



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUROLOGÍA ADULTOS

“Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos sin y con antecedentes heredofamiliares en comparación con pacientes diabéticos en el centro del país”

Presenta:

Moisés Misael Rubio Hernández

Director

Dr. Idefonso Rodríguez Leyva

Co- Director metodológico

M. En C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal

Co-Asesores

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

Dr. Juan Pablo Castanedo Cazares

Dr. Guillermo Rodríguez Rivera



Título de tesis:

Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos sin y con antecedentes heredofamiliares en comparación con pacientes diabéticos en el centro del país

Presenta

Moisés Misael Rubio Hernández

Firmas

Director: Dr. Idefonso Rodríguez Leyva Maestro en Ciencias	
Co- director metodológico M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Maestra en Ciencias	
Asesor: Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina Doctor en Ciencias	
Asesor: Dr. Juan Pablo Castanedo Cázares Maestro en Ciencias	
Asesor: Dr. Guillermo Rodríguez Rivera Especialista en Endocrinología	
Sinodales	
Dra. Alma Yolanda Alvarado Gutiérrez Especialista en Neurología	
Dra. Adriana Patricia Martínez Mayorga Especialista en Neurología	
Dr. Gabriel Posadas Zúñiga Especialista en Neurología	
M. en C. Ma. Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Idefonso Rodríguez Leyva Coordinador de la Especialidad en Neurología Adultos

RESUMEN

Introducción: La neuropatía diabética es la complicación crónica más prevalente de la diabetes, presentándose con una variedad de síntomas que interfieren en las actividades de la vida diaria, discapacita psicosocialmente y reduce calidad de vida. La biopsia de piel es un procedimiento mínimamente invasivo que permite la cuantificación morfométrica de las fibras nerviosas intraepidérmicas y que ha hecho posible el estudio de neuropatías periféricas con afección de fibras delgadas que no pueden ser diagnosticados por métodos tradicionales.

Objetivo principal: Evaluar la existencia de alteraciones en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos con y sin antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2, en comparación con sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en población del centro del país.

Diseño de estudio: Estudio observacional transversal analítico

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: Estudio piloto con 7 pacientes por grupo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.3-2, del software R versión 3.3.2 (1) con un nivel de confianza al 95%. Se realizó un análisis con la prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis para comprobar el objetivo primario.

Resultados: La densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas es similar entre el grupo con antecedentes heredofamiliares 6.8 ± 2.1 (3.5 - 10.1) y en los diabéticos 6.3 ± 2.9 (3.5 - 7.05) mientras que el grupo control reportó una densidad en parámetros de normalidad de 10 ± 1.2 (8.2 - 10.1) con una $p = 0.01$ entre los 3 grupos. La disminución de fibras nerviosas intraepidérmicas mostró una tendencia a disminuir con el aumento de la edad y el IMC con un coeficiente de relación para edad de $r = -0.342$, 95% CI (-0.67 - 0.106), $p = 0.129$; y para IMC de $r = -0.36$, 95% CI (-0.685 - 0.0847), $p = 0.109$.

Conclusión: La densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas se ve disminuida en los sujetos con historia familiar de diabetes mellitus 2 y aún más en los diabéticos, sin diferencia estadística.

ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	I
Índice General.....	II
Índice de cuadros.....	VI
Índice de figuras.....	VII
Lista de abreviaturas y símbolos.....	VIII
Dedicatorias.....	IX
Agradecimientos.....	X
Antecedentes.....	1
Justificación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Sujetos y métodos.....	9
Análisis estadístico.....	10
Ética.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	18
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	19
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	24
Anexo 1 Técnica biopsia de piel.....	24
Anexo 2.....	25
Anexo 3 Consentimiento informado.....	26
Anexo 4 Carta de autorización.....	37

Anexo 5 Cronograma de actividades	39
Anexo 6 Hoja de vaciamiento de datos	40

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Variables incluidas en el estudio	10
Cuadro 2 Características de los pacientes en general y por grupo	12

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en los grupos 1, 2 y 3....	12
Figura 2 Biopsia de piel sujeto sano, se observa epidermis sin alteraciones, y las fibras nerviosas teñidas con PGP 9.5 de forma vertical llegan y cruzan la unión dermoepidérmica, hasta el estrato espinoso	13
Figura 3 Biopsia de piel sujeto con antecedentes heredofamiliares. Se observa una epidermis adelgazada, horizontalización de las fibras nerviosas con adelgazamiento de estas, y menor penetración de la unión dermoepidérmica	13
Figura 4 Biopsia de piel sujeto con DM2. La epidermis se observa atrófica, con una despoblación de fibras nerviosas y prácticamente ninguna de estas llega a la unión dermoepidérmica, además de horizontalización total de las mismas en la dermis	14
Figura 5 Índice de masa corporal por grupo de estudio	14
Figura 6 Valores de hemoglobina glucosilada por grupo de estudio	15
Figura 7 Correlación entre la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y la edad en años.....	15
Figura 8 Correlación entre la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas y el índice de masa corporal	16
Figura 9 Correlación entre la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y la HbA1c.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ND: Neuropatía diabética

PNDS: Polineuropatía distal simétrica

DM1: Diabetes mellitus 1

DM2: Diabetes mellitus 2

FNIE: Fibras nerviosas intraepidérmicas

FNIE/mm: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

DEDICATORIAS

A Samaria y Moisés Alonso por ser mis motores grande y chiquito, por darme su amor, apoyo, comprensión y compartir conmigo esta travesía llena de satisfacciones en mi formación como neurólogo.

AGRADECIMIENTOS

A Moisés y Nora mis padres por estar siempre conmigo, por apoyarme e incitarme a siempre ser mejor y cumplir mis sueños.

A mis maestros y ahora amigos Ildfonso Rodríguez Leyva, Adriana Martínez Mayorga, Alejandro Orozco Narváez, Jerónimo Rodríguez Rodríguez, Martin Moctezuma Zarate, Gabriel Posadas Zúñiga por compartir sus conocimientos y experiencias; por guiarme y darme las herramientas para ser un neurólogo de calidad profesional y humana.

A Aarón, Alejandro, Edgar, Nelly, Olga por su valioso apoyo para la realización de este protocolo.

