



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

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**IMPACTO DEL ESTADO METABÓLICO EN LA PREVALENCIA DE
NEUROPATÍA DIABÉTICA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

ROSA ELIA RAMÍREZ GARCÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"Dr. Eduardo Liceaga"



DIRECCION DE EDUCACION Y
CAPACITACION EN SALUD

TUTOR:

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS

COTUTOR:

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2016



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.



FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
"Dr. Eduardo Liceaga"



DIRECCION DE EDUCACION Y
Y CAPACITACION EN SALUD

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO



CONTENIDO

Resumen	
Antecedentes	1
Planteamiento del problema	9
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Metodología	13
Tipo y diseño del estudio	13
Población de estudio y tamaño de la muestra	13
Criterios de inclusión y exclusión	13
Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	14
Resultados	16
Procedimiento	16
Análisis estadístico	16
Aspectos éticos y de bioseguridad	16
Recursos necesarios	16
Discusión	31
Conclusiones	32
Referencias	33
Anexos	35
<i>The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i>	



LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación de enfermedad renal crónica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.....**pág. 17**
- Tabla 2.** Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con enfermedad renal crónica.....**pág. 18**
- Tabla 3.** Prueba de monofilamento (MF) en sujetos diabéticos con y sin insuficiencia renal crónica.....**pág. 19**
- Tabla 4.** Cribado de neuropatía con el MNSI en sujetos diabéticos con y sin insuficiencia renal crónica**pág. 20**
- Tabla 5.** Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con obesidad.....**pág. 22**
- Tabla 6.** Cribado de neuropatía periférica con la prueba de monofilamento en sujetos diabéticos con obesidad.....**pág. 23**
- Tabla 7.** Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con hipertensión arterial sistémica.....**pág. 24**
- Tabla 8.** Prevalencia de neuropatía periférica por género en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.....**pág. 25**
- Tabla 9.** Cribado de neuropatía diabética con la prueba de monofilamento y su relación con el género.....**pág. 26**
- Tabla 10.** Cribado de neuropatía periférica con la prueba de monofilamento y su relación con el tiempo de evolución.....**pág. 27**
- Tabla 11.** Prevalencia de constipación en sujetos con diabetes tipo 2 y su relación con el tiempo de evolución.....**pág. 28**
- Tabla 12.** Prevalencia de ortostatismo y su relación con el tiempo de evolución.....**pág. 29**
- Tabla 13.** Prevalencia de eventos de sudoración profusa en sujetos diabéticos y su relación con el tiempo de evolución.....**pág. 30**



RESUMEN

- I. Planteamiento del problema.** La neuropatía diabética es una de las complicaciones más comunes en sujetos con diabetes. Está relacionada con múltiples comorbilidades y afecta la calidad de vida de los diabéticos. Dentro de las principales manifestaciones se encuentran: la neuropatía periférica (NP) que se caracteriza por lesiones en los nervios de fibra pequeña y larga; neuropatía autonómica, cuya manifestación más relevante es la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC). La NAC en el paciente diabético es un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular que frecuentemente es subdiagnosticada. Su prevalencia varía entre 20-73%; en la etapa subclínica es asintomática y en la etapa temprana de la fase clínica se manifiesta con prolongación del intervalo QT y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Así mismo, la NP y la NAC han sido relacionadas con el estado metabólico (resistencia a insulina y obesidad), así como con otras comorbilidades (hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica). Los pacientes diabéticos generalmente cursan con pluripatología, lo que puede modificar la severidad y los tiempos de presentación de la NP y de la NAC. El presente estudio pretende determinar el impacto del estado metabólico y otras comorbilidades en la prevalencia de la NP y NAC en los pacientes diabéticos tipo 2.
- II. Objetivo.** Determinar el impacto del estado metabólico (obesidad) y otras comorbilidades (hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal crónica), sobre la prevalencia de la NP y NAC en los pacientes diabéticos tipo 2.
- III. Hipótesis.** Se ha sugerido que comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos tipo 2, son factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar NP y NAC en este grupo de pacientes. En este sentido la presencia de estas comorbilidades y de otros estados metabólicos adyacentes a la diabetes mellitus tipo 2 aumentarán el riesgo de presentar NP y NAC, de ser así, observaremos que:
 - La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en comparación con sujetos diabéticos sin enfermedad renal crónica
 - La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en comparación con sujetos diabéticos sin obesidad
 - La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en comparación con aquellos sujetos diabéticos sin hipertensión arterial sistémica
 - La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución en comparación con aquellos sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico
- IV. Metodología.** Tipo y diseño del estudio: Estudio observacional, transversal, analítico y prospectivo. Población y tamaño de la muestra: Pacientes de 18 - 60 años de edad, hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 usuarios del servicio de Medicina Interna del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo de estudio, de marzo de 2015 a marzo de 2016. Se realizó tamaño de muestra por conveniencia. Se calculó la frecuencia de las características epidemiológicas de los sujetos en estudio. A cada participante se le realizaron pruebas de cribado para NP y para NAC. Se determinó la prevalencia de la NP y de la NAC en la población estudiada y se realizó un análisis de subgrupos según su estado metabólico (con o sin obesidad) y comorbilidades (hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica).
- V. Análisis de resultado.** Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se calculó frecuencia y prevalencia de neuropatía en los diferentes subgrupos. Se realizó análisis multivariado con regresión logística con variables de salida dicotómicas (la presencia o no de neuropatía) y la presencia de factores de riesgo descrito.
- VI. Palabras clave:** Diabetes mellitus, neuropatía periférica, neuropatía autonómica cardiovascular, prevalencia, estado metabólico.



ANTECEDENTES.

Actualmente, se considera que la diabetes mellitus es la epidemia de este siglo. De acuerdo al reporte publicado en 2013 por la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia mundial en adultos fue de 8.3% (382 millones de personas), con una expectativa para el 2035 de 592 millones, es decir una prevalencia mundial de 10.1%. Más del 80% de estos pacientes se encuentran en países en desarrollo.¹ En México la prevalencia de diabetes reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 fue de 9.2%.²

La falta de métodos diagnósticos eficaces en una etapa temprana contribuye a la elevada prevalencia de complicaciones crónicas que generan gran impacto en la calidad de vida del paciente y un aumento significativo en los costos de atención a la salud. La neuropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes y problemáticas de la diabetes mellitus, debido a la gran morbilidad que genera. Su prevalencia exacta es desconocida, en los reportes varía del 10-90%, dependiendo de los criterios y métodos usados para definirla. La incidencia de neuropatía es de aproximadamente 45% en los pacientes con diabetes tipo 2 y de 54 a 59% en los pacientes con diabetes tipo 1. La neuropatía diabética se puede presentar de forma asintomática o con síntomas inespecíficos e insidiosos de progresión lenta. Se clasifica en distintos síndromes clínicos: polineuropatía distal simétrica, neuropatía autonómica, polirradiculopatías, mononeuropatías focales y mononeuropatía múltiple; de éstas, las principales formas de presentación son polineuropatía sensorial simétrica y la neuropatía autonómica.³

Polineuropatía sensorial simétrica

Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen polineuropatía simétrica distal. Su progresión es lenta, inicialmente los pacientes experimentan pérdida de la sensibilidad en los pies por disfunción de las fibras nerviosas (pequeñas o largas). Los síntomas pueden incluir "síntomas negativos" como la disminución de la sensibilidad y el entumecimiento, o "síntomas positivos" como escozor o ardor. Las fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas transmiten sensaciones de tacto ligero, dolor y temperatura, mientras que las fibras largas son responsables de la sensación vibratoria y sentido de la posición. La debilidad significativa no es un hallazgo frecuente en la neuropatía diabética temprana, pero puede haber debilidad del músculo flexor de los dedos del pie y de los músculos extensores, esta afectación motora subclínica puede documentarse en las pruebas de electrodiagnóstico. Hasta el 25% de los pacientes presenta neuropatía periférica dolorosa, la cual se describe generalmente como dolor profundo con ardor o sensación eléctrica en los pies, el dolor se puede exacerbar con la actividad, pero frecuentemente es durante la noche.



