidad, no han sido utilizadas para evaluar la predicción de la PNDS incipiente, en estadios previos al desarrollo de complicaciones. [26]

Las técnicas de estudio de velocidades de conducción nerviosa y electromiografía son los métodos predominantes para detectar los estadios subclínicos de la ND. Hasta el momento, no existe un consenso sobre cual nervio periférico es el más adecuado para examinar y detectar la ND de forma temprana. Algunos recomiendan investigar nervios motores, especialmente el peroneo, otros recomiendan examinar nervios sensitivos (sural). [14]

Dyck et al, en la cohorte del estudio de neuropatía diabética de Rochester encontró que los seis parámetros más sensibles en las VCN en orden decreciente eran la velocidad de conducción nerviosa del nervio fibular motor, el PANS del nervio sural, la VCN del nervio tibial motor, la VCN del nervio ulnar motor, la latencia de la onda F del nervio tibial y la latencia de la onda F del nervio ulnar.

Por otro lado, algunos estudios sostienen que el hallazgo de que los potenciales sensitivos alterados era el indicador más sensible para detectar alteraciones nerviosas subclínicas y concluyeron que las fibras nerviosas sensitivas se afectaban antes que las motoras durante el curso de la enfermedad; al ser más delgados y largos, los nervios sensitivos son más vulnerables a las alteraciones metabólicas. [1]

Los signos electrofisiológicos más tempranos de la PNDS son la disminución en las VCN motoras y la reducción en las amplitudes de los PANS, aun clínicamente asintomáticos. La evolución de este proceso en tiempo, sugiere que el primer cambio son la disminución de las VCN, seguido por la prolongación de las latencias motoras y sensitivas, después enlentecimiento de las VCN sensitivas y por último la reducción en las amplitudes de los PAMC. [11]

Las anomalías de amplitud son más comunes que las alteraciones en las VCN en los estudios sensitivos y las alteraciones en la VCN fueron más comunes en los estudios de nervios motores. La severidad de los síntomas puede NO reflejar la magnitud del daño de la fibra nerviosa. Clínicamente, la presencia del signo de Romberg se asoció con la disminución de la amplitud del PANS sural. La pérdida de la sensación de vibración en los pies, se correlacionó así mismo con la disminución o la pérdida completa del PAMC del nervio peroneo común. En el estudio de De Souza, las VCN se redujeron tanto en extremidades superiores como inferiores y hubo una asociación significativa entre los niveles de HbA1c y las latencias sensitivas en las extremidades superiores, pero no en las inferiores. Esta disociación en los parámetros de VCN motores y su relación con los niveles de HbA1c nuevamente apoyan la hipótesis de la progresión de la PNDS y sugiere que la hiperglucemia sostenida y no las elevaciones del día a día de los niveles de glucosa en sangre, se asocian con el empeoramiento de los parámetros clínicos y electrofisiológicos de la PNDS. Una regla simple es que por cada disminución del 1% en los niveles de HbA1c mejora la velocidad de conducción nerviosa en 1.3 m/s. [3] [11] [16] [24]

Weisman et al., en su estudio de cohorte de 406 participantes con DM tipo 1 y tipo 2, evaluó la validez de parámetros clínicos tanto individuales como en combinación de VCN, para evaluar su valor predictivo en 4 años para la aparición incidental de PNDS. Los valores de latencia de ondas F del nervio tibial, las velocidades de conducción de nervios peroneos y la suma de las VCN tuvieron una sensibilidad de cerca del 80% y especificidad del 70%. Estos hallazgos implican que los protocolos de VCN estándares pueden utilizarse de manera razonable en la práctica clínica y en protocolos de investigación para el diagnóstico e identificación de la PNDS y para la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar la misma de forma incidental y la VCN del nervio peroneo ha mostrado un valor predictivo de 6 años de riesgo en la aparición de úlceras plantares y amputación. [26]

Otros métodos diagnósticos de la Neuropatía diabética.

Se piensa que más de la mitad de los pacientes con PNDS no tienen diagnóstico debido a la variabilidad de las prácticas utilizadas por los diferentes servicios de salubridad. La

detección de la PNDS requiere un estudio exhaustivo y especializado de exploración clínica neurológica y que incluya métodos de conducción nerviosa estandarizados. La medida de los parámetros electrofisiológicos necesarios para realizar esta detección, son costosos, y el acceso a los mismos se ve limitado, a la misma medida que la prevalencia de la diabetes incrementa. Es por esto que se necesitan desarrollar métodos más rápidos y más accesibles para la identificación de la PNDS que provean resultados cuantitativos y que reflejen de manera razonable los estudios estandarizados de las VCN. [19]

Los estudios de conducción nerviosa siguen siendo el método preferido para detectar la PND de forma temprana o en formas atípicas, pero requiere referir a los pacientes a centros especializados para su realización. Debido a esta situación, el diagnóstico de la PND se basa en la interpretación de los síntomas y los hallazgos en la exploración física por parte de un médico. Un dispositivo portátil que realice la medición rápida de las VCN de forma ambulatoria, de bajo costo y por personal no altamente capacitado puede ser atractivo para confirmar el diagnóstico de PND de forma amplia e incluso realizar estudios poblacionales. [23]

Para este propósito se han desarrollado diferentes métodos, entre ellos un dispositivo para realizar un estudio de conducción nerviosa de forma portátil, en el punto de atención médica (DPN-Check, Neurometrix Inc., Waltham, MA).

Utilizando el dispositivo DPNCheck, la amplitud y la VCN del nervio sural pueden medirse de forma semi-automatizada de una forma rápida y redituable sin la necesidad de un médico o técnico experimentado. [15]

Este nuevo dispositivo detecta el PANS del nervio sural y su velocidad de conducción utilizando los mismos principios que las VCN estandarizadas, pero es más fácil de utilizar, más rápido y puede ser utilizado por examinadores sin un entrenamiento previo en protocolos de VCN. Mientras que los estudios convencionales de VCN requieren un técnico o un médico neurofisiólogo especializado que coloque de forma cuidadosa los electrodos de registro y estimulación de forma anatómica sobre el territorio del nervio sural, el dispositivo portátil elimina esta necesidad, ya que utiliza un sensor que cubre

toda el área sensitiva del nervio sural. Sin embargo; algunos aspectos de este dispositivo que lo hacen práctico pueden limitar su precisión. Primero, el dispositivo siempre estimula al nervio sural de forma ortodrómica. Segundo, a diferencia de las VCN estandarizadas donde el resultado de las variables serán operador dependiente hasta detectar una respuesta válida, el dispositivo portátil puede introducir errores ya que siempre estimula al nervio de una forma automatizada. Debido a estas situaciones, la validación de la reproductibilidad y la precisión de los resultados de este dispositivo se necesita en pacientes con diabetes.