A mis compañeros residentes por hacer que estos tres años fueran sumamente gratos, llenos de anécdotas y sobre todo de enseñanza.



ANTECEDENTES.

La neuropatía diabética (ND) es la complicación crónica más prevalente de la diabetes. Representa un grupo heterogéneo de condiciones que afecta diferentes partes del sistema nervioso y con diversas manifestaciones clínicas. Puede ocurrir tanto en fibras nerviosas distales y proximales, presentarse como mononeuropatías o atrapamientos, afectar fibras delgadas y/o gruesas, y tanto al sistema nervioso somático como al autónomo. Dentro de las diversas formas de la ND, la polineuropatía distal simétrica (PNDS) y las neuropatías diabéticas autonómicas como la neuropatía autonómica cardiovascular, son las mejor estudiadas.^{1,2}

Epidemiología

La forma más común de ND es la PNDS que representa aproximadamente el 75% de los casos. Consiste en la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de nervio periférico en pacientes con diabetes después de excluir otras causas. Su incidencia y prevalencia varían ampliamente, pero diversas cohortes observacionales sugieren que la PNDS aparece en por lo menos 20% de las personas con diabetes tipo 1 (DM1) cuando tienen 20 años de evolución con la enfermedad y se detecta en al menos 10-15% de los pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2 (DM2), aumentando su frecuencia hasta 50% después de 10 años de duración de la enfermedad.¹⁻³

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas son predominantemente sensitivos y dependientes de distancia, es decir afectan primero los pies y presentan progresión proximal. Se pueden dividir en “positivos” (hormigueo, ardor, dolor punzante y otras sensaciones anormales) o “negativos” (perdida sensitiva, debilidad y entumecimiento). Los síntomas motores son menos comunes y ocurren tardíamente¹⁻³.

La neuropatía diabética dolorosa ocurre en el 10-26% de los pacientes principalmente por afección de fibras delgadas, la cual cursa con respuesta exagerada a estímulo doloroso (hiperalgesia) y al dolor evocado por contacto por

ejemplo con calcetines, zapatos o sábanas (alodinia) que empeora en la noche. El dolor neuropático interfiere con las actividades de la vida diaria, discapacita psicosocialmente y reduce la calidad de vida. Por el contrario, cuando afecta fibras gruesas los pacientes presentan entumecimiento, hormigueo sin dolor y pérdida de sensación de protección. Refieren sensaciones como “tener los pies atrapados en concreto” o “caminando sobre zapatos gruesos”, la pérdida de la sensación de dolor permite al paciente caminar sobre las úlceras neuropáticas, promoviendo cronicidad que frecuentemente se asocia con infección.¹⁻³

Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico temprano de PNDS es imperativo para prevenir daño irreversible, siendo principalmente clínico mediante anamnesis y exploración física. Se consideran síntomas y signos tanto vasculares como neurológicos, siendo obligado el examen detallado de los pies. Todas las modalidades sensitivas pueden estar afectadas, la reducción de la vibración detectada con diapasón de 128 Hz es un indicador temprano de neuropatía, el monofilamento Semmes-Weinstein 1-g puede ser usado para detectar cambios en la sensibilidad, mientras que una sensación anormal con monofilamento de 10-g que incluye la evaluación del aspecto dorsal del primer orjejo de ambos pies descrito por Perkins et al³ indica mayor riesgo de úlceras y amputación.

Se deben excluir otras causas mediante anamnesis extensa y exámenes de laboratorio cuando existan datos atípicos como más afección motora que sensitiva, asimetría de signos y síntomas o progresión rápida¹⁻³. El tratamiento involucra medidas farmacológicas y no farmacológicas como intervenciones en el estilo de vida mediante dieta y ejercicio que pueden prevenir o revertir la polineuropatía, aunque la recomendación principal es la prevención mediante el control glicémico estricto. Entre las opciones terapéuticas para el control sintomático del dolor de la ND están gabapentina, pregabalina, topiramato, y venlafaxina entre otros.¹⁻²

Densidad de Fibras Nerviosas Intraepidérmicas

La PNDS puede afectar distintos tipos de fibras nerviosas y en diferentes grados, esto implica dificultades al momento de seleccionar el instrumento de cribado en la

población. Principalmente por la interpretación subjetiva que tienen los pacientes ante los estímulos sensitivos aplicados comúnmente lo que se traduce en poca reproducibilidad.

La biopsia de piel es un procedimiento mínimamente invasivo que permite la cuantificación morfométrica de las fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE), expresadas por longitud de sección (FNIE/mm). Esta relación se ha utilizado ampliamente en años recientes para el estudio de las neuropatías periféricas que afectan fibras nerviosas delgadas que no son diagnosticadas mediante pruebas físicas (test de vibración con diapason de 128 Hz, prueba del monofilamento de Semmes-Weinstein), neurofisiológicas (estudios de conducción nerviosa), o neuropatológicas (biopsia de nervio sural) tradicionales.⁴⁻⁶

Las muestras de piel se pueden tomar de cualquier sitio corporal, sin embargo, los sitios donde más se realiza es en la porción distal de la pierna (10 cm por arriba del maléolo lateral) y en el muslo (20 cm por debajo de la espina ilíaca). La técnica preferida es una biopsia con sacabocados (*punch*) de 3 mm, ya que es poco invasiva y segura realizada con anestesia local. La cuantificación de la densidad de FNIE lineal se realiza en al menos tres secciones de 50 μ m de espesor por biopsia, fijadas en periodato-lisina-formaldehído al 2%(PLP) para microscopia de campo brillante, o solución fijadora de Zamboni (ácido pícrico-formaldehído al 2%) para microscopia confocal, mediante inmunohistoquímica utilizando anticuerpos policlonales de conejo anti-PGP 9.5.⁵⁻⁸

La PGP 9.5 es una ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa que se encuentra principalmente en las neuronas y acompaña al componente lento del transporte axonal, se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso periférico siendo un marcador pan axonal no difuso.⁵⁻⁷