Manifestaciones de polineuropatía simétrica distal

Neuropatía de fibras largas		Neuropatía de fibras pequeñas	
Pérdida sensorial (tacto y vibración) ----- +++	0	Pérdida sensorial (temperatura, alodinia) ----- +	0
Dolor ----- +++	+	Dolor ----- +++	+
Reflejos tendinosos -----êêê	N	Reflejos tendinosos -----ê	N
Déficit motor ----- +++	0	Déficit motor	0

De Vinik AI. Diabetic neuropaties. Endocrinol Metab Clin N Am 2013;42:747-787

Diagnóstico de la polineuropatía diabética simétrica distal

- Pruebas de cribado

Modalidad sensorial	Fibra nerviosa afectada	Instrumento de medición	Receptores sensoriales asociados
Vibración	A beta (larga)	Diapasón de 128 Hz	Mecanorreceptores del corpúsculo de Ruffini
Dolor (pinchazo)	C (pequeña)	Neuro-tips	Nociceptores para dolor y temperatura
Presión	A beta, A alfa (larga)	Monofilamento de 1g y 10g	Corpúsculo de Pacini
Tacto ligero	A beta, A alfa (larga)	Trozo de algodón	Corpúsculo de Meissner
Frio	A delta (pequeña)	Diapasón frio	Termorreceptores de frio

De Vinik AI. Diabetic neuropaties. Endocrinol Metab Clin N Am 2013;42:747-787



Diagnóstico de la polineuropatía diabética simétrica distal

- Pruebas objetivas avanzadas

Pruebas Neurológicas	Tipo de Neuropatía	Medición	Ventajas
Pruebas sensoriales cuantitativas	Neuropatías de fibras pequeñas y largas	Evaluación del déficit sensorial	Uso de estímulos cuantificables controlados con procedimientos estándar
Biopsia de piel y densidad de fibra nerviosa intraepidérmica (FNIE)	Neuropatía de fibras pequeñas	Nervios sensoriales de calibre pequeño incluyendo FNIE somáticas desmielinizadas, fibras nerviosas dérmicas mielinizadas y fibras nerviosas autonómicas	Cuantifica fibras nerviosas epidérmicas pequeñas a través de tinciones de anticuerpos
Microscopía confocal corneal	Neuropatía de fibras pequeñas	Detecta la pérdida de fibras nerviosas pequeñas en la córnea	Técnica no invasiva que se correlaciona con la gravedad de la neuropatía
Potenciales evocados por contacto de calor	Neuropatía de fibras pequeñas	Utiliza el calor como un estímulo nociceptivo que se registra a través de lecturas electroencefalográficas	Detecta neuropatía de fibras pequeñas en ausencia de otros índices
Función sudomotora	Neuropatía de fibras distales pequeñas	Evalúa la respuesta del sudor mediante el análisis de la producción de sudor o por la concentraciones de cloro en el sudor	Detecta anormalidades neuropsicológicas tempranas en la función autonómica periférica
Estudios de conducción nerviosa	Neuropatía de fibras pequeñas y largas	Mide la capacidad nerviosa para conducir un estímulo eléctrico	Técnica universal estandarizada que está bien documentada y recomendada

De Vinik AI. Diabetic neuropathies. Endocrinol Metab Clin N Am 2013;42:747-787



Clasificación de Toronto de la polineuropatía diabética simétrica distal de acuerdo al Consenso de Toronto de Neuropatía Diabética en 2010

1. **Polineuropatía sensorimotora diabética (PNSD) posible.** Presencia de síntomas o signos de PNSD, pueden incluir los siguientes: síntomas--disminución de la sensibilidad, síntomas sensoriales neuropáticos positivos (ardor, dolor sordo y persistente, hormigueo o punzadas) predominantemente en los dedos de los pies, en los pies o en las piernas; o signos: disminución simétrica de la sensibilidad distal o disminución o ausencia del reflejo aquileo.
2. **PNSD probable.** Presencia de una combinación de síntomas y signos de neuropatía, incluyendo al menos 2 o más de los siguientes: síntomas neuropáticos, disminución de la sensibilidad distal o disminución o ausencia del reflejo aquileo.
3. **PNSD confirmada.** Presencia de alguna anomalía en la conducción nerviosa y un síntoma o síntomas o un signo o signos de neuropatía. Si la conducción nerviosa es normal, se puede usar una prueba validada para medición de neuropatía de fibras pequeñas.
4. **PNSD subclínica:** Cuando no hay signos o síntomas de neuropatía y ésta es confirmada mediante pruebas de conducción nerviosa anormales o pruebas validadas para la medición de neuropatía de fibras pequeñas.
5. **Neuropatía de fibras pequeñas (NFP).** Se clasifica de la siguiente manera: (1) posible, cuando hay síntomas y/o los signos clínicos que dependen de la longitud del daño en las fibras pequeñas; (2) probable, cuando hay síntomas y/o los signos clínicos que dependen de la longitud del daño en las fibras pequeñas y la conducción del nervio sural es normal; (3) definitiva, cuando hay síntomas y/o los signos clínicos que dependen de la longitud del daño en las fibras pequeñas, la conducción del nervio sural es normal y hay alteración de la densidad de FNIE y umbrales térmicos anormales en los pies.



Neuropatía diabética autonómica

Sus principales manifestaciones clínicas son:

- Cardiovasculares. Hipotensión postural, hipotensión posprandial, taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio y muerte súbita cardíaca.
- Gastrointestinales. Alteraciones de la motilidad esofágica, gastroparesia, constipación, diarrea, incontinencia.
- Genitourinarias. Disfunción eréctil y vesical
- Sudomotor. Anhidrosis distal y diaforesis gustativa.
- Respuesta pupilar anormal.
- Falla en la respuesta neuroendocrina a la hipoglucemia. Disminución de la secreción de glucagón, retardo en la secreción de epinefrina.