DISPOSITIVO PORTATIL DPN Check

Este POCD es un dispositivo electrofisiológico automatizado que opera bajo los mismos principios que los dispositivos convencionales de conducción nerviosa. Es un instrumento que se aplica sobre la piel, en la región posterior al maléolo lateral de la pierna de prueba, en el área que recubre la distribución del nervio sural. Se compone de una almohadilla donde se encuentra un biosensor de un solo uso que se aplica sobre la superficie de la piel y 2 sondas estimulantes de metal colocadas a una distancia de 9.22 cm del biosensor, que descarga una corriente de 100 mA ortodrómicamente para detectar la señal por el biosensor. El dispositivo tiene un termómetro infrarrojo incorporado dentro de las sondas que automáticamente corrige la temperatura de la piel entre 23 y 30 ° C. El biosensor cubre un área extensa para capturar las señales conducciones nerviosas sin la necesidad de un posicionamiento cuidadoso por parte de personal entrenado. Localizado en la parte superior del dispositivo, se encuentra una pantalla de registro, con un único botón y un indicador con luz.

De acuerdo a Lee et al., el nivel de reproductibilidad del dispositivo portátil es equiparable a las medidas estándar de las VCN convencionales. Sin embargo; aunque la eficacia cuantitativa fue excelente para los PANS, se observó una sobreestimación en las VCN de los nervios surales por parte del dispositivo (media de +8.0 m/s). Pero de forma cualitativa es capaz de identificar la presencia o ausencia de PNDS de forma eficaz. Se ha identificado que una sola anomalía ya sea en la amplitud o en la VCN del nervio sural en el dispositivo se asocian a una alta sensibilidad (95%) y una especificidad aceptable (71%) para la identificación de la PNDS. [19] [20]

Existen estudios donde se compara que la evaluación de las conducciones nerviosas del nervio sural utilizando el NC-Stat DPNCheck tiene una sensibilidad y especificidad comparable con las realizadas de forma convencional, sin embargo; no se han comparado sus resultados con la examinación clínica estandarizada. En este estudio se demostró que los resultados con el dispositivo portátil comparándolo con la detección clínica de PNDS (mediante escala NDS) tiene una alta especificidad y sensibilidad, con una gran utilidad para excluir la presencia de PNDS. [9]

Sin embargo; debe destacarse que el sistema tiene limitaciones técnicas menores. Primero, el dispositivo no está diseñado para detectar potenciales de amplitud sensorial nerviosa $<1.5 \mu\text{V}$ y los calibra automáticamente como cero; Por ejemplo, una lectura de $1.3 \mu\text{V}$ se registraría como "cero".

Segundo, comparado a la estimulación antidrómica de los dispositivos de conducción nerviosa convencional, el dispositivo estimula el nervio sural ortodrómicamente, que teóricamente puede disminuir el potencial de amplitud sensorial.

Tercero, ya que se coloca arbitrariamente en la supuesta ubicación anatómica del nervio sural, existe la posibilidad de error debido a la estimulación repetida del nervio hasta que una respuesta válida es detectada por el biosensor. Esto, sin embargo; depende de la experiencia del operador. Estas limitaciones se superan configurando el espacio entre electrodos, la distancia de conducción fija y ajustes de filtro, todos los cuales maximizan la amplitud y mejorar la relación señal a ruido.

¿Por qué el nervio sural?

La PNDS es una neuropatía axonal dependiente de distancia y por ende el estudio del nervio sural, que es el nervio sensitivo más largo tiene una gran viabilidad como parámetro único para su identificación. La amplitud y la velocidad de conducción de los nervios surales son medidas cuantitativas que reflejan el número de axones capaces de conducir impulsos y de forma relativa el grado de mielinización de los axones, respectivamente. Por esta razón, los parámetros electrofisiológicos del nervio sural son utilizados para identificar de forma clínica y en investigación la PNDS.

Por otro lado, los hallazgos encontrados en diversos estudios, son consistentes con la idea de la utilidad del estudio del nervio sural, siendo más común encontrar alteraciones en nervios sensitivos que motores y en extremidades inferiores que en superiores. Estos hallazgos son constantes en diferentes etnias y edades, además de tipos de diabetes (tipo 1 y tipo 2). Daube reportó reducciones medias en las velocidades de conducción motora de 10 a 30% por debajo de valores normales, además de una reducción mayor al 60% en las amplitudes de nervios sensitivos de extremidades inferiores, con valores anormales en más de la mitad de los pacientes. Este hallazgo es comparable con el estudio de Albers J. et al, pues existe una reducción del 10 al 30% en las velocidades de conducción nerviosa (VCN); las amplitudes de nervios surales se encontraron reducidas en un 65% aproximadamente y un 55% de los pacientes estudiados presentaron anormalidades en el nervio sural. Los signos electrofisiológicos más tempranos de la PNDS son la disminución en las VCN motoras y la reducción en las amplitudes de los PANS, aun en pacientes clínicamente asintomáticos [3] [11] [14] [24]

¿Por qué utilizar nuevos métodos diagnósticos para detectar la PND?

Diversos estudios, han demostrado que las diversas recomendaciones de organizaciones internacionales, líderes en el cuidado de la diabetes para realizar el cribado de neuropatía diabética mediante métodos neurofisiológicos convencionales no se cumplen actualmente. Puede haber muchas razones para esto.

Primero, la consulta de diabetes se centra actualmente en el control de la glucosa, el manejo de la hipertensión y la dislipidemia y la cuidadosa exploración de los pies sin zapatos y calcetines, no se considera una prioridad. Incluso cuando se ha evaluado el riesgo del desarrollo del pie diabético y su adecuado tratamiento según lo recomendado por NICE, puede no realizarse adecuadamente. En segundo lugar, en el entorno de atención médica primaria, la evaluación del pie no siempre puede ser realizada por profesionales de la salud que tengan las habilidades clínicas necesarias. En tercer lugar, la recomendación de la ADA de evaluar la temperatura o la sensación de pinchazo (función de fibra pequeña) y la sensación de vibración utilizando un diapasón de 128 Hz (función de fibra grande) además del uso del monofilamento de 10 g, que es una buena forma de diagnosticar el riesgo de ulceración del pie, no se lleva a cabo de forma rutinaria.

Esto contrasta con el cribado de la retinopatía y la enfermedad renal, para lo cual existen métodos de detección claramente establecidos destinados para detectar las complicaciones de forma temprana e integrada.

Así, la identificación temprana de pacientes con neuropatía incipiente utilizando estos métodos no invasivos validados pero novedosos permitirá un control metabólico intensificado dirigido y otras posibles nuevas intervenciones de tratamiento para prevenir la PND clínica o detener la progresión de la enfermedad.

Justificación

Este proyecto de investigación tiene como principal objetivo el establecer la reproductibilidad y la precisión de los resultados de dispositivos portátiles y su comparación con los métodos convencionales para la realización de VCN para detectar la neuropatía diabética en pacientes con diabetes en la población mexicana.

Se estima que un tercio de los 9.7 billones de personas esperadas con vida en el año 2050, tendrá diabetes y el 50% de ese tercio tendrá alguna forma de neuropatía. Se piensa que más de la mitad de los pacientes con ND no tienen diagnóstico debido a la variabilidad de las prácticas utilizadas por los diferentes servicios de salubridad.