La inmunohistoquímica de campo brillante y la inmunofluorescencia indirecta con microscopía confocal son los dos métodos de inmunotinción más utilizados para la investigación de la inervación cutánea. Con base en los resultados obtenidos de diferentes estudios, actualmente se cuenta con valores estándar de la densidad de FNIE en la porción distal de la pierna de sujetos sanos usando inmunohistoquímica

de campo brillante, estos valores van desde 12.4 ± 4.6 fibras/mm hasta 15 ± 5 /mm.^{3,4} Además se ha observado que la densidad de FNIE muestra un gradiente decreciente desde las regiones proximales a las distales del cuerpo, siendo un 60% mayor en la región del muslo que en el área supramaleolar.⁹

En pacientes con ND, la baja densidad de FNIE fue descrita por primera vez por Levy, et al,¹⁰⁻¹¹ y confirmada por Kennedy, et al.⁹ Se ha visto que la extensión de la denervación epidérmica aumenta con la duración de la diabetes, e incluso se ha observado reducción de fibras nerviosas en sujetos con prediabetes.⁷⁻⁸ En 2004, Pittenger et al.⁸ describieron disminución en la longitud dendrítica media y en la densidad de FNIE en pacientes diabéticos y no diabéticos con neuropatía en comparación con un grupo control sano. El grado de disminución en la densidad de FNIE fue mayor en los pacientes con un mayor tiempo de duración de la diabetes.

En 2010 se hizo una revisión y actualización de las guías del uso de biopsias de piel para el diagnóstico de neuropatía periférica.¹² Estas guías señalan valores de referencia para la densidad de FNIE en sujetos sanos utilizando la técnica de inmunohistoquímica de campo brillante, sin embargo, no para la inmunofluorescencia confocal. Asimismo, las biopsias de piel seriadas podrían ser útiles para detectar cambios tempranos en la densidad de FNIE, los cuales podrían predecir progresión de la neuropatía, y evaluar las tasas de degeneración y regeneración de FNIE. Sin embargo, hacen falta estudios para confirmar la utilidad de esta técnica.

Los valores de referencia en sujetos sanos de las guías de 2010 van de 9.8 ± 3.6 a 13.8 ± 6.7 fibras/mm.¹² El estudio normativo más grande incluyó 188 sujetos sanos estratificados por edad y género, estableciendo valores para cada década. Además, este estudio observó que la densidad de FNIE en la porción distal de la pierna es menor en hombres que en mujeres, y que el peso y la talla no tienen un impacto significativo, pero que sus valores disminuyen con la edad¹².

Posterior a las guías de 2010, se realizó otro estudio con 550 participantes sanos. Los pacientes con polineuropatía distal simétrica presentaron menor densidad de FNIE y longitud de la fibra nerviosa dérmica y epidérmica con mayores tasas de



hinchazón axonal en comparación con controles sanos.¹³⁻¹⁴ Con respecto al uso de FNIE como biomarcador de progresión en neuropatía diabética, Narayanaswamy et al.¹⁵ observaron una tasa anual promedio en la pérdida de FNIE en pacientes con ND de 3.76 fibras/mm.

En 2016, Divisova et al.¹⁶ observaron que la tasa anual de pérdida de FNIE en pacientes con DM2 es varias veces mayor que en sanos. Es importante destacar que en este estudio se identificó que el cambio en la densidad de FNIE no es lineal y debe expresarse como una proporción de la densidad de FNIE inicial para servir como marcador del curso de la ND. La pérdida de FNIE en estos pacientes fue menor que la descrita por Narayanaswamy et al.¹⁵ en 2012, sin embargo, los pacientes de este primer estudio presentaban mayor duración de la diabetes y un peor control glucémico, lo que apoya la teoría de que estos factores aceleran la pérdida de fibras delgadas.

Por todo lo anterior surge la pregunta de investigación:

¿Existen diferencias significativas en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos con y sin antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2, en comparación con sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en población del centro del país?



JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad la diabetes mellitus ocupa a nivel mundial los primeros lugares en morbilidad y mortalidad con gran impacto en el bienestar de la población por su carácter crónico degenerativo y la gran variedad de complicaciones asociadas, aunado a un alto coste económico para los servicios de salud y afectación en la calidad de vida del paciente y sus familiares. Se sabe que los hispanos o latinos tienen mayor riesgo de presentar diabetes mellitus 2 en comparación con caucásicos no hispanos como describe Gallo et al,¹⁷ donde se demuestra una prevalencia de 16.9% en hispanos y 10.2% en caucásicos, cabe recalcar que dentro del grupo étnico latino se engloban varias poblaciones distintas, siendo el de mayor prevalencia el mexicano con 18.3% comparado con un 10.2% en sudamericanos.

Además de los factores como la influencia dietética, el mal apego terapéutico, pobre control glicémico e insuficiente cobertura médica que aqueja a este grupo poblacional se han buscado de manera intencionada factores genéticos que ayuden a explicar este fenómeno, donde se han descubierto más de 100 regiones genéticas que se asocian con riesgo para diabetes mellitus 2 pero muy pocas explican la heredabilidad¹⁸. La neuropatía diabética es la complicación más prevalente y con mayor grado de discapacidad de la diabetes. Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar diabetes mellitus 2 son los antecedentes heredofamiliares de primer grado, por lo que conocer si existe disminución o pérdida de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas de manera temprana mediante un procedimiento poco invasivo con alto rendimiento diagnóstico como la biopsia de piel en sujetos no diabéticos con antecedentes heredofamiliares para diabetes mellitus 2, nos permitirá proponer un método útil para la prevención y evolución de la diabetes y sus comórbidos.



HIPÓTESIS.

Existen diferencias significativas en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos con y sin antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2, en comparación con sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en población del centro del país.

OBJETIVOS.

Evaluar la existencia de diferencias en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos con y sin antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2, en comparación con sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en población del centro del país.

Objetivos específicos:

- Valorar alteraciones en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos con antecedentes heredofamiliares para diabetes
- Estimar valores de referencia normativos de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en población mexicana no diabética sin antecedentes heredofamiliares de diabetes.
- Estimar valores diagnósticos de corte en neuropatía diabética en población mexicana.
- Comparar la densidad de las fibras nerviosas entre los grupos de estudio.
- Validar la biopsia de piel con disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas como método de detección precoz y biomarcador de progresión de la neuropatía diabética en la población mexicana.