Las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus se pueden clasificar en tres grupos: enfermedad arterial aterosclerótica coronaria, cardiomiopatía diabética y neuropatía autonómica cardiovascular (NAC).⁴ El reconocimiento temprano de la NAC es fundamental, ya que es un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular, que frecuentemente es subdiagnosticada.⁵ La prevalencia en pacientes con diabetes tipo 2 varía entre 20-73%, dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados, la población estudiada y el estadio de la enfermedad.⁶

Los factores etiológicos asociados a la NAC son: un control glucémico deficiente, la duración prolongada de la enfermedad, la edad avanzada, el género femenino y un índice de masa corporal elevado. La patogénesis de la NAC es compleja e implica factores autoinmunes, genéticos y una cascada de vías activadas por la hiperglucemia, que ocasionan isquemia neuronal y muerte celular, finalmente se manifiesta el daño de las fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo, generando una amplia gama de alteraciones cardíacas, tanto clínicas como electrocardiográficas.⁷

La NAC se divide en una etapa sub-clínica y una etapa clínica. La etapa sub-clínica se caracteriza por denervación parasimpática asintomática que se detecta por cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y pueden estar presentes al momento del diagnóstico. Posteriormente, hay un aumento de la actividad simpática que da origen a las manifestaciones tempranas de la etapa clínica, es decir, taquicardia en reposo e intolerancia al ejercicio. Finalmente en estadios avanzados y graves de la enfermedad se produce la denervación simpática, que clínicamente se correlaciona con hipotensión ortostática, mareo, presíncope, síncope, arritmias, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, isquemia miocárdica asintomática e incremento de la tasa de mortalidad después de un infarto al miocardio. La transición de la etapa subclínica a la clínica se desarrolla aproximadamente en 5 años.⁸



Los marcadores electrocardiográficos tempranos de NAC incluyen amplitud elevada de la onda-R, prolongación del intervalo QT y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La prolongación del intervalo QT es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con diabetes. La prolongación del intervalo QT se asocia significativamente con la edad avanzada, la duración de la diabetes (> 10 años) y la presencia de neuropatía periférica. Los grados más avanzados de disfunción autonómica cardíaca se correlacionan con intervalos QT más largos en pacientes con diabetes.^{9, 10}

Existen pruebas no invasivas que son de utilidad para el diagnóstico de NAC. En 1970 Ewing *et al* propusieron cinco pruebas para medir la función autonómica cardíaca basadas en la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea a ciertas maniobras fisiológicas. Las pruebas incluyen: (1) frecuencia cardíaca en reposo > 100 latidos/minuto; (2) hipotensión ortostática, definida como una disminución > 20mmHg en la presión sanguínea sistólica y > 10mmHg en la presión sanguínea diastólica, 2 minutos después de haber pasado de posición supina a bipedestación; (3) respuesta de la frecuencia cardíaca a las maniobras de Valsalva, valorada mediante monitoreo electrocardiográfico continuo, se calcula la proporción entre el intervalo RR más largo durante la fase de liberación y el intervalo RR más corto durante la fase de tensión, considerando anormal un valor < 1.2; (4) respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, valorada durante monitoreo electrocardiográfico continuo mientras el paciente realiza respiraciones regulares a una frecuencia de 6-12 respiraciones/minuto, considerando anormal una diferencia en la frecuencia cardíaca < 15 latidos por minuto entre la espiración y la inspiración; (5) respuesta de la presión sanguínea diastólica durante un ejercicio isométrico, se valora durante la compresión de una pelota pequeña en la mano izquierda durante 5 minutos y un aumento de la presión arterial diastólica de 15mmHg se considera anormal.¹¹

El estándar de oro para detección de la NAC son estas pruebas reflejas autonómicas cardiovasculares (PRAC), ya que tienen buena sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, no son invasivas y son fáciles de realizar, especialmente la prueba de respiración profunda. Las pruebas más utilizadas que evalúan la función parasimpática cardíaca se basan en la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, a la maniobra de Valsalva y al cambio postural. De estas, la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda es la más utilizada por su alta reproducibilidad y mayor especificidad. La función simpática cardiovascular se evalúa midiendo la respuesta de la presión arterial al cambio postural y la maniobra de Valsalva.¹²



Pruebas para valoración de VFC para diagnóstico de NAC

	Respiración profunda	Valsalva	Bipedestación
Sensibilidad	93	98	93
Especificidad	93	91	93
Valor predictivo positivo	93	91	92
Valor predictivo negativo	94	98	93

Intervalo QT como prueba diagnóstica para NAC

También se ha utilizado la prolongación del intervalo QT como apoyo para el diagnóstico de NAC, con un punto de corte de 441 +/- 8 milisegundos, tiene una especificidad de 86% y sensibilidad de 46% en hombres y 12% en mujeres, por lo que puede ayudar a confirmar o a completar la información obtenida mediante otras pruebas.¹³ La exactitud de esta prueba para determinar NAC está relacionada con varias características de los pacientes, entre ellas el género y la edad. La prolongación del QT es más precisa para detección de NAC en hombres jóvenes. La medición del segmento QT puede ser útil para diagnosticar la disfunción autonómica subclínica y estratificar el riesgo.¹⁴

Criterios diagnósticos y estadificación

De acuerdo al subcomité de NAC del Consenso de Toronto de Neuropatía Diabética en 2010, los criterios para el diagnóstico y estadificación de la NAC son los siguientes:^{15, 16}

- a. NAC posible o temprana: se requiere solo una prueba anormal para su diagnóstico.
- b. NAC definitiva o confirmada: Se requieren dos o tres pruebas anormales para su diagnóstico.
- c. NAC avanzada o grave: se define por la presencia de hipotensión ortostática además de los criterios anteriores.

La mayoría de pacientes con diabetes y NAC tienen una enfermedad sub-clínica o asintomática, una vez que la NAC progresa a la etapa clínica, la enfermedad puede presentarse con manifestaciones graves e irreversibles que resultan difíciles de tratar. Por lo tanto la detección temprana es fundamental.



El Grupo de Expertos en Neuropatía Diabética de Toronto recomiendan el cribado en los siguientes casos:

- En pacientes con diabetes tipo 2 al momento del diagnóstico
- En pacientes con diabetes tipo 1 cinco años después del diagnóstico
- En pacientes con otras complicaciones macro y microvasculares
- Pacientes con mal control glucémico
- En pacientes que iniciarán un programa de ejercicio
- Durante la evaluación perioperatoria en pacientes con mal control glucémico y enfermedad arterial coronaria
- Pacientes diabéticos que han sufrido un infarto del miocardio para la estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca

Impacto de la NAC en el Riesgo Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus, quienes tienen un riesgo de mortalidad por causa cardiovascular dos a cuatro veces mayor que las personas sin diabetes.¹⁷

La NAC contribuye a esta mortalidad cardiovascular, incluso en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, ya que es un predictor independiente de riesgo para mortalidad. La relación entre la NAC y la mortalidad es independiente de un control glucémico estándar o intensivo. La NAC también se asocia con mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. Esto se explica por el incremento de la frecuencia de arritmias letales debido al desequilibrio entre la función autonómica parasimpática y simpática. Otro factor relevante asociado a la mortalidad que genera la NAC es la prolongación del intervalo QT, haciendo a los pacientes más susceptibles a presentar arritmias letales como *Torsades de Pointes*.¹⁸

Otros mecanismos implicados en la relación entre la NAC y la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus son los siguientes: la NAC causa alteración de la respuesta al estado de hipoxia, episodios hipoglucémicos prolongados secundarios a una percepción disminuida de la hipoglucemia. La mortalidad observada también se puede atribuir a un efecto directo de la neuropatía autonómica y sus complicaciones microvasculares, así como a una asociación indirecta con complicaciones de órganos blancos, tales como nefropatía, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. Además, la falta de la dominancia parasimpática nocturna fisiológica en pacientes con NAC puede conducir a la hipertensión nocturna, causando hipertrofia del VI y aumento de las enfermedades cardiovasculares.¹⁹