Esta situación cobra importancia en la práctica clínica de la neurología porque a pesar de que existen herramientas que pueden detectar y cuantificar el grado de afección de la neuropatía diabética, se requiere enviar a los pacientes a centros especializados que cuenten con el equipo necesario para realizarlos y al personal altamente capacitado para su realización e interpretación. Es por esto que la detección de la ND con dispositivos portátiles se hace atractiva, siendo más fácil de utilizarse, más rápida y puede ser realizada por examinadores sin un entrenamiento previo.

No existen estudios en nuestro conocimiento, a nivel nacional, donde se trate de establecer y validar los resultados de dispositivos portátiles para realizar VCN y su comparación con los métodos neurofisiológicos convencionales para detectar la ND validados en población latinoamericana, incluida la población mexicana. De lograrse establecer una correlación con estos métodos, los dispositivos portátiles podrían implementarse en la práctica clínica de cualquier centro médico para detectar en etapas tempranas la neuropatía diabética, utilizando métodos muy sencillos y asequibles en el ejercicio médico.

Planteamiento del problema

Si se tiene en cuenta que la neuropatía diabética es la complicación más común en los pacientes con diabetes, es de vital importancia detectarla de forma temprana y de forma sencilla. Si se comprueba la reproductibilidad y la semejanza de los valores obtenidos por dispositivos portátiles y los estudios de velocidad de conducción nerviosa convencionales para detectar la presencia y la severidad de la neuropatía diabética, se podrían utilizar éstos dispositivos en poblaciones con alto riesgo para desarrollarla y evitar complicaciones asociadas a la misma, como las amputaciones, e incluso, utilizarlos como método de escrutinio en la población general, para detectar a pacientes con alteración en el metabolismo de la glucosa en los cuales se ha demostrado un daño inicial en nervios periféricos, lo cual contribuiría al desarrollo de nuevas terapias neuroprotectoras en dichos pacientes y disminuiría los costos del paciente con diabetes a largo plazo, de forma unitaria e incluso del sector de salud público.

La importancia de esta investigación radica entonces, en el impacto que podría establecer en la detección temprana y asequible de la neuropatía diabética.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación: ¿Qué tanta variabilidad existe entre la medición de los resultados de la velocidad de conducción nerviosa del nervio sural mediante un dispositivo portátil (DPN-Check, Neurometrix Inc., Waltham, MA) y los métodos convencionales (Viking reader) para detectar neuropatía diabética, en pacientes con diabetes?

OBJETIVOS

1. Objetivo general.

Establecer la variabilidad y comparación de las respuestas de conducción nerviosa en nervio sural realizados mediante dispositivo portátil (NC-stat, DPN-Check, Neurometrix Inc.) y Viking Reader (Natus), para la detección de neuropatía diabética en un grupo de pacientes con diabetes mellitus.

1.1 Objetivos específicos

- Comparar los resultados obtenidos de velocidad de conducción nerviosa en el nervio sural de pacientes con diabetes, entre un dispositivo portátil y un método convencional.
- Evaluar la eficacia de las medidas cuantitativas y la calidad de diagnóstico de los dispositivos portátiles de conducción nerviosa en pacientes con diabetes en comparación con los estudios convencionales de conducción nerviosa.
- Analizar las características clínicas de los pacientes con diabetes y el grado de afección nerviosa de los mismos.
- Evaluar el compromiso nervioso en etapas tempranas o tardías de la diabetes.
- Comprobar si un dispositivo portátil puede detectar de forma eficaz la neuropatía diabética comparada con un método de estudio convencional de velocidades de conducción nerviosa.

HIPÓTESIS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, observacional, ambispectivo.

1. Hipótesis 1

No existe variabilidad significativa entre los resultados de la velocidad de conducción nerviosa del nervio sural para detectar neuropatía diabética, en pacientes con diabetes, si se determina mediante un dispositivo portátil (NC-stat, DPN-Check, Neurometrix Inc.) y un método convencional como Viking Reader (Natus).

2. Hipótesis 0 (nula)

Existe variabilidad significativa entre los resultados de la velocidad de conducción nerviosa del nervio sural para detectar neuropatía diabética, en pacientes con diabetes, si se determina mediante un dispositivo portátil (NC-stat, DPN-Check, Neurometrix Inc.) y un método convencional como Viking Reader (Natus).

ÁMBITO SOCIOSANITARIO.

Entorno geográfico.

Este protocolo de estudio se llevó a cabo en el departamento de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus con tratamiento intensivo de insulino terapia.

Selección de muestra

Para la selección del tamaño de la muestra, se establece que la prevalencia en población mexicana de Diabetes Mellitus es del 14%% en diferentes estudios y la prevalencia de la neuropatía diabética en esta población va de 8% a 51%. Sin embargo; se realizará una selección de pacientes a conveniencia, debido a que el Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición se trata de un centro de referencia y algunos pacientes viven en localidades fuera de la ciudad de México, así mismo que acepten participar en este protocolo y cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de Exclusión

1. No historia previa de alguna enfermedad sistémica que se relacione con el desarrollo de neuropatía periférica (deficiencias vitamínicas, alcoholismo crónico, enfermedad renal crónica), excepto tiroiditis autoinmune o enfermedad celíaca (por el hecho de pertenecer junto con la diabetes al síndrome poliglandular).
2. No historia previa de neuropatías por exposición a tóxicos exógenos, metales o medicamentos.
3. Diagnóstico previo de enfermedades musculares, neuropatías hereditarias o antecedentes de neuropatías inflamatorias.
4. Traumatismo local en el trayecto de los nervios a estudiar.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que posterior a haber sido protocolizados no puedan concluir la prueba por alguna circunstancia especial o desistan durante la misma de su realización.

Período de estudio

Pacientes que acudan a consulta de endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y sean referidos al laboratorio de Neurofisiología Clínica durante el período septiembre del 2018 a septiembre del 2019.

Protocolo de atención

FASE 1

Se citó a pacientes enviados por el departamento de endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” al laboratorio de neurofisiología clínica en grupos de 2 pacientes por día.

Se solicitó acudir con ropa cómoda y sin aplicación sobre piel de sustancias como cremas corporales, lociones, aceites, etc.

Se preguntó peso, talla, tiempo de duración de Diabetes Mellitus (con base en fecha de diagnóstico), última Hb1AC, régimen de tratamiento y síntomas de neuropatía de forma retrospectiva. Se procedió a realizar una breve exploración neurológica. (Escala estratificada de neuropatía clínica de Toronto).

Variables químicas y bioquímicas

Todos los pacientes estudiados tuvieron seguimiento por médicos endocrinólogos del hospital, donde de forma semanal se realizaba control de glucemia y cada 3 meses se realizó pruebas bioquímicas que incluyeron creatinina sérica, hemoglobina glucosilada, perfil lipídico, excreción urinaria de albúmina, niveles séricos de vitamina B12 y folatos y niveles de hormonas tiroideas, siendo la última medición 1 mes previo como máximo a la realización de los estudios de VCN.

FASE 2: REALIZACIÓN DE MEDICIÓN DE VCN DE NERVIO SURAL CON DISPOSITIVO PORTÁTIL.