Objetivos secundarios:

- Aportar datos que ayuden a enriquecer los valores internacionales establecidos actualmente con relación a la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos sanos
- Evaluar si existe correlación entre los niveles de HbA1c con la disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.
- Iniciar base de datos con valores normativos sobre densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en población mexicana que sirvan de plataforma para futuros estudios.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Para cumplir con el objetivo primario, se diseñó un estudio observacional, transversal analítico. El universo del estudio fueron los pacientes que asistieron a la consulta externa de los servicios de endocrinología, dermatología y neurología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Al no existir estudios similares en la literatura se realizó un estudio piloto que incluyó 21 pacientes, 7 sujetos por grupo.¹⁹ Los pacientes se incluyeron de acuerdo con los criterios de selección, con edad de 18 a 65 años y de cualquier sexo. En el grupo 1 sujetos sanos con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2 de primer grado con niveles menores a 5.7% de hemoglobina glucosilada; en el grupo 2 sujetos sanos sin antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus 2 y con niveles menores de 5.7% de hemoglobina glucosilada y en el grupo 3 sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con nivel mayor a 6.5% de hemoglobina glucosilada. Todos aceptaron participar y firmaron carta de consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con antecedente de VIH, neuropatías inmunomediadas como lupus eritematoso sistémico, síndrome Sjögren, enfermedad celiaca o sarcoidosis, neuropatías hereditarias como enfermedad de Fabry, Charcot-Marie-Tooth o ataxia de Friedreich, lepra, hipotiroidismo, uso de drogas neurotóxicas, enfermedad de Parkinson o que cumplan criterios para un diagnóstico diferente a neuropatía diabética.

La técnica para la toma de biopsia, manejo del tejido y procedimientos con el corte se describen en el anexo 1. La evaluación y cuantificación morfométrica de las fibras nerviosas intraepidérmicas fue realizada por una patóloga certificada que evaluó las laminillas de manera cegada. Posterior al procedimiento a todos los pacientes se les dieron recomendaciones con relación a los cuidados del área donde se tomó la biopsia (Anexo 2). En el cuadro 1 se describen las variables estudiadas.

Cuadro 1 Variables incluidas en el estudio

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo
Fibras nerviosas intraepidérmicas	Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas	0-20	FNIE/mm	Continua
Grupos de estudio	Factor de riesgo para neuropatía diabética	Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3	N/A	Categórica
Edad	Años cumplidos por el paciente	18 – 65	Años	Continua
Sexo	Sexo biológico del paciente	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Dicótoma
HbA1c	Control metabólico de DM2 en los últimos 3 meses	0-20	%	Continua
Estatura	Altura en centímetros del sujeto	100-200	cm	Continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.3-2, del software R versión 3.3.2²⁰ con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportan como promedio (mediana) [Q1, Q3] (min – max), las discretas como frecuencias (%). Se realizó un análisis con la prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis comprobar el objetivo primario.



ÉTICA.

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS. Las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideran de riesgo mayor que el mínimo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, por lo que no se vulneran las normas de la Declaración de Helsinki de 1964 y enmendada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2013. Además, es prioridad resguardar la integridad física y mental del paciente y se respetó la intimidad manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación, así como los datos obtenidos al finalizar la misma

Se obtuvo el consentimiento de los pacientes a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, el tiempo de duración, así como los métodos y técnicas que se utilizaron. (Anexo 3).

El trabajo fue dictaminado por los Comités de Ética en investigación y de Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con número de registro: 01-19. (Anexo 4)

RESULTADOS.

Se incluyeron 21 sujetos, 7 en cada grupo, la edad, género, peso y talla se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2 Características de los pacientes en general y por grupo.

	Total n = 21	Grupo 1 (Control) n = 7	Grupo 2 (AHF) n = 7	Grupo 3 DM2 n = 7
Edad (años)	39.4 ± 12.1 (18 – 59)	36.8 ± 13.9 (20 – 59)	38.5 ± 11.4 (25 – 54)	42.7 ± 11.9 (18 – 54)
Genero				
Femenino	13 (62)	3 (43)	6 (86)	4 (57)
Masculino	8 (38)	4 (57)	1 (14)	3 (43)
Peso (kg)	74.1 ± 14.8 (46.9 – 119)	74.1 ± 8.3 (64 – 85)	68.3 ± 13.1 (47 – 86)	79.9 ± 20.3 (61.5 – 119)
Talla (m)	1.64 ± 0.1 (1.46 – 1.85)	1.71 ± 0.09 (1.56 – 1.85)	1.61 ± 0.07 (1.53 – 1.72)	1.61 ± 0.13 (1.46 – 1.76)

La densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (FNIE/mm) es similar entre el grupo con antecedentes heredofamiliares 6.8 ± 2.1 (3.5 - 10.1) y en los diabéticos 6.3 ± 2.9 (3.5 – 7.05) mientras que el grupo control reporto una densidad de 10 ± 1.2 (8.2 – 10.1) con una $p= 0.01$ entre los 3 grupos. Figura 1. En las figuras 2, 3 y 4 se presentan fotografías de la epidermis de los tres grupos de estudio.

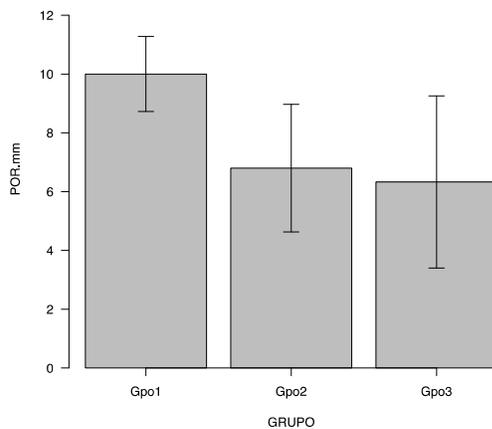


Figura 1 Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en los grupos 1, 2 y 3.