En base a estos hallazgos el presente estudio pretende determinar el impacto del estado metabólico y otras comorbilidades sobre la prevalencia de la NP y de la NAC en los pacientes diabéticos tipo 2.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más comunes en sujetos con diabetes. Está relacionada con múltiples comorbilidades y afecta la calidad de vida de los diabéticos. Dentro de las principales manifestaciones se encuentran: la neuropatía periférica (NP) que se caracteriza por lesiones en los nervios de fibra pequeña y larga. Así mismo, se presenta en forma de neuropatía autonómica, cuya manifestación más relevante es la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC). La NAC en el paciente diabético es un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular que frecuentemente es subdiagnosticada. Su prevalencia varía entre 20-73%; en la etapa subclínica es asintomática y en la etapa temprana de la fase clínica se manifiesta con prolongación del intervalo QT y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La NAC también se asocia con mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. Esto se explica por el incremento de la frecuencia de arritmias letales debido al desequilibrio entre la función autonómica parasimpática y simpática. Otro factor relevante asociado a la mortalidad que genera la NAC es la prolongación del intervalo QT, haciendo a los pacientes más susceptibles a presentar arritmias letales como *Torsades de Pointes*. La mortalidad observada también se puede atribuir a un efecto directo de la neuropatía autonómica y sus complicaciones microvasculares, así como a una asociación indirecta con complicaciones de órganos blanco, tales como nefropatía, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica.

Así mismo, la NP y la NAC se ha relacionado con el estado metabólico (resistencia a insulina y obesidad), así como con otras comorbilidades (hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica). Los pacientes diabéticos generalmente cursan con pluripatología, lo que puede modificar la severidad y los tiempos de presentación de la NP y de la NAC. El presente estudio pretende determinar el impacto del estado metabólico y otras comorbilidades en la prevalencia de la NP y de la NAC en los pacientes diabéticos tipo 2.



JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que la NP y la NAC son complicaciones comunes de las principales enfermedades que se observan en Medicina Interna. La principal causa de neuropatía en nuestro medio es la diabetes mellitus, tipo 2. Desconocemos la prevalencia y la forma de presentación en nuestra población y desconocemos el impacto de la pluripatología en su prevalencia. El presente estudio pretende determinar la frecuencia de la NP y de la NAC en distintos estados metabólicos, para mostrar si la presencia de comorbilidades impacta en una mayor prevalencia y modifica su presentación clínica.



HIPÓTESIS

Se ha sugerido que comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos tipo 2, son factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar NP y NAC en este grupo de pacientes. En este sentido la presencia de estas comorbilidades y de otros estados metabólicos adyacentes a la diabetes mellitus tipo 2 aumentarán el riesgo de presentar NP y NAC, de ser así observaremos que:

- La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en comparación con sujetos diabéticos sin enfermedad renal
- La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en comparación con sujetos diabéticos sin obesidad
- La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en comparación con aquellos sujetos diabéticos sin hipertensión arterial sistémica
- La prevalencia de NP y NAC será mayor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución en comparación con aquellos sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico



OBJETIVOS

- General:
 - Determinar el impacto del estado metabólico (obesidad) y otras comorbilidades, sobre la prevalencia de la NP y la NAC en los pacientes diabéticos tipo 2.
- Específicos:
 - Determinar la prevalencia de la NP y de la NAC en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2
 - Determinar la prevalencia de la NP y de la NAC en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica
 - Determinar la prevalencia de la NP y de la NAC en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad
 - Determinar la prevalencia de la NP y de la NAC en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica
 - Determinar la prevalencia de la NP y de la NAC en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico y de larga evolución
 - Determinar la relación del tipo de neuropatía con el estado metabólico



METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño del estudio. Estudio observacional, transversal, analítico y prospectivo.

b. Población y tamaño de la muestra. Pacientes mayores de 18 años – 60 años de edad, hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2, usuarios del servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de estudio de Marzo a Agosto 2016.

Se realizó tamaño de muestra por conveniencia. Se calculó la frecuencia de las características epidemiológicas de los sujetos en estudio. A cada participante se le realizaron pruebas de cribado para NP y para NAC. Se determinó la prevalencia de la NP y de la NAC en la población estudiada y se realizó un análisis de subgrupos según su estado metabólico (con o sin obesidad) y comorbilidad (hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica).

c. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado
- Sujetos de 18 a 60 años
- Ambos sexos
- Del servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Criterios de exclusión:

- Otras causas de neuropatía (alcoholismo, enfermedades infecciosas crónicas, oncológicas, autoinmunes, anemia, hipotiroidismo)
- Historia de arritmias cardiacas, infarto agudo al miocardio en los últimos 6 meses, angina inestable, feocromocitoma, tirotoxicosis, deshidratación y fiebre
- Secuelas de accidentes cerebrovascular
- Tratamiento sintomático o específico para neuropatía
- Ingesta de los siguientes medicamentos en las 18hrs previas a la evaluación: diuréticos tiazídicos, fenotiacidas, antidepresivos tricíclicos, beta-bloqueadores, noradrenalina, fenilefrina, dobutamina, efedrina, medicación con acción parasimpática



Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en años al momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Género	Características de los seres humanos que lo definen como hombre o mujer	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Peso	Cantidad de masa que contiene el cuerpo de una persona	Cuantitativa continua	kg
Estatura	Altura de una persona de los pies a la cabeza	Cuantitativa continua	m
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la estatura elevada a cuadrado	Cuantitativa continua	kg/m ²
Frecuencia cardiaca	Número de latidos en un minuto	Cuantitativa discontinua	latidos/minuto
Presión sanguínea sistólica	Valor máximo de la tensión arterial en la sístole.	Cuantitativa continua	mmHg
Presión sanguínea diastólica	Valor mínimo de la presión arterial en la diástole	Cuantitativa continua	mmHg
Diabetes	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica como resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina	Cualitativa nominal	Si No
Duración de la diabetes	Tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica degenerativa caracterizada por cifras > 140/90mmHg	Cualitativa nominal	Si No
Neuropatía autonómica cardiovascular	Deterioro del control autonómico cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus	Cualitativa nominal	Si No
Neuropatía periférica	Trastorno que se caracteriza por daño en el funcionamiento de los nervios periféricos	Cualitativa nominal	Si No



Obesidad	Acumulación excesiva de grasa corporal definida por in IMC > 30	Cualitativa nominal	Si No
Enfermedad renal crónica	Filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m ² o daño renal de forma persistente durante > 3 meses.	Cualitativa nominal	Si No
Glucosa plasmática en ayuno	Concentración de glucosa libre en sangre después de al menos 8 horas de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Hemoglobina glicada	Heteroproteína sanguínea que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos	Cuantitativa continua	%
Colesterol	Lípido esteroide que se encuentra en el plasma sanguíneo	Cuantitativa continua	mmol/L
LDL-C	Colesterol de baja densidad	Cuantitativa continua	mg/dl
HDL-C	Colesterol de alta densidad	Cuantitativa continua	mg/dl
VLDL-C	Colesterol de muy baja densidad	Cuantitativa continua	mg/dl
Triglicéridos	Tipo de lípido formado por una molécula de glicerol, que contiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos	Cuantitativa continua	mg/dl
Urea	Compuesto químico que es resultado del metabolismo final de las proteínas	Cuantitativa continua	mg/dl
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cuantitativa continua	mg/dl
Índice de Filtrado Glomerular	Volumen de líquido filtrado por unidad de tiempo a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman	Cuantitativa continua	ml/min/m ²



RESULTADOS

Procedimiento.

