



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA:
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
GUSTAVO A MADERO
CIUDAD DE MÉXICO
TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

Confiabilidad en la medición de Neuropatía Sural en Diabéticos
tipo 2 y su relación con la Hemoglobina glucosilada, del Módulo
MIDE de la C.M.F. G.A.M

PRESENTA:
DRA. LILIANA GRISEL LICEGA PERÉZ
Registro: 110.2019

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**Confiabilidad en la medición de Neuropatía Sural en
Diabéticos tipo 2 y su relación con la Hemoglobina
glucosilada, del Módulo MIDE de la C.M.F G.A.M**

PRESENTA:
DRA. LILIANA GRISEL LICEAGA PEREZ

AUTORIZACIONES:

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

DR. LUIS DAVID SANTIBÁÑEZ ESPINO
DIRECTOR
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
GUSTAVO A MADERO, ISSSTE.

DR. LUIS BELTRÁN LAGUNES
ASESOR CLÍNICO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
GUSTAVO A MADERO, ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO 2019

**DR. RICARDO GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ
ASESOR CLÍNICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
GUSTAVO A MADERO, ISSSTE**

**DRA ANGELINA GARCIA VITE
MEDICO FAMILIAR
ASDCRITA AL MÓDULO MIDE
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
GUSTAVO A. MADERO**

CIUDAD DE MÉXICO 2019

A U T O R I Z A C I O N E S

DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

CIUDAD DE MÉXICO 2019

Agradecimientos

Durante mi carrera profesional he tenido momentos inolvidables , momentos de felicidad momentos de tristeza y desesperanza cuando pensé que no acabaría que no tendría fin mi carrera han estado para apoyarme los cuales quiero agradecerles infinitamente a mi familia mis abuelitos que gracias a ellos se ha podido lograr mi sueño de estudiar medicina y terminar una especialidad a mi hijo Leonardo que ha sido mi motor mis fuerzas mi alegría para seguir adelante a mi mama que siempre he tenido su apoyo incondicional , le agradezco a mi compañera de residencia Liliana Olivares mi amiga incondicional con quien compartí momentos inolvidables sin ella no hubiera podido concluir mi residencia.

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Situación Epidemiológica de la Diabetes en la población mexicana	7
Carga económica de la diabetes en México:	8
Complicaciones de la diabetes	9
Incidencia de las complicaciones	10
Neuropatía diabética	10
Fisiopatología de la Neuropatía Diabética	10
Diferencias entre la NP del paciente con DM.....	11
Efectos de insulina y el péptido C en el paciente diabético.....	11
Efectos de a hiperglicemia en el paciente diabético	11
Efectos de la dislipidemia prolongada.....	12
Clasificación de la Neuropatía diabética	14
Manifestaciones clínicas	16
Recomendaciones de la ADA para el diagnóstico de Neuropatía.....	17
Polineuropatía distal.....	17
Neuropatía autonómica diabética.....	18
Nervio sural y pruebas para determinar conducción nerviosa	18
Medición de NPD con Neurometrix sural.....	19
HbA1c y Neuropatía	20
MIDE	21
Objetivos.....	26

Objetivo general:.....	26
Objetivo específico:.....	26
Material y métodos	27
Resultados.....	28
Análisis de HbA1c.....	32
Discusión	38
Conclusiones	40
Bibliografía.....	41

Resumen

Introducción: el modulo MIDE fue diseñado para ofrecer un manejo integral del paciente diabético como es la medición de neuropatía por medio de neuroconducción sural, la presencia de esta se determina por evolución y aparentemente guarda relación con el grado de descontrol de la diabetes medido por HbA1A.

Objetivo. Medir la confiabilidad de la medición de neuropatía sural y s relación con hemoglobina glucosilada.

Metodología: estudio de correlación, donde la fuente fue la base de datos de registros del módulo MIDE de la U.M.F GAM. Las variables a considerar fueron; edad (años), sexo, hemoglobina glucosilada HbA1C (%), grado de neuropatía reportada por el equipo (calculada por amplitud y velocidad de neuroconducción ajustada por peso y talla). El análisis estadístico incluyó: análisis descriptivo y de prevalencia y análisis estratificado por grupo etario y por sexo.

Resultados: se analizaron 812 datos que cubrieron los criterios de inclusión la 59.83 ± 11.1 años. El 60 % del sexo femenino y el 40 % al sexo masculino. El 54 % no presentó neuropatía, el 31 % presentaba leve, el 9 % presentaba moderada y el 6 % presentaba severa, no encontrando diferencias significativas entre la presentación de la neuropatía por edad y sexo La HbA1c en total 8.5 ± 1.8 . La correlación entre grado de neuropatía y valor de HbA1c fue de 0.251 $p < 0.0001$.

Conclusiones: existe pobre correlación entre nivel de HBA1c y neuropatía.

Palabras clave: MIDE, Neuropatía sural, hemoglobina glucosilada

Abstract

Introduction: The MIDE module was designed to offer an integral management of the diabetic patient such as the neuropathy measurement by sural neuroconduction, the presence of this is determined by evolution