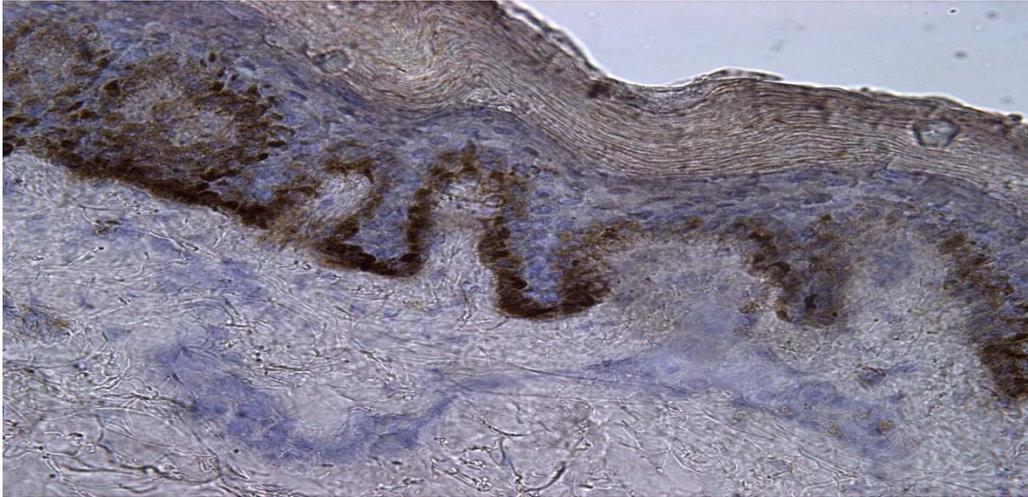


Figura 2 Biopsia de piel sujeto sano, se observa epidermis sin alteraciones, y las fibras nerviosas teñidas con PGP 9.5 de forma vertical llegan y cruzan la unión dermoepidérmica, hasta el estrato espinoso

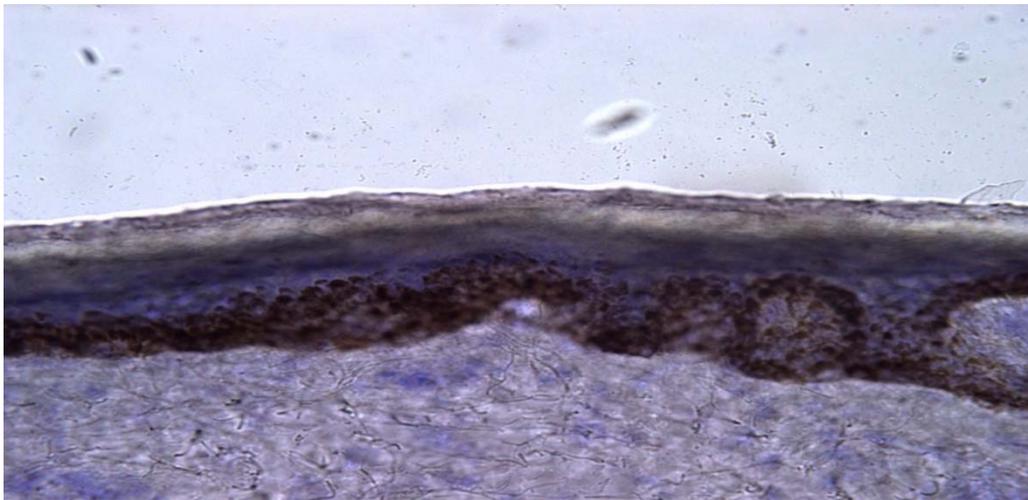


Figura 3 Biopsia de piel sujeto con antecedentes heredofamiliares. Se observa una epidermis adelgazada, horizontalización de las fibras nerviosas con adelgazamiento de estas, y menor penetración de la unión dermoepidérmica

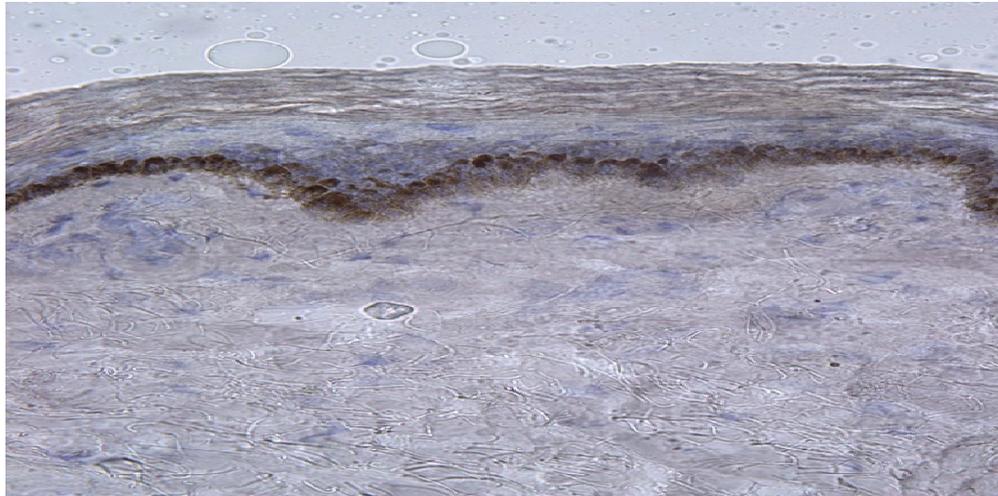


Figura 4 Biopsia de piel sujeto con DM2. La epidermis se observa atrófica, con una despoblación de fibras nerviosas y prácticamente ninguna de estas llega a la unión dermoepidérmica, además de horizontalización total de las mismas en la dermis

El índice de masa corporal (IMC) fue de 28.8 (22.7- 40.2) para los pacientes con DM2 en comparación de los controles 24.8 (23.35 – 26.9) y sujetos con antecedentes heredofamiliares 24.9 (19.2 – 36.7) (Figura 5).