- a. Se invitó a participar a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que ingresaron al servicio de Medicina Interna y/o que fueron atendidos en la consulta externa del servicio de Medicina Interna. Previo consentimiento informado y aceptación del paciente se realizó la medición de las variables sociodemográficas y clínicas a través de una historia clínica individualizada. Se evaluaron parámetros metabólicos, factores de riesgo cardiovasculares, enfermedades concomitantes y el tipo de tratamiento para la diabetes. Se registró el género, la edad, la duración de la diabetes y el índice de masa corporal. Para el registro de la presión arterial, se obtuvo un promedio después de dos mediciones, de acuerdo a las indicaciones de la NOM-030-SSA2-2009 (Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica). Se determinó la glucosa sérica, hemoglobina glicada, perfil de lípidos, urea, creatinina sérica, índice de filtrado glomerular mediante cuantificación de orina de 24 hrs y biometría hemática.
- b. Para el cribado de NP se aplicó a todos los pacientes *The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)*. (Ver anexo)
- c. Para el cribado de NAC aplicó un cuestionario para detección de síntomas de disfunción autonómica. El diagnóstico de NAC se realizó de acuerdo a los lineamientos del Subcomité de NAC del Consenso de Toronto sobre Neuropatía Diabética 2010.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se calcularon frecuencia y prevalencias de neuropatía en los diferentes subgrupos. Se realizó análisis multivariado con regresión logística con variable de salida dicotómicas (la presencia o no de neuropatía) y la presencia de factores de riesgo descrito.

Aspectos éticos y de bioseguridad. El presente estudio se realizó de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo 1, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría II Investigación con riesgo leve para el sujeto de investigación.

Recursos necesarios. Recursos humanos. Cuatro investigadores. El investigador responsable (Dr. Rogelio Zapata Arenas), el investigador coordinador (Dra. Rosa Elia Ramírez García) y los investigadores asociados (Dr. Antonio Cruz Estrada y la Dra. Ilba Judith Ortiz Cuayal), fueron los encargados del diseño del proyecto, de la base de datos y del análisis estadístico. En la recolección de datos participaron 2 evaluadores.



RESULTADOS

Se incluyeron 65 sujetos, 74% con diabetes mellitus tipo 2 y 16% sin diabetes y con diagnóstico de insuficiencia renal crónica. De sujetos con diabetes el 59.2% fueron del género femenino y el 40.8% del género masculino. La edad promedio fue de 52.7 años.

La prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue del 87.8% y en sujetos con enfermedad renal sin diabetes fue del 93.8%, no se observó diferencia entre la prevalencia de neuropatía periférica entre sujetos con insuficiencia renal y aquellos con diabetes mellitus ($p=0.67$).

Respecto a los síntomas de neuropatía autonómica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, el 53% tuvo constipación, el 25% disfunción eréctil, el 20.4% taquicardia en reposo y el 36.7% presentó ortostatismo.

Neuropatía en sujetos con enfermedad renal por diabetes mellitus 2

De los 49 diabéticos, 1 sujeto no se categorizó por falta de datos, 24.5% (12) tenían enfermedad renal crónica terminal.

Tabla 1. Clasificación de enfermedad renal crónica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

		CAT_MDRD			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	17	34,7	35,4	35,4
	2,00	7	14,3	14,6	50,0
	3,00	9	18,4	18,8	68,8
	4,00	3	6,1	6,3	75,0
	5,00	12	24,5	25,0	100,0
	Total	48	98,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,0		
Total		49	100,0		



El 11.8% y el 16.7% de los sujetos en estadio 1 y 5 respectivamente presentan la prevalencia más alta de neuropatía, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de neuropatía en los cinco estadios ($p=0.49$).

Tabla 2. Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con enfermedad renal crónica

Tabla de contingencia CAT_MDRD * CAT_MF

			CAT_MF		Total
			SIN NEUROPATIA MF	CON NEUROPATIA MF	
CAT_MDRD	ESTADIO 1	Recuento	15	2	17
		% dentro de CAT_MDRD	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	34,9%	40,0%	35,4%
	ESTADIO 2	Recuento	6	1	7
		% dentro de CAT_MDRD	85,7%	14,3%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	14,0%	20,0%	14,6%
	ESTADIO 3	Recuento	9	0	9
		% dentro de CAT_MDRD	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	20,9%	0,0%	18,8%
	ESTADIO 4	Recuento	3	0	3
		% dentro de CAT_MDRD	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	7,0%	0,0%	6,2%
	ESTADIO 5	Recuento	10	2	12
		% dentro de CAT_MDRD	83,3%	16,7%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	23,3%	40,0%	25,0%
Total	Recuento	43	5	48	
	% dentro de CAT_MDRD	89,6%	10,4%	100,0%	
	% dentro de CAT_MF	100,0%	100,0%	100,0%	



El 16.7% de sujetos con insuficiencia renal crónica por diabetes mellitus tipo 2 presentaron alteraciones en las pruebas con monofilamento de 10g, en comparación con 10.8% en sujetos sin insuficiencia renal crónica, sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas al respecto (p=0.46)

Tabla 3. Prueba de monofilamento (MF) en sujetos diabéticos con y sin insuficiencia renal crónica

Tabla de contingencia CATIRC_DM * CAT_MF

			CAT_MF		Total
			SIN NEUROPATIA MF	CON NEUROPATIA MF	
CATIRC_DM	IRC/DM	Recuento	10	2	12
		% dentro de CATIRC_DM	83,3%	16,7%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	23,3%	33,3%	24,5%
	SIN IRC/DM	Recuento	33	4	37
		% dentro de CATIRC_DM	89,2%	10,8%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	76,7%	66,7%	75,5%
Total		Recuento	43	6	49
		% dentro de CATIRC_DM	87,8%	12,2%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	100,0%	100,0%	100,0%



Respecto al cribado con *The Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), la posibilidad del diagnóstico de neuropatía entre sujetos con insuficiencia renal por diabetes mellitus y sujetos sin insuficiencia renal crónica, es similar para los síntomas de neuropatía periférica ($p=0.46$).

Tabla 4. Cribado de neuropatía con el MNSI en sujetos diabéticos con y sin insuficiencia renal crónica

Tabla de contingencia CATIRC_DM * CAT_Neurotia

			CAT_Neurotia		Total
			Sin Neuropatía	Con Neuropatía	
CATIRC_DM	IRC/DM	Recuento	2	10	12
		% dentro de CATIRC_DM	16,7%	83,3%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	33,3%	23,3%	24,5%
	SIN IRC/DM	Recuento	4	33	37
		% dentro de CATIRC_DM	10,8%	89,2%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	66,7%	76,7%	75,5%
Total	Recuento	6	43	49	
	% dentro de CATIRC_DM	12,2%	87,8%	100,0%	
	% dentro de CAT_Neurotia	100,0%	100,0%	100,0%	



Neuropatía autonómica en sujetos con enfermedad renal crónica

La mayor frecuencia de constipación (36%) se refirió en sujetos en estadio 5, los sujetos en estadio 3 presentaron una frecuencia de 24% y los sujetos en estadio 1 tuvieron una frecuencia de constipación del 20%, sin embargo, no hay asociación directa ($p=0.2$).

La disfunción eréctil es más frecuente (42.9%) en sujetos en estadio 5. Aquellos en estadio 3 presentaron una frecuencia de 28.5%, sin embargo, no se observó una asociación directa ($p=0.37$). La taquicardia en reposo es más frecuente en sujetos en estadio 5 y estadio 1, sin embargo no se observó una asociación directa ($p=0.4$).