El día de su cita, los sujetos fueron examinados de forma bilateral en ambos pies utilizando el dispositivo portátil de conducción nerviosa (DPN-Check, Neurometrix Inc., Waltham, MA). La medición fue realizada por personal entrenado para utilizar el dispositivo. Se les solicitó tomar la posición de hincado, demostrado por el examinador. La pierna fue preparada utilizando torunda de alcohol que esterilizaba

el área de estudio. Los pivotes estimuladores se les colocaron gel conductor para promover la conducción del estímulo eléctrico generado por los mismos. La orientación del dispositivo respecto a la pierna fue la siguiente: se colocó la parte más larga en el lado lateral del tobillo, en la posición anatómica del nervio sural, anterior al tendón de Aquiles y posterior al maléolo lateral. El biosensor se colocaba entonces en la parte más inferior del tobillo en línea con el trayecto del tendón de Aquiles de forma proximal. Una vez colocado el dispositivo y el biosensor en el lugar correcto, en la pantalla de inicio se elegía la pierna a estudiar. El nervio se estimulaba de forma ortodrómica en un protocolo fijo de 4-16 veces en un período de 10 a 20 segundos. El número de estimulaciones y el tiempo requerido depende de la fuerza de la señal eléctrica detectada para el nervio sural detectada por el biosensor. Si el estímulo era menos a $1.5 \mu\text{V}$ se ajustaba de forma automática por el dispositivo a valores de cero. Se realizó en 2 ocasiones cada medición para corroborar los resultados. Cada estudio tomó de 2 a 3 minutos en realizarse. De forma automática, el dispositivo considera un resultado anormal cuando los PANS son $< 4 \mu\text{V}$ o cuando la VCNS era $< 40 \text{ m/s}$.

Este procedimiento llevaba alrededor de 8-10 minutos por paciente.

FASE 3: REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE VCN CONVENCIONALES.

Los estudios de VCN se realizaron en el laboratorio de neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" utilizando 2 equipos de instrumentación (Viking Quest software 10.2) de acuerdo a los estándares de la sociedad americana de medicina de electrodiagnóstico y enfermedades neuromusculares y la sociedad americana de neurofisiología clínica.

Los estudios se realizaban posterior a la medición con el dispositivo portátil. Los estudios se realizaron con una temperatura control de 32°C a 34°C en las extremidades, con la medición cuidadosa de distancias entre electrodos de registro y sitios de estimulación. Los valores de latencias y amplitudes fueron proporcionados de forma directa por el equipo después de la correcta colocación de los cursores y las VCN fueron calculadas de forma directa por el equipo.

Las VCN motora fueron medidas con la estimulación eléctrica de un nervio periférico y registrado en un músculo inervado por este nervio. En el caso del nervio peroneo en el músculo Extensor digitorum brevis, y en el nervio tibial en el músculo Abductor hallucis. El tiempo que tarda el estímulo eléctrico para viajar desde el sitio de estimulación hasta el sitio de registro fue medido y se llamó latencia, medido en milisegundos (ms). Al estimular en dos sitios diferentes en la trayectoria del nervio, la velocidad de conducción nerviosa puede ser calculada en los diferentes segmentos del mismo. Los cálculos de la VCN fueron realizados utilizando la distancia entre los diferentes sitios de estimulación en milímetros (mm) y la diferencia entre las latencias (ms), dando este resultado en metros/segundo (m/s).

Las VCN sensitiva fueron medidas mediante la estimulación eléctrica de un nervio periférico y registradas en una región inervada por el mismo. Como en los estudios motores, las latencias sensitivas fueron registradas en la escala de milisegundos. La VCN sensitiva se calculó basada en la latencia y la distancia entre los electrodos de registro y los electrodos de estimulación. La amplitud del nervio sural pico-a-pico y la VCN de los nervios surales fueron medidos a una distancia fija de 140 mm.

Cada estudio de VCN tomó alrededor de 30 a 45 minutos para completarse por paciente.

FASE 4: DEFINICIÓN DE POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSITIVO-MOTORA.

Se utilizó mediante encuesta y revisión clínica la escala estratificada de neuropatía clínica de Toronto y se definió como PNDS cuando existía la presencia de 1 síntoma (dolor, adormecimiento, hormigueo, debilidad, ataxia y síntomas en miembros superiores) o 1 signo (reflejos aquíleos, reflejos torulianos, sentido de posición, pica y toca, toque ligero, temperatura y vibración) de neuropatía en adición a alteraciones electrofisiológicas en uno o ambos nervios surales y en un parámetro de nervio peroneo.

VARIABLES OPERACIONALES

En el presente estudio se realizarán mediciones de medida de tendencia central (promedio y desviación estándar) para las variables continuas; en el caso de las variables nominales con frecuencia y porcentajes. Así mismo se realizará comparación de medias con prueba T de student para muestras paramétricas, y variantes de Chi^2 para muestras no paramétricas.

Definición de variables

1. **Electroneurografía:** Consiste en el estudio de la función de los nervios pertenecientes al Sistema Nervioso Periférico (SNP) y Autonómico (SNA). Básicamente consiste en el estudio de la conducción nerviosa.
2. **Amplitud:** Línea de base al pico negativo o del primer pico negativo al pico positivo. Refleja la suma de las fibras nerviosas despolarizadas.
3. **Latencia:** Se refiere a el tiempo desde que se estimula hasta la primera deflexión negativa/positiva de la línea basal en un estudio de conducción nerviosa.
4. **Velocidad de conducción nerviosa:** Corresponde al valor resultante de la división entre la distancia entre el electrodo de referencia y el electrodo activo y la latencia inicial en un estudio de conducción nerviosa. También Pueden calcularse con un solo sitio de estimulación. (Distancia entre sitio de estímulo a G1/ Inicio de latencia). Representa la velocidad de las fibras más rápidas y mielinizadas.
5. **Escala estratificada de neuropatía clínica de Toronto:**
6. **Tiempo de evolución de la enfermedad:** Unidad de tiempo (en meses o años) que han transcurrido desde el diagnóstico de Diabetes, caracterizado por el inicio de síntomas clínicos de la enfermedad hasta la evaluación actual.
7. **Porcentaje de Hb1Ac:** De acuerdo con la definición de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación

sanguínea. En la práctica se acepta que la concentración de HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra; sin embargo, estudios recientes muestran que cuando se tiene un determinado resultado de HbA1c, el 50% de ésta corresponde a la HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante, esto es, en los meses previos tres y cuatro.