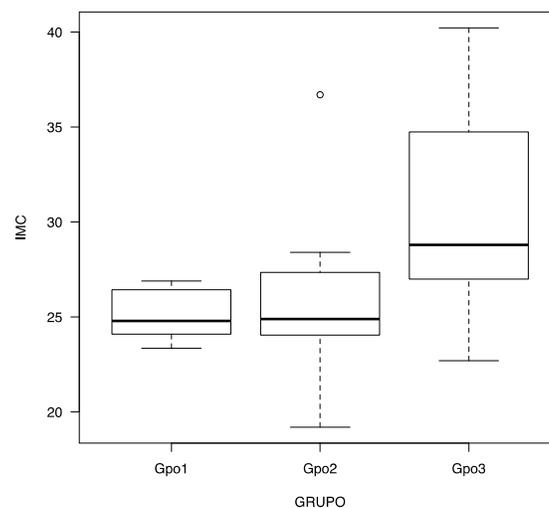


Figura 5 Índice de masa corporal por grupo de estudio

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue de 5.2 (5-5.4) para el grupo 1, 5.2 (4.9-5.4) en el grupo 2 y 9.5 (6.8-10) en el grupo 3 con un $p=0.001$. (Figura 6)

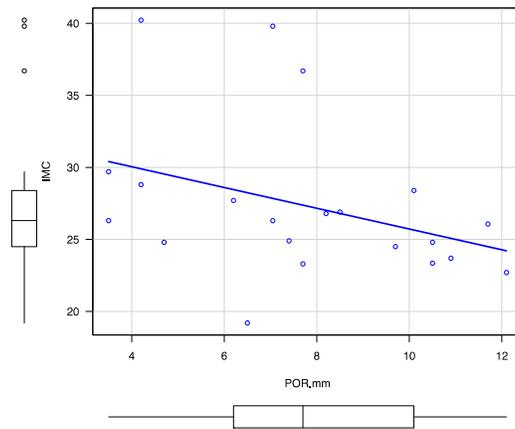


Figura 8 Correlación entre la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas y el índice de masa corporal

No se encontró una correlación directa entre los niveles de HbA1c y la FNIE/mm con $r = -0.375$, 95% CI $-0.694-0.068$, $p = 0.0942$. (Figura 9).

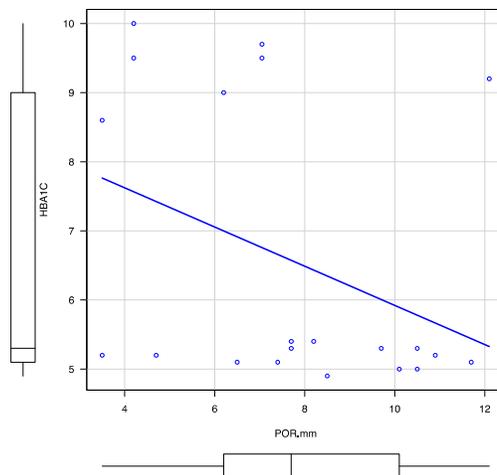


Figura 9 Correlación entre la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y la HbA1c

En el análisis de regresión lineal multivariado para evaluar los factores asociados a la variación de la FNIE/mm, se incluyeron en el modelo inicial el grupo, la HbA1c y el IMC, quedando en el modelo final únicamente el grupo, en los familiares de pacientes con diabetes la variación fue de $-2.7/\text{mm}$ (IC 95% $-4.8 - -0.58$) y en el



grupo de los diabéticos de $-3.14/\text{mm}$ (IC 95% $-5.2 - -1.0$) con relación a los pacientes sanos, este modelo explica el 38.4% de la variación ($p = 0.01$).

DISCUSIÓN.

La presencia de DM2 en cualquier familiar de primer grado aumenta el riesgo del sujeto de presentarla a lo largo de la vida 2 a 3 veces, mientras que si ambos padres presentan DM2 el riesgo aumenta 5 a 6 veces²¹⁻²², el hecho de que el grupo de antecedentes heredofamiliares y diabetes presenten una FNIE/mm similar resulta sumamente interesante puesto que se puede inferir que esta población está en un riesgo inminente no solo de presentar DM2; sino una de las complicaciones que mayor impacto socioeconómico generan en la población como es la neuropatía diabética..

Como describió Gallo et al¹⁷ los mexicanos muestran una mayor tendencia a desarrollar diabetes, este estudio es el primero que evalúa la FNIE/mm en mexicanos sugiriendo que además es una población con un elevado riesgo para desarrollar neuropatía diabética. De estos resultados se sugiere que las alteraciones en la FNIE/mm comienzan incluso antes de que se establezca un diagnóstico de prediabetes o diabetes si el sujeto ya cuenta con carga genética para DM2, siendo el primer estudio a nivel mundial que describe estos hallazgos.

La biopsia de piel para la detección de fibras nerviosas intraepidérmicas es un procedimiento mínimamente invasivo que puede ser de gran utilidad como un método de escrutinio en sujetos con alto riesgo de desarrollar DM2 siendo quizá lo candidatos más pertinentes aquellos sujetos con alto IMC e historia familiar. Como se describe en la literatura el estudio muestra una relación inversamente proporcional entre el aumento del IMC y la FNIE/mm. La HbA1c parece no guardar una relación directa en los sujetos con historia familiar de DM2 para la disminución de la FNIE/mm por lo que quizá una estrategia de prevención en estos sujetos sea un plan de ejercicio adecuado.

Aun no es posible determinar a qué edad o que otros factores de riesgo serían los ideales para elegir a los candidatos a esta prueba; por lo que el obtener una muestra mayor enriquecería los posibles parámetros para generar una escala o puntuación que permita establecer que sujetos sería conveniente examinar.



El poder señalar de manera objetiva que el sujeto tiene alteraciones morfométricas en la densidad de fibras nerviosas aun sin un diagnóstico serológico de prediabetes o diabetes puede abrir la puerta a nuevas estrategias aplicadas por el médico de primer contacto para la prevención y concientización de la población y poder entonces disminuir las complicaciones y costos que ocasionan estas patologías.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La principal limitación de este estudio es la pequeña población de la muestra, aun cuando los resultados manifiestan una franca tendencia a demostrar que hay una disminución de la FNIE/mm en sujetos con antecedentes heredofamiliares, es necesario contar con una muestra mayor para que aumente el rendimiento estadístico de la prueba.

Resulta necesario generar una estrategia para establecer que sujetos son los ideales para realizarse la prueba y obtener datos que sean de ayuda para el clínico.