El ortostatismo se presentó en el 35.3% de sujetos en estadio 5 y en 29.4% de sujetos en estadio 1, sin embargo no hay asociación directa ($p=0.5$).

La diarrea se presentó en 38.5% de sujetos en estadio 5 y en 11.5% de sujetos en estadio 4, en 23.1% de sujetos en estadio 3 y en 26.9% de sujetos en estadio 1, respecto a este síntoma si se observó una asociación ($p=0.01$).

La incontinencia urinaria es más frecuente en sujetos en estadio 1, sin embargo, no hay asociación directa ($p=0.49$).

No hay asociación entre la función renal y la presencia de eyaculación anormal ($p=0.9$), ni con la presencia de diaforesis ($p=0.34$)

Neuropatía en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad

El 35.7% de los sujetos con neuropatía tenían peso normal, sin embargo no hay asociación aparente entre el índice de masa corporal y la presencia o no de neuropatía ($p=0.8$).



Tabla 5. Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con obesidad

CAT_IMC * CAT_Neurotia

Tabla de contingencia

			CAT_Neurotia		Total
			Sin Neuropatía	Con Neuropatía	
CAT_IMC	PESOBAJO	Recuento	0	1	1
		% dentro de CAT_IMC	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	0,0%	2,4%	2,1%
NORMAL	NORMAL	Recuento	3	15	18
		% dentro de CAT_IMC	16,7%	83,3%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	50,0%	35,7%	37,5%
SOBREPESO	SOBREPESO	Recuento	1	12	13
		% dentro de CAT_IMC	7,7%	92,3%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	16,7%	28,6%	27,1%
OBESIDAD GRADO 1	OBESIDAD GRADO 1	Recuento	2	8	10
		% dentro de CAT_IMC	20,0%	80,0%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	33,3%	19,0%	20,8%
OBESIDAD GRADO 2	OBESIDAD GRADO 2	Recuento	0	5	5
		% dentro de CAT_IMC	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	0,0%	11,9%	10,4%
OBESIDAD GRADO 3	OBESIDAD GRADO 3	Recuento	0	1	1
		% dentro de CAT_IMC	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	0,0%	2,4%	2,1%
Total		Recuento	6	42	48
		% dentro de CAT_IMC	12,5%	87,5%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	100,0%	100,0%	100,0%

La mayor frecuencia de pruebas anómalas con monofilamento de 10g se encontró en sujetos con obesidad grado 1 y 2 (20%), sin embargo, no hay asociación aparente entre el grado de obesidad y la presencia o no de neuropatía detectada mediante la prueba de monofilamento de 10g (p=0.7).



Tabla 6. Cribado de neuropatía periférica con la prueba de monofilamento en sujetos diabéticos con obesidad

			CAT_MF		Total
			SIN NEUROPATIA MF	CON NEUROPATIA MF	
CAT_IMC	PESOBAJO	Recuento	1	0	1
		% dentro de CAT_IMC	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	2,4%	0,0%	2,1%
NORMAL	NORMAL	Recuento	16	2	18
		% dentro de CAT_IMC	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	38,1%	33,3%	37,5%
SOBREPESO	SOBREPESO	Recuento	12	1	13
		% dentro de CAT_IMC	92,3%	7,7%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	28,6%	16,7%	27,1%
OBESIDAD GRADO 1	OBESIDAD GRADO 1	Recuento	8	2	10
		% dentro de CAT_IMC	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	19,0%	33,3%	20,8%
OBESIDAD GRADO 2	OBESIDAD GRADO 2	Recuento	4	1	5
		% dentro de CAT_IMC	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	9,5%	16,7%	10,4%
OBESIDAD GRADO 3	OBESIDAD GRADO 3	Recuento	1	0	1
		% dentro de CAT_IMC	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	2,4%	0,0%	2,1%
Total	Total	Recuento	42	6	48
		% dentro de CAT_IMC	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de CAT_MF	100,0%	100,0%	100,0%

Neuropatía autonómica en sujetos diabéticos con obesidad

La frecuencia de constipación es mayor entre los sujetos con peso normal y sobrepeso, sin embargo, no parece haber una asociación directa (p=0.4)

La disfunción eréctil es más frecuente en sujetos con peso normal (p=0.5), sin embargo no hay una asociación directa.

La taquicardia en reposo es más frecuente (27%) en sujetos con peso normal, sin asociación (p=0.4).

El ortostatismo se presentó con mayor frecuencia en sujetos con peso normal, sin embargo, no parece haber una asociación directa (p=0.27).



Se observó una mayor frecuencia de estreñimiento (40%) en sujetos con peso normal y sobrepeso (22%); la incontinencia urinaria se presentó con mayor frecuencia (53%) en sujetos con peso normal y en sujetos con sobrepeso (56%); respecto a la eyaculación anormal, el 83% de los casos se presentó en sujetos con peso normal; hubo 47% de eventos de sudoración en sujetos con peso normal y 26% en sujetos con sobrepeso, sin embargo, no hay asociación ($p=0.6$, $p=0.2$, $p=0.79$, $p=0.47$).

Neuropatía en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica

No hay asociación entre los síntomas de neuropatía en sujetos diabéticos con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica ($p=0.37$, 1, respectivamente).

Tabla 7. Prevalencia de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con hipertensión arterial sistémica

HAS * CAT_Neurotia

Tabla de contingencia

			CAT_Neurotia		Total
			Sin Neuropatía	Con Neuropatía	
HAS	0	Recuento	5	24	29
		% dentro de HAS	17,2%	82,8%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	83,3%	55,8%	59,2%
HAS	1	Recuento	1	19	20
		% dentro de HAS	5,0%	95,0%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	16,7%	44,2%	40,8%
Total		Recuento	6	43	49
		% dentro de HAS	12,2%	87,8%	100,0%
		% dentro de CAT_Neurotia	100,0%	100,0%	100,0%



Neuropatía y su relación con el género en sujetos con diabetes tipo 2

Se observó una mayor frecuencia de neuropatía en hombres, respecto a las mujeres, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=1$)

Tabla 8. Prevalencia de neuropatía periférica por género en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

Género * CAT_Neurotia

Tabla de contingencia

		CAT_Neurotia		Total
		Sin Neuropatia	Con Neuropatía	
Género 0	Recuento	2	18	20
	% dentro de Género	10,0%	90,0%	100,0%
	% dentro de CAT_Neurotia	33,3%	41,9%	40,8%
1	Recuento	4	25	29
	% dentro de Género	13,8%	86,2%	100,0%
	% dentro de CAT_Neurotia	66,7%	58,1%	59,2%
Total	Recuento	6	43	49
	% dentro de Género	12,2%	87,8%	100,0%
	% dentro de CAT_Neurotia	100,0%	100,0%	100,0%



Las pruebas alteradas para cribado de neuropatía se observaron con mayor frecuencia en hombres, sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.37$).

Tabla 9. Cribado de neuropatía diabética con prueba de monofilamento y su relación con el género

Género * CAT_MF

Tabla de contingencia

		CAT_MF		Total
		SIN NEUROPATIA MF	CON NEUROPATIA MF	
Género 0	Recuento	19	1	20
	% dentro de Género	95,0%	5,0%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	44,2%	16,7%	40,8%
1	Recuento	24	5	29
	% dentro de Género	82,8%	17,2%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	55,8%	83,3%	59,2%
Total	Recuento	43	6	49
	% dentro de Género	87,8%	12,2%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	100,0%	100,0%	100,0%

Con respecto a neuropatía autonómica, manifestada como constipación, no hay asociación con el género ($p=0.8$).