Operacionalización de variables

Variable	Naturaleza	Nivel de medición	Indicador	Prueba estadística	Definición
Edad	Cuantitativa	Númerica/ Discreta	Años y meses	Frecuencia Promedio y desviación estándar	Edad en años: se considera fecha de nacimiento y fecha del estudio
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino	Frecuencia, promedio y desviación estándar	Fenotipo
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal	a) Nula b) Primaria completa c) primaria incompleta d) Secundaria completa e) Secundaria incompleta f) Preparatoria completa g) Preparatoria incompleta h) Licenciatura completa I) Licenciatura incompleta J) Postgrado	Frecuencia y porcentajes	Nivel de escolaridad alcanzado por el paciente
Tiempo de evolución de enfermedad	Cuantitativa	Continua	Años y meses	Frecuencia, porcentajes, media y desviación estándar	Medida de duración en años desde el diagnóstico de DM

Niveles séricos de hemoglobina glucosilada	Cauntitativa	Continua	Mg/dl	Frecuencia, media, porcentajes	Promedio de glucosilación de globulos rojos en los últimos 90-120 días en sangre periférica.
--	--------------	----------	-------	--------------------------------	--

Variabes cualitativas

Nominales	Género	Dicotómica	Masculino vs Femenino
-----------	--------	------------	-----------------------

Variabes cuantitativas

Discretas	Edad	VCN	Amplitud	Latencia	
Continuas	Niveles de Hemoglobina glucosilada	Dosis diaria de insulina	Escala unificada de Toronto	Tiempo enfermedad	evolución

ASPECTOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se sujetó a lo establecido bajo las condiciones estipuladas en la Declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989 para los trabajos de investigación bioética en sujetos humanos, además de apegarse al reglamento de la Ley General de Salud mexicana en materia de investigación y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Se siguieron los principios de no-maleficencia y de beneficencia, por lo cual se considera que los riesgos de la investigación son mínimos, mediante el diseño de la investigación apropiado. El principio de justicia se mantuvo, garantizando a todos los pacientes la mejor atención médica posible, las mismas posibilidades de participar en el estudio bajo iguales condiciones, y en caso de no aceptar su participación en el estudio, continuaron recibiendo igual atención y tratamiento médico. Integridad científica: este protocolo es original, en nuestro conocimiento no existen estudios previos publicados que valoren, comparen o validen los resultados de las velocidades de conducción nerviosa mediante métodos convencionales y dispositivos portátiles en población mexicana. No existe ningún conflicto de interés en el desarrollo de este estudio por parte de los investigadores.

Confidencialidad.

Los nombres y datos personales de los pacientes permanecerán guardados de manera confidencial por parte del grupo de investigación.

Participación voluntaria

El alumno de tesis invitó a los pacientes a participar en el presente estudio y le solicitó firmar de manera voluntaria el consentimiento informado por escrito. Se le aclaró al paciente que es libre de participar o no según su propia decisión.

Consentimiento informado por escrito individualizado

- Documento que explicó de forma clara y sencilla al paciente quiénes son los responsables del estudio, objetivos, procedimientos a realizar, beneficios y posibles riesgos. Además, incluyó los compromisos éticos de los investigadores y se apegó a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículos 20 al 23.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El departamento de Neurofisiología clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, contó con los recursos y la infraestructura necesarios para llevar a buen término la realización del proyecto.

El grupo médico y científico cuenta con amplia experiencia en el área de la investigación.

Sin conflicto de intereses.

RESULTADOS

Inicialmente los pacientes que asistieron a consulta de endocrinología y los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y no tenía criterios de exclusión fueron invitados a participar en el ensayo, (Se ingresaron 20 pacientes de los cuales solo 15 completaron el estudio). De los pacientes participantes, 86.66% fueron mujeres (n=13) y 13.34% fueron hombres (n=2). La media de edad de los participantes fue de 42 años (con un rango de 20 a 61 años), con una media de 17 años de evolución de la Diabetes y con un promedio de hemoglobina glucosilada de 7.9% (con un rango de 6.8% a 10%). De los pacientes estudiados, un 66.66% (n=10) reportaban otras comorbilidades además de la diabetes, en su mayoría enfermedades autoinmunes o hipertensión y 13.33% (n=2) contaban con complicaciones macrovasculares de la diabetes. Todos los pacientes se encontraban bajo un régimen de insulino terapia. Se muestran los datos demográficos de los pacientes estudiados en la siguiente tabla.

Paciente	Sexo	Edad	Años de evolución	Niveles séricos de Hb1Ac (%)	Enfermedades Concomitantes
1	M	61	11	7.2	No
2	H	51	33	9	Hipertensión arterial
3	M	21	14	9	Trastorno de ansiedad
4	M	61	5	8.1	Hipertensión arterial, hipertiroidismo
5	H	20	17	6.9	Síndrome de <u>Wolfram</u>
6	M	34	20	7.7	Colitis, hipotiroidismo
7	M	51	11	10	ERC IV
8	M	49	40	7.2	Retinopatía diabética
9	M	38	21	6.8	No
10	M	26	12	8	No
11	M	23	4	7.2	Hipertiroidismo
12	M	51	7	7.9	Hipertensión arterial, hipotiroidismo, retinopatía diabética, ERC IV
13	M	59	35	8	No
14	M	32	15	7.5	No
15	M	54	10	8	No
Medias		42	17	7.9	

Tabla 1. Datos demográficos pacientes

Para la adquisición de datos se empleó un Viking Quest software 10.2 para la obtención de las velocidades de conducción nerviosa de forma convencional y un dispositivo DPN-Check, Neurometrix Inc., Waltham, MA. El análisis estadístico se realizó con paquetería Excel office 2015 y el programa SPSS. Las variables en dominio de tiempo se obtuvieron utilizando mediciones directas o cálculos aritméticos.

Para el análisis de la media se utilizó el método t de student, considerando una diferencia como significativa si el valor de p era <0.05 .

Para determinar la relación de variables respecto a la detección de neuropatía de forma objetiva y el reporte de las mismas de forma objetiva mediante la escala unificada de neuropatía de Toronto, se utilizaron pruebas de chi-cuadrada para determinar las razones de momios asociadas al riesgo de predicción de neuropatía con dichos estudios.

MÉTODOS CONVENCIONALES.

Velocidades de conducción nerviosa motora.

a) Nervio peroneo:

Respecto al nervio peroneo motor, el promedio de amplitud de la muestra fue de 4.39 m V, comparado con el valor en nuestro laboratorio tomado como referencia, son resultados normales (mayor o igual a 3 m V). Los promedios en amplitud de nervio peroneo en piernas izquierdas fue de 4.21 m V y en piernas derechas de 4.51 m V. Del total de la muestra, un 26.67% (n=4) pacientes tuvieron anomalías en la amplitud de los nervios peroneos.

Respecto a su latencia, el promedio registrado en la muestra fue de 3.71 ms, que comparado con las tablas de referencia de nuestro laboratorio, es un resultado normal (menor o igual a 4.7 ms). Los promedios de latencia distal en piernas izquierdas fueron de 3.77 y en las derechas 3.64 ms respectivamente. El 100% de la muestra tuvo latencias distales de nervios peroneos dentro de parámetros normales.

Las velocidades de conducción nerviosa, medidas en metros sobre segundos, en promedio de la muestra total fue de 46.93 m/s, considerándose un resultado normal comparándose con los parámetros tomados en nuestro laboratorio (>41 m/s). La velocidad de conducción nerviosa de nervios peroneos en piernas izquierdas tuvo un promedio de 45.71 m/s y las izquierdas de 48.14 m/s. El 100% de la muestra tuvieron velocidades de conducción nerviosa motora de nervios peroneos consideradas como normales.

b) Nervio tibial

El promedio de amplitud de los nervios tibiales de la muestra fue de 10.94 m V, comparado con el valor en nuestro laboratorio tomado como referencia, son resultados normales (mayor o igual a 5 m V). El promedio en amplitud de nervio tibial en piernas izquierdas fue de 10.53 m V y en piernas derechas de 11.34 m V. Del total de la muestra, un 13.34% (n=2) pacientes tuvieron valores limítrofes o anormales en la amplitud de los nervios tibiales.