Es preciso que el estudio continúe reclutando participantes en los próximos años para poder establecer este procedimiento como una de las herramientas de escrutinio en el arduo trabajo de la educación y prevención en salud.



CONCLUSIONES.

La densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas esta disminuida en sujetos con antecedentes heredofamiliares de DM2 en comparación con sujetos sin antecedentes.

La población mexicana presenta un alto riesgo de desarrollar neuropatía diabética. El índice de masa corporal y la edad son factores de riesgo para la disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas

La hemoglobina glucosilada no correlaciona directamente con la disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.

La talla, el peso y el género no se asociaron con disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas

BIBLIOGRAFÍA.

1. Vinik A. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1455-1464.
2. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman E, Bril V, Freeman R, Malik R, Sosenko J, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136-154.
3. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250–256
4. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. En: *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier; 2014
5. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007; 6:632-642.
6. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009; 54:273-285.
7. Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ* 2007; 334:1159-1162.
8. Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, Mc-Nulty P, Basta B, Vinik A. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27:1974-1979.
9. Kennedy WR, et al. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology* 1996; 47:1042-1048.
10. Levy DM, et al. Depletion of cutaneous nerves and neuropeptides in diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Diabetologia* 1989; 32:427-433.
11. Levy DM, et al. Immunohistochemical measurements of nerves and neuropeptides in diabetic skin: relationship to tests of neurological function. *Diabetologia* 1992; 35:889-897.
12. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the



diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17:903-912.

13. Lauria G, Bakkers M, Schmitz Ch, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J PeriphNervSyst* 2010; 15: 202-207.

14. P. Karlsson et al. Structural and functional characterization of nerve fibres in polyneuropathy and healthy subjects. *Scandinavian Journal of Pain* 2016; 10:28-35.

15. Narayanaswamy H, Facer P, Misra VP, et al. A longitudinal study of sensory biomarkers of progression in patients with diabetic peripheral neuropathy using skin biopsies. *J ClinNeurosci* 2012; 19:1490-1496.

16. Divisova S, et al. Intraepidermal nerve fibre density as a biomarker of the course of neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016; 33:650-654.

17. Gallo LC, Penedo FJ, Carnethon M, Isasi CR, Sotres-Alvarez D, Malcarne VL, et al. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sociocultural Ancillary Study: sample, design, and procedures. *Ethn Dis.* 2014;24(1):77–83.

18. Mercader JM, Florez JC. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes in Hispanics and Latin Americans: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017 Dec 11 [cited 2018 Nov 22];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00329/full>

19. Browne RH. On the use of a pilot sample for sample size determination. *Stat Med.* 1995; 14(17):1933-40

20. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

21. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2000 Dec 1;49(12):2201–7.



22. The InterAct Consortium. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):60–9.

ANEXOS.

Anexo 1 Técnica biopsia de piel

Previa aceptación de participación en el estudio por medio de consentimiento informado. Se obtuvo bajo técnica estéril y aplicación de anestesia local biopsia de piel mediante un punch de 3mm en la región distal de la pierna 10 cm por encima del maléolo lateral..

Posterior a la obtención de la biopsia el espécimen se congelo en nitrógeno líquido. Se realizo inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal antihumano PgP 9.5 clona (10A1) (*Thermo Fisher Scientific*) por medio de método indirecto, Vector Vectastain Elite Universal kit: Pk 6200. Para la inclusión de la biopsia en el OCT se utilizó isopentano y se realizaron cortes de tejido de 7 μ congelados. La incubación con el Anticuerpo PgP 9.5 previamente estandarizado, fue durante 24 horas a 4°C. Los Lavados se hicieron con Buffer de Tris-HCl pH 7.6. Se realizo revelado con substrato para peroxidasa (*Impact SG SK-4705 de Vector*) y la contra tinción con hematoxilina de Mayer.

Usando inmunohistoquímica de campo brillante, un médico patólogo certificado de manera cegada realizó el conteo de las fibras PGP 9.5 positivas que cruzan la unión dermoepidérmica en 3 secciones no consecutivas a 40x, las ramificaciones secundarias no fueron parte del conteo.



Anexo 2

Indicaciones y datos de alarma para paciente con biopsia de piel

- Mantener la herida limpia y lavar diario con agua y jabón neutro
- Mantener cubierta la zona y cambiar el parche cada 24 horas hasta retiro de punto de sutura a los 7 días aproximadamente
- Puede realizar sus actividades de la vida diaria sin problema
- Si nota enrojecimiento, salida de material purulento o nota la zona de biopsia más caliente que el resto de la pierna puede acudir sin costo alguno a revisión médica al servicio de Neurología del Hospital Central Ignacio Morones Prieto o contactar al Dr. Moisés Rubio Hernández al teléfono 3314712874
- En caso de presentar infección secundaria se le otorgará gratuitamente el tratamiento adecuado
- Se citará semanalmente a revisión de la herida hasta que esta haya cerrado por completo



Anexo 3 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos sin y con antecedentes heredofamiliares en comparación con pacientes diabéticos en el centro del país	
N.º REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
	11/01/19 - 11/01/20
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Idefonso Rodríguez Leyva	Departamento de Neurología Universidad Autónoma de San Luis Potosí
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dr. Idefonso Rodríguez Leyva	Departamento de Neurología División de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
N.º DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El Departamento de Neurología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza un protocolo o estudio de investigación con el objetivo de estudiar el comportamiento de las fibras nerviosas intraepidérmicas de la piel en sujetos sanos sin y con antecedentes heredofamiliares de diabetes en primer grado, así como en pacientes con diabetes establecida. En este estudio se incluirán 90 pacientes durante 6 meses a partir del 01 de febrero de 2019 y se realizará en los servicios de consulta externa de Neurología y Dermatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Información para el paciente