Respecto a la taquicardia en reposo, ortostatismo, diarrea, incontinencia urinaria y diaforesis, no se observó asociación con el género ($p= 0.76, 0.76, 0.72, 1, 0.88$, respectivamente).

Relación de la neuropatía diabética con el tiempo de evolución

El tiempo de evolución registrado de estos pacientes va de 0-360 meses, con una media de 122 y una mediana de 144.

Se realizó categorización por percentilas: 0-30 meses, 30-144 meses, 144-180 (percentila 25, 50 y 75 respectivamente).

Respecto a síntomas de neuropatía diabética y tiempo de evolución, no hay asociación en esta población ($p=0.15$).



La frecuencia de alteración de pruebas de monofilamento correlaciona con el mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2, sin embargo debido al tamaño de muestra no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.7$).

Tabla 10. Cribado de neuropatía periférica con la prueba de monofilamento y su relación con el tiempo de evolución

		CAT_MF		Total
		SIN NEUROPATIA MF	CON NEUROPATIA MF	
CATtiempomeses ,00	Recuento	12	0	12
	% dentro de CATtiempomeses	100,0%	0,0%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	27,9%	0,0%	24,5%
1,00	Recuento	15	1	16
	% dentro de CATtiempomeses	93,8%	6,2%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	34,9%	16,7%	32,7%
2,00	Recuento	11	2	13
	% dentro de CATtiempomeses	84,6%	15,4%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	25,6%	33,3%	26,5%
3,00	Recuento	5	3	8
	% dentro de CATtiempomeses	62,5%	37,5%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	11,6%	50,0%	16,3%
Total	Recuento	43	6	49
	% dentro de CATtiempomeses	87,8%	12,2%	100,0%
	% dentro de CAT_MF	100,0%	100,0%	100,0%



Con respecto a síntomas de neuropatía autonómica manifestada como constipación, se observó una correlación positiva con el tiempo de evolución ($p=0.08$).

Tabla 11. Prevalencia de constipación en sujetos con diabetes tipo 2 y su relación con el tiempo de evolución

CATtiempomeses * Constipac

Tabla de contingencia

		Constipac		Total
		0	1	
,00	Recuento	3	9	12
	% dentro de CATtiempomeses	25,0%	75,0%	100,0%
	% dentro de Constipac	11,5%	39,1%	24,5%
1,00	Recuento	8	8	16
	% dentro de CATtiempomeses	50,0%	50,0%	100,0%
	% dentro de Constipac	30,8%	34,8%	32,7%
2,00	Recuento	9	4	13
	% dentro de CATtiempomeses	69,2%	30,8%	100,0%
	% dentro de Constipac	34,6%	17,4%	26,5%
3,00	Recuento	6	2	8
	% dentro de CATtiempomeses	75,0%	25,0%	100,0%
	% dentro de Constipac	23,1%	8,7%	16,3%
Total	Recuento	26	23	49
	% dentro de CATtiempomeses	53,1%	46,9%	100,0%
	% dentro de Constipac	100,0%	100,0%	100,0%

La taquicardia en reposo es más frecuente en el cuartil 1 y 3, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas, ($p=0.5$).

El ortostatismo se presentó con mayor frecuencia en el cuartil 3, se observó una asociación con el tiempo de evolución ($p=0.05$).



**Tabla 12. Prevalencia de ortostatismo y su relación con el tiempo de evolución
CATtiempomeses * Ortostatismo**

Tabla de contingencia

		Ortostatismo		Total
		0	1	
CATtiempomeses ,00	Recuento	1	11	12
	% dentro de CATtiempomeses	8,3%	91,7%	100,0%
	% dentro de Ortostatismo	5,6%	35,5%	24,5%
1,00	Recuento	6	10	16
	% dentro de CATtiempomeses	37,5%	62,5%	100,0%
	% dentro de Ortostatismo	33,3%	32,3%	32,7%
2,00	Recuento	8	5	13
	% dentro de CATtiempomeses	61,5%	38,5%	100,0%
	% dentro de Ortostatismo	44,4%	16,1%	26,5%
3,00	Recuento	3	5	8
	% dentro de CATtiempomeses	37,5%	62,5%	100,0%
	% dentro de Ortostatismo	16,7%	16,1%	16,3%
Total	Recuento	18	31	49
	% dentro de CATtiempomeses	36,7%	63,3%	100,0%
	% dentro de Ortostatismo	100,0%	100,0%	100,0%

Respecto al estreñimiento que alterna con diarrea, incontinencia urinaria y eyaculación anormal, no hay asociación en el tiempo de evolución ($p=0.3$, 0.13 , 0.3 respectivamente).

La aparición de sudoración profusa muestra una mayor frecuencia en el cuartil 2 y 3, si hay asociación con el tiempo de evolución ($p=0.017$).



Tabla 13. Prevalencia de eventos de sudoración profusa en sujetos diabéticos y su relación con el tiempo de evolución

		Even_sub_sudor		Total	
		0	1		
CATtiempomeses	,00	Recuento	1	11	12
		% dentro de CATtiempomeses	8,3%	91,7%	100,0%
		% dentro de Even_sub_sudor	5,3%	36,7%	24,5%
1,00		Recuento	6	10	16
		% dentro de CATtiempomeses	37,5%	62,5%	100,0%
		% dentro de Even_sub_sudor	31,6%	33,3%	32,7%
2,00		Recuento	9	4	13
		% dentro de CATtiempomeses	69,2%	30,8%	100,0%
		% dentro de Even_sub_sudor	47,4%	13,3%	26,5%
3,00		Recuento	3	5	8
		% dentro de CATtiempomeses	37,5%	62,5%	100,0%
		% dentro de Even_sub_sudor	15,8%	16,7%	16,3%
Total		Recuento	19	30	49
		% dentro de CATtiempomeses	38,8%	61,2%	100,0%
		% dentro de Even_sub_sudor	100,0%	100,0%	100,0%



DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una prevalencia alta de neuropatía periférica en sujetos diabéticos y en aquellos con enfermedad renal crónica sin diabetes, estos resultados son similares a los reportados en otros estudios, como los realizados en México por *Aliss Samur y cols* o a nivel internacional como *el de Young y cols*.^{19, 20}

Con base en estos hallazgos y tomando en cuenta que una gran porcentaje de los usuarios del Servicio de Medicina Interna tienen diabetes y enfermedad renal crónica, es de vital importancia realizar pruebas de cribado, no sólo en sujetos diabéticos, sino también en sujetos con enfermedad renal crónica, pues la neuropatía periférica genera gran impacto en la calidad de vida del paciente y un aumento significativo en los costos de atención a la salud.

Así mismo, también se detectó un porcentaje alto de síntomas de neuropatía autonómica en la población de estudio, lo cual significa que una gran proporción de nuestros pacientes se encuentra en estadios avanzados y graves de esta complicación, en consecuencia, tienen mayor mortalidad cardiovascular, por lo que también es prioritario realizar pruebas de cribado para detectar NAC desde etapas tempranas, ya que esta es una de las complicaciones que más frecuentemente son subdiagnosticadas y asociadas con mayor mortalidad.