En cuanto a la latencia distal, el promedio de la muestra fue de 3.68 ms, siendo un valor considerado como normal (<4.7 ms). En las piernas izquierdas, el promedio fue de 3.89 ms y en las derechas de 3.47 ms. El 100% de los pacientes tuvo resultados considerados como normales.

En las VCN del nervio tibial, el promedio de la muestra fue de 44 m/s, lo cual se considera un valor limítrofe de normalidad en nuestro laboratorio (el valor debe encontrarse >44 m/s). En las piernas izquierdas, el valor fue de 44.57 m/s y en las piernas derechas fue de 43.43 m/s.

Velocidades de conducción nerviosa sensitiva

a) Nervio peroneo superficial

En los nervios peroneos superficiales, se encontró un promedio de amplitud del total de la muestra en 7.46 m V, siendo considerado un resultado normal, pero limítrofe, ya que se considera normal el valor >7 m V en nuestro laboratorio. En las piernas

izquierdas, el promedio de las amplitudes fue de 8.14 m V y en piernas derechas de 6.77 m V. Nuevamente, llama la atención que los promedios en piernas izquierdas se consideran normales y en piernas derechas anormales (encontrándose disminuidas en un 3.2% respecto al valor límite normal). Del total de la muestra, un 40% (n=6) mostraron anomalías en las amplitudes del nervio peroneo superficial.

Las latencias distales mostraron un promedio en el total de la muestra de 1.90 ms, considerándose un resultado normal (<3 ms). Las latencias distales promedios de las piernas izquierdas fue de 1.67 ms y de lado derecha 2.63 ms. De la muestra total un 13.34% (n=2) tuvieron anomalías en los valores de latencias distales.

Las velocidades de conducción nerviosa tuvieron un promedio de 31.29 m/s, considerándose un resultado anormal, ya que en nuestro laboratorio el resultado debe ser >41 m/s. En piernas izquierdas, el valor promedio de las VCN fue de 27.71 m/s y en las derechas de 34.86 m/s. De la muestra total un 33.40% (n=5), mostraron anomalías en la VCN, pero ninguno en rangos desmielinizantes primarios, si no con patrón de desmielinización secundaria por degeneración axonal.

b) Nervio sural

Las amplitudes del nervio sural tuvieron un promedio de 10 m V. Considerando que la media de edad de la muestra es de 47 años de edad, se considera que las amplitudes se encuentran por debajo de los parámetros considerados como normales (>12 mV). Para las piernas izquierdas, las amplitudes tuvieron un promedio de 9.84 m V y para las piernas derechas fue de 10.33 m V. De la muestra total, un 60% (n=9) mostró alteraciones en la amplitud del nervio sural.

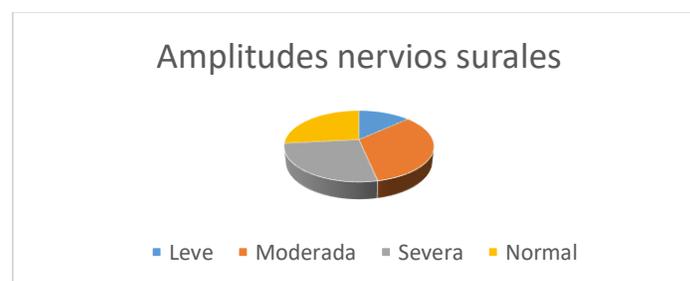
Las velocidades de conducción nerviosa mostraron un promedio en la muestra total de 36.93 m/s, en piernas izquierdas 37.29 y en piernas derechas 36.57 m/s, con lo cual considerando que el valor normal de referencia es >44 m/s, toda la muestra se encuentra por debajo de valores normales de referencia.

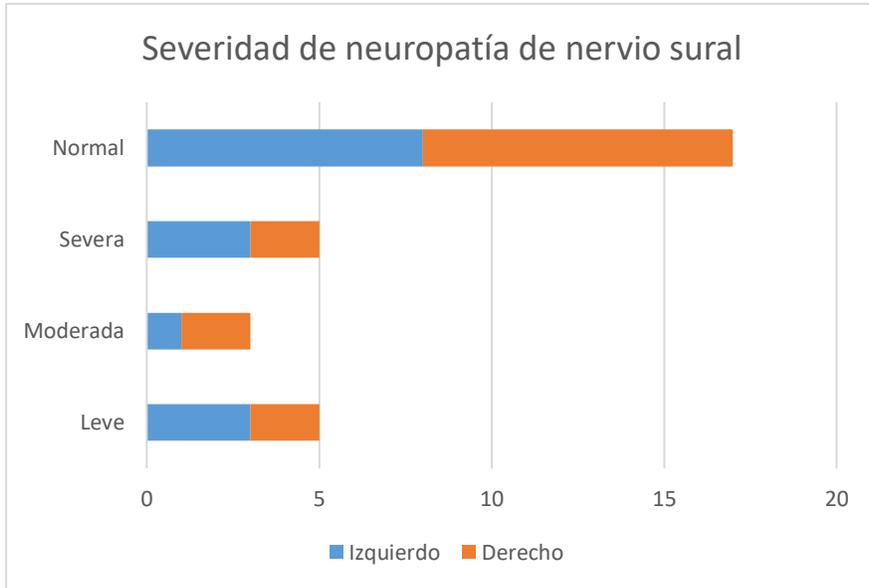
Las latencias distales, tuvieron un promedio de 1.91 ms, en piernas izquierdas 1.94 ms en piernas derechas 1.87 ms, considerándose todas dentro de parámetros normales (<3 ms).