En la actualidad la diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo y tiene un gran impacto en la población debido a todas las complicaciones que la acompañan, representando un alto costo económico tanto para el paciente como para los servicios de salud, así como una importante afección de la calidad de vida del paciente y sus familiares. Para realizar el diagnóstico de diabetes se cuenta con varios criterios, uno de los más sencillos de realizar es la llamada hemoglobina glicosilada, en el cual si se encuentra un valor mayor de 6.5% se realiza el diagnóstico de certeza de diabetes, usualmente las personas sanas deben tener valores menores a 5.7%. Se sabe que los mexicanos tenemos un alto riesgo para desarrollar diabetes a lo largo de la vida, por el tipo de dieta que consumimos, por la falta de actividad física y de manera importante por la carga heredofamiliar. Una de las complicaciones más importantes y con mayor discapacidad para el individuo es la neuropatía diabética, en la cual existe una hinchazón y posterior destrucción de los nervios que llevan la información sensitiva a nuestros pies y manos por lo que en etapas iniciales se puede presentar con dolor en pies o anestesia y que tiene múltiples complicaciones como infección (pie diabético) y amputación. Actualmente se puede cuantificar cuantas fibras nerviosas existen en la piel y se cuentan con valores de normalidad para identificar cuánto daño les ha causado la diabetes mediante una biopsia de piel. Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar diabetes mellitus 2 son los antecedentes heredofamiliares de primer grado, por lo que conocer si existe disminución o pérdida de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas de manera temprana mediante un procedimiento poco invasivo con alto rendimiento diagnóstico como la biopsia de piel en sujetos no diabéticos con antecedentes heredofamiliares para diabetes mellitus 2, nos permitirá proponer un método útil para la prevención y evolución de la diabetes y sus comórbidos.

Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio porque tiene un familiar en primer grado con diagnóstico de diabetes mellitus y tiene una hemoglobina glucosilada menor a 5.7% o en su caso usted ya tiene el diagnóstico de diabetes mellitus, es decir, su hemoglobina glicosilada es mayor a 6.5%, que es el límite superior normal.

En este estudio de investigación se medirá la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas para valorar que esta se encuentre dentro de los límites normales esperados a pesar de tener un familiar en primer grado con diabetes mellitus o en su caso si usted ya tiene diagnóstico de diabetes mellitus para valorar cómo se encuentran actualmente sus fibras nerviosas.

Para realizar este estudio, se incluirá a las pacientes en tres grupos dependiendo de sus características y cada grupo tendrá 30 pacientes. En el primer grupo estarán los sujetos sanos con antecedentes heredofamiliares, en el segundo grupo los sujetos sanos sin antecedentes heredofamiliares y en el tercer grupo los pacientes con diabetes establecida.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. Moisés Misael Rubio Hernández** para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, peso, estatura y algunos otros datos en una entrevista de aproximadamente 15 minutos, que realizará el **Dr. (a) Moisés Misael Rubio Hernández** en el área de Neurología de este hospital, por lo que no será necesario revisar su expediente clínico. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para realizar una biopsia de piel de 3 mm de diámetro en la parte lateral de la pierna previa anestesia local con un instrumento tipo “punch”, posterior a la obtención de la muestra se cerrará la herida con un punto de sutura que se retirará 7 días posteriores a la toma.

Beneficios para la paciente:

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Neurología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca una forma diferente para poder detectar de manera más temprana la neuropatía diabética o en su caso diabetes mellitus y poder establecer estrategias de prevención y tratamiento temprano.

Beneficios para la sociedad:

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer una nueva manera de complementar el diagnóstico temprano de las enfermedades relacionadas con la diabetes mellitus y para entender cómo se comportan las fibras nerviosas intraepidérmicas, para en un futuro poder utilizar este tipo de análisis para detectar alteraciones la densidad de fibras nerviosas y el potencial riesgo de los antecedentes heredofamiliares y establecer estrategias de prevención y tratamiento.

Potenciales riesgos para la paciente:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mayores que el mínimo. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responder. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

Los riesgos a los cuales se puede exponer al aceptar participar en esta investigación son hinchazón o dolor en el sitio de toma de la biopsia, infección secundaria que en



caso de ocurrir los investigadores se ocuparán de proporcionar el tratamiento sin costo, cicatrización inadecuada tipo queiloide (abultado), en caso de presentar alguna de estas complicaciones los investigadores ofrecerán tratamiento sin costo si así lo desea contactando al Dr. Moisés Rubio Hernández al teléfono 3314712874. Además, se le dará una hoja de recomendaciones y cuidados para su domicilio.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado.

Es importante que le comentemos que usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado firmada por los investigadores responsables.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan cómo se altera la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, y la posibilidad de utilizar esta medición como parte del diagnóstico oportuno y temprano de posibles alteraciones y complicaciones de la diabetes. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y



obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitado (a) a participar debido a las características de su enfermedad o su carga heredofamiliar.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Moisés Misael Rubio Hernández** quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.



Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Consideraciones Éticas:

La investigación se llevará a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS. Las maniobras diagnósticas que se utilizaran se consideran de riesgo mayor que el mínimo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, por lo que no se vulneran las normas de la Declaración de Helsinki de 1964 y enmendada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2013. Además, es prioridad resguardar la integridad física y mental del paciente y se respeta la intimidad manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación, así como los datos obtenidos al finalizar la misma. Se obtendrá el consentimiento de los sujetos legales a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, el tiempo de duración, así como los métodos y técnicas que se utilizaran. (Anexo 2)

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración puede comunicarse con

Dr. Moisés Misael Rubio Hernández

Departamento de Neurología
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 3314712874

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:



1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación con mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación con mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto que mi hija o de la paciente menor de edad de la cual soy tutor participe en el estudio médico denominado **“Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos sin y con antecedentes heredofamiliares en comparación con pacientes diabéticos en el centro del país”**, de manera libre y voluntaria.



Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

____ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

____ No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) _____, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro _____ ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de las mediciones de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas que ha consentido en que se realicen, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

____ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo con lo anterior mencionado y como me han explicado.

____ No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo con lo anterior mencionado y como me han explicado.



Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en sujetos no diabéticos sin y con antecedentes heredofamiliares en comparación con pacientes diabéticos en el centro del país”**, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2	



Dr. Moisés Misael Rubio Hernández INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO	
Dr. Idefonso Rodríguez Leyva INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Departamento de Neurología Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL 763163	Dr. Idefonso Rodríguez Leyva INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL Departamento de Neurología Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL 763163