Los estudios epidemiológicos han determinado que la duración de la enfermedad y la gravedad de la hiperglucemia son los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones como la neuropatía diabética²¹, sin embargo, investigaciones posteriores han determinado que más allá de la hiperglucemia existen otros factores de riesgo como la hipertensión, la obesidad y la enfermedad renal crónica, que contribuyen al desarrollo de la neuropatía diabética^{22, 23}, por lo que el presente estudio también analizó el impacto de estos factores de riesgo en la prevalencia de la neuropatía.

En relación a la enfermedad renal crónica se observó una prevalencia similar de neuropatía periférica en los cinco estadios, respecto a los síntomas de neuropatía autonómica hubo una mayor frecuencia de éstos en sujetos en estadio 5. Los sujetos con obesidad presentaron la mayor frecuencia de pruebas alteradas para neuropatía diabética, la neuropatía autonómica se detectó con mayor frecuencia en sujetos con peso normal y sobrepeso. No hubo asociación entre la presencia de hipertensión arterial sistémica y la prevalencia de neuropatía. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a estos factores de riesgo, debido al tamaño de muestra, es posible observar una tendencia hacia una mayor prevalencia favorecida por estos factores de riesgo. Por lo que es conveniente realizar estudios longitudinales con una población mayor para corroborar estos hallazgos.



CONCLUSIONES

- La prevalencia de neuropatía periférica diabética en la población estudiada fue de 87.8%.
- La prevalencia de neuropatía periférica y de NAC es similar sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y en aquellos con IRC sin diabetes.
- En el cribado de NAC el principal síntoma fue el ortostatismo, éste se presentó con mayor frecuencia en los sujetos con enfermedad renal crónica, independientemente de la causa de ésta.
- La mayor frecuencia de síntomas de neuropatía se observó en aquellos sujetos diabéticos insuficiencia renal crónica y en aquellos con insuficiencia renal crónica por otra causa, lo cual sugiere que se deben realizar pruebas de cribado en todos los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la causa de ésta.



REFERENCIAS

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* 2015; 6(6):850-867
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.
3. Vinik AI, Nevoret ML. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013; 42:747–787
4. Pappachan J, Sebastian B. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008; 84(990):205-10
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1): S1-S94
6. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5(1): 17-39
7. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1-34
8. Kuehl M, Stevens M. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol* 2012; 8:405-416
9. Voulgari C, Tentolouris N. The ECG Vertigo in Diabetes and Cardiac Autonomic Neuropathy. *Experimental Diabetes Research* 2011; 1-17.
10. Valensi P, Johnson N. Influence of Cardiac Autonomic Neuropathy on Heart Rate Dependence of Ventricular Repolarization in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2002; 25:918–923
11. Balcioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 80-91
12. Vinik AI, Maser RE. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003



13. Veglio M, Chinaglia A. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 175-181
14. Whitsel EA, Boyko ES. Reassessing the Role of QTc in the Diagnosis of Autonomic Failure Among Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 :241–247
15. Spallone V, Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–653.
16. Lam T, Burns K, Dennis M, Cheung NW, Gunton JE. Assessment of cardiovascular risk in diabetes: Risk scores and provocative testing. *World J Diabetes* 2015; 6(4): 634-641
17. Pop-Busui R, Evans G. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2010; 33:1578–1584
18. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115:387-97.
19. Alliss JA, Cervantes MZ, Ibarra A. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2006; 4:13-17.
20. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentric study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-4.
21. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1:34
22. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22:1479
23. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:S101



ANEXO 1. The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

CUESTIONARIO		SI	NO
1. ¿Siente sus pies o sus piernas adormecidos o entumecidos?			
2. ¿Alguna vez ha tenido dolor ardoroso o quemante en las piernas o los pies?			
3. ¿Sus pies son demasiado sensibles al tacto?			
4. ¿Le da calambres musculares en las piernas o los pies?			
5. ¿Alguna vez ha tenido punzadas o "piquetes" en las piernas o los pies?			
6. ¿Sus piernas y/o pies le duelen cuando las sábanas tocan su piel?			
7. ¿Cuándo se baña, usted es capaz de distinguir si el agua es caliente o fría?			
8. ¿Alguna vez has tenido una llaga o ulcera abierta en el pie?			
9. ¿Alguna vez su doctor le ha dicho que usted tiene neuropatía diabética?			
10. ¿Se siente débil en la mayor parte del tiempo?			
11. ¿Son sus síntomas empeoran por la noche?			
12. ¿Sus piernas le duelen al caminar?			
13. ¿Es usted capaz de sentir sus pies al caminar?			
14. ¿La piel de sus pies es tan seca que se le abren grietas?			
15. ¿Alguna vez, le han realizado una amputación?			
16. Intolerancia al ejercicio:			
17. Constipación			
18. Disfunción eréctil			
19. Se registró taquicardia en reposo:			
20. Ortostatismo			
21. ¿Siente usted que se llena con facilidad o que se le regresa la comida después de comer?			

PRUEBA MONOFILAMENTO 10GR		+	-
MANO: Dorsal	Derecha		
	Izquierda		
PIE: Cara plantar			
Falange distal primer dedo	Derecha		
	Izquierda		
Falange distal 3er dedo	Derecha		
	Izquierda		
Falange distal 5to dedo	Derecha		
	Izquierda		
Cara plantar primer metatarsiano	Derecha		
	Izquierda		
Cara plantar tercer metatarsiano	Derecha		
	Izquierda		
Cara plantar 5to metatarsiano	Derecha		
	Izquierda		
Entre el tercero y 5to metatarsiano	Derecha		
	Izquierda		
Talón	Derecha		
	Izquierda		
PIE: Cara Dorsal			
Pliegue del 1ro y 2do dedo	Derecha		
	Izquierda		
Dorso medio de pie	Derecha		
	Izquierda		

SENSACIÓN DE PINCHAZO (Raíz de la uña de dedo gordo)		+	-
Derecho			
Izquierdo			

PERCEPCIÓN DE LA VIBRACIÓN		+	-
Mano: Maleolo radial	Derecho		
	Izquierdo		
Pie: Dedo gordo	Derecho		
	Izquierdo		
Pie: 5to dedo	Derecho		
	Izquierdo		

REFLEJO OSTEOTENDINOSO AQUILEO		+	-
Derecho			
Izquierdo			

Sistema	Síntomas	Puntaje
Digestivo	Estreñimiento que alterna con diarrea, le cuesta trabajo deglutir o pasar los alimentos	
Genitourinario	Incontinencia urinaria, al eyacular ha notado la falta de salida de semen?	
Dermatológico	Eventos súbitos de sudoración	

<p>Pie derecho</p> <p>a. Normal ___ Si (0) ___ No (1)</p> <p>b. Si no, marcar lo que corresponda:</p> <p>Deformidades: _____</p> <p>Piel seca, callos: _____</p> <p>Infección: _____</p> <p>Fisuras: _____</p> <p>Otros: _____</p> <p>Especificar: _____</p>	<p>Pie izquierdo</p> <p>a. Normal ___ Si (0) ___ No (1)</p> <p>b. Si no, marcar lo que corresponda:</p> <p>Deformidades: _____</p> <p>Piel seca, callos: _____</p> <p>Infección: _____</p> <p>Fisuras: _____</p> <p>Otros: _____</p> <p>Especificar: _____</p>
---	---

Úlceras: Pie derecho: Ausente (0) Presente (1) Pie izquierdo: Ausente (0) Presente (1)