Dispositivo portátil DPN-Check

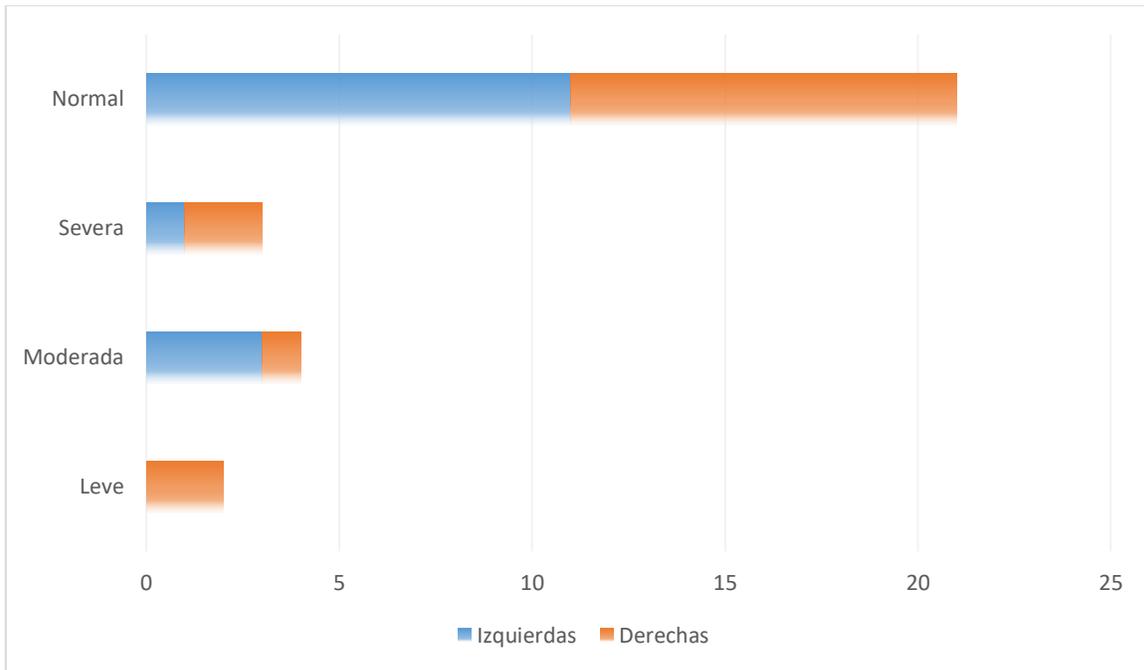
El dispositivo reporta de forma cuantitativa las amplitudes y las VCN de los nervios surales. De acuerdo a los parámetros del dispositivo, las amplitudes por arriba de 7 m V se consideran normales, de 2-7 m V moderada y cuando son indetectables se consideran severas. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- a) Piernas izquierdas: Las amplitudes de la muestra fueron de 14.57 mV. Del total de la muestra, un 20% (n=3) fue catalogado como moderada y un 7% (n=1) como severa. Un 73% de la muestra (n=11) fue considerada como normal. Las velocidades de conducción nerviosa en la pierna izquierda, tuvieron un promedio de 49.57 m/s (rango de 27 a 61 m/s). De todas las mediciones realizadas, el DPN-Check reportó 3 pacientes con neuropatía moderada y una neuropatía severa en los nervios surales izquierdos.
- b) Piernas derechas: El promedio de las amplitudes de las piernas derechas fueron de 11.14 m V. Del total de la muestra 13% (n=2) fue catalogada como severa, un 7% (n=1) como moderada, un 13% (n=2) como leve y el 67% (n=10) restantes fueron consideradas normales. Las velocidades de conducción nerviosa, tuvieron un promedio de 42 m/s (rango de 21 a 58 m/s). De todas las mediciones realizadas, el DPN-Check reportó 2 pacientes con neuropatía severa, 1 con neuropatía moderada, 2 con neuropatía leve de los nervios surales derechos.





2. CARACTERIZACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA NEUROPATÍA DE NERVIOS SURALES CON VIKING QUEST

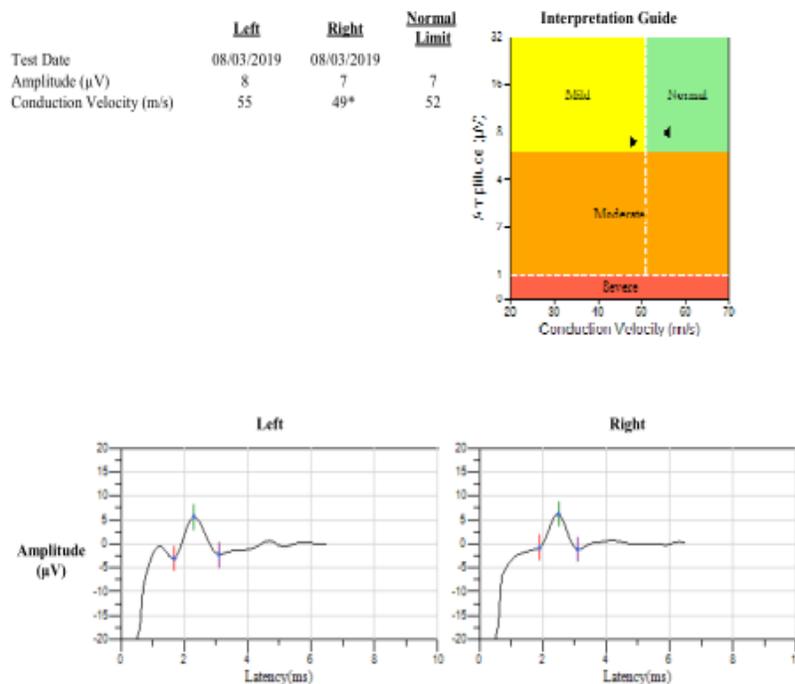


3. CARACTERIZACIÓN DE LA NEUROPATÍA DE NERVIOS SURALES CON DPN-CHECK

Relación de las encuestas de detección de neuropatía diabética y neuropatía por velocidades de conducción nerviosa.

De acuerdo a la escala de Toronto para detección de neuropatía diabética, un 66.6% de los pacientes presentaron signos y síntomas de neuropatía diabética y un 33.3% no los presentaron. Al realizar estudios de VCN con método Viking, la predicción de anomalías fue equivalente en un 100% de los casos, pues 66.6% de los pacientes presentaron anomalías en los resultados de VCN con viking quest.

Al comparar los casos de detección de neuropatía diabética con escala de Toronto y los resultados con el Dispositivo portátil DPN-Check, se encontró que solo se detectaron anomalías en un 33.3% de la muestra total, y un 50% de los pacientes con datos de algún grado de afección de neuropatía detectados por Viking-Quest no fueron detectados mediante este método.



4. Ejemplo de reporte DPN-Check estudio Nervio sural

Comparación de resultados en la detección de anomalías en resultados de VCN con método Viking y DPN-Check.

Se compararon los resultados entre los métodos de detección para anomalías en VCN y se aplicó análisis de varianza (ANOVA) para detectar si no hay diferencia en el método de detección de anomalías en nervio sural (amplitud y VCN) para determinar si hay presencia de neuropatía diabética.

Al realizar el análisis, se encontró que en el total de la muestra el valor de F es de 0.48 y un valor crítico de F de 4.42, por lo que no hay diferencia estadísticamente significativa para considerar que cualquier método puede detectar anomalías en la amplitud del nervio sural.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	53.76571429	1	53.76571429	0.4883	0.49086	4.22520127
Dentro de los grupos	2862.531429	26	110.0973626	46978	9954	3

Tipo de daño nervioso detectado en pacientes con Neuropatía diabética

Con los resultados obtenidos mediante Viking, se determinó que tipo de afección nerviosa era la más común entre los pacientes estudiados. Se catalogaron dos tipos de alteración nerviosa, a saber, daño desmielinizante y daño axonal.

La alteración más común fue la disminución y/o ausencia de CMAP de nervios sensitivos, seguida por nervios motores. Un 66.6% de los pacientes presentaron una neuropatía axonal sensitivo motora. De ese porcentaje de pacientes, un 48% fue catalogado con severidad moderada a grave.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el ámbito de la investigación en el campo de la neuropatía diabética, hay estudios que han demostrado la eficacia de pruebas convencionales para su detección. A pesar de su efectividad, debido a que requiere especialistas entrenados y equipo especializado para realizarse, los pacientes con neuropatía diabética en estadios tempranos no tienen acceso a este método diagnóstico. Por lo general, un paciente con síntomas de neuropatía diabética catalogada como moderada a severa son quienes acuden a consulta de detección y son referidos para realizar dichos estudios.

Los resultados del presente estudio demuestran lo ya reportado por la literatura donde 66% de los pacientes mostraron síntomas de neuropatía diabética, y al igual que lo reportado ya por otros estudios, la prevalencia y el número de síntomas se correlacionaron con la duración de la enfermedad, y el control metabólico de la misma, como era esperado. Además, se encontró que los síntomas detectados de forma subjetivo mediante las encuestas validadas para la detección de síntomas de neuropatía, se correlacionan de forma directa con detectar algún tipo de alteración en las pruebas clínicas y neurofisiológicas, por lo que deberían utilizarse como una herramienta en la evaluación de rutina de los pacientes con Diabetes.

Al realizar un análisis de varianza para determinar si la detección mediante métodos convencionales para el estudio de nervios contra los dispositivos portátiles, encontramos que al menos en nuestro estudio no existe una equivalencia estadísticamente significativa. Estos resultados no son concluyentes ya que puede deberse a la muestra pequeña con la que se realizaron los cálculos en este estudio, por lo que valdrá la pena incrementar la muestra de estudio para futuras conclusiones y validar la utilización de dicho dispositivo en la población mexicana.

Así mismo, las limitantes de este estudio, además de la muestra pequeña (la cual tuvo que verse reducida por el no funcionamiento de máquina Viking en meses posteriores al inicio del protocolo), se debe a que solo se toma en cuenta las

alteraciones en nervios sensitivos. En algunos pacientes se demostró que el daño incipiente o más severo se daba en los nervios motores, pero no fueron estadísticamente significativos como para considerar que en la población estudiada haya un cambio con lo reportado en estudios internacionales.

CONCLUSIONES

- Existe una correlación entre los hallazgos de neuropatía diabética mediante encuestas específicas y los estudios con métodos convencionales para detectarla.
- No se pudo demostrar la equivalencia entre los métodos convencionales para detección de neuropatía diabética y el dispositivo portátil.
- El tiempo de evolución de la diabetes y el control metabólico tienen una correlación con la severidad de la neuropatía diabética.

Cabe destacar que la muestra de pacientes es reducida y es necesario continuar realizando estudios multicéntricos con un mayor tamaño de muestra para definir realmente si un método de escrutinio portátil puede detectar con similar precisión anormalidades en sistema nervioso periférico en pacientes con diabetes mellitus, ya que podría ser un método de escrutinio rápido y seguro para determinar esta complicación de la diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. Abuelwafaa N., Ahmed H., Omer I., Abdullah M., Ahmed A. , Musa A. Electrophysiological Characterization of Neuropathy Complicating Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research* 2019.
2. Ahmed AM: History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002 Apr;23(4):373-8.
3. Albers J., Brown M., Sima A. and Greene D. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the early Diabetes Intervention Trial: The effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. (*NEUROLOGY* 1996; 46:85-91).
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, volume 27, supplement 1, january 2004.
5. Binns-hall O., Selvarajah D., Sanger D., Walker J., Scott A. and Tesfaye S. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet. Med.* 35, 887–894 (2018).
6. Bondar A., Popa A. Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. *Maedica (Buchar)*. 2018 Sep; 13(3): 229–234.
7. Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, Vinik AI, Colberg SR. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1467213.
8. Carbajal-Ramírez, García-Macedo et al. Neuropathy-specific alterations in a Mexican population of diabetic patients. *BMC Neurology* (2017) 17:161.
9. Chatzikosma G., Pafili K., et al., Evaluation of sural nerve automated nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Si* 2016; 12, 2: 390-393.
10. Deepthi B, Sowjanya K, Lidiya B, et al. A Modern Review of Diabetes Mellitus: An Annihilatory Metabolic Disorder. *J In Silico In Vitro Pharmacol.* 2017, 3:1
11. De Souza RJ., De Souza A., Nagvekar MD. Nerve conduction studies in diabetics presymptomatic and symptomatic for diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Complications.* 2015 Aug;29(6):811-7.

12. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, Kalita J, Manna P. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol.* 2018 Aug 15;833:472-523.
13. Feldman E., Callaghan B., Pop-Busui R., Zochodne D., Wright D., Bennett D., Bril V., Russell J. and Viswanathan V. Diabetic Neuropathy (2019). Nat Rev Dis Primers. 2019 Jun 13;5(1):41.
14. Hajas G., Kissova, V. and Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in Young patients with type 1 diabetes. (*Pediatric Diabetes* 2016).
15. Hirayasu, K., Sasaki, H., Kishimoto, S., Kurisu, S., Noda, K., Ogawa, K., Tanaka, H., Sakakibara, Y., Matsuno, S., Furuta, H., Arita, M., Naka, K., & Nanjo, K. (2018). Difference in normal limit values of nerve conduction parameters between Westerners and Japanese people might need to be considered when diagnosing diabetic polyneuropathy using a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device (NC-stat®/DPNCheck™). *Journal of diabetes investigation*, 9(5), 1173–1181.
16. Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, Zubair M, Ahmad J. Cross sectional study to evaluate the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the nerve conduction velocity in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Syndr. 2014 Jan-Mar;8(1):48-52.
17. Jaiswal M., Divers J., Dabelea D., et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2017;40:1226-1232.
18. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* 2015; 6(6): 850-867.
19. Lee JA, Halpern EM, Lovblom LE, Yeung E, Bril V, et al. (2014) Reliability and Validity of a Point-of-Care Sural Nerve Conduction Device for Identification of Diabetic Neuropathy. *PLoS ONE* 9(1): e86515.
20. Papanas N., Ziegler D., New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Endocrine.* 2014 Dec;47(3):690-8.
21. Russell J. and Zilliox L., Diabetic Neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)* 2014;20(5):1226–1240.

22. Said G., Diabetic-neuropathy, A review. *Nature Clinical Practice Neurology*. June 2007, vol. 3, No.6.
23. Sharma S., RJ Vas P. and Rayman G. Assessment of diabetic Neuropathy using a point-of-care Nerve conduction device shows significant associations with the LDI flare method and clinical neuropathy scoring. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2015, Vol. 9(1) 123–131.
24. Turgut N, Karasalihoglu S, Küçükugurluoğlu Y, Balci K, Ekuklu G, Tütüncüler F. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clinical Neurophysiology* 115 (2004) 1452-1456.
25. Walter-Höliner I., Seick Barbarini D., Lütschg J., Blassnig-Ezeh A., Zanier U., Saely C., Simma B., High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a 5-Year Prospective Cohort Study. *Pediatric Neurology*, Volume 80, 51 – 60.
26. Weisman A, Bril V, Ngo M, Lovblom LE, Halpern EM, Orszag A, Perkins BA. Identification and Prediction of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy Using Individual and Simple Combinations of Nerve Conduction Study Parameters. *PLoS ONE* 8(3): e58783.
27. Vinik A., Nevoret M-L., Casellini C., Parson H., Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 42 (2013) 747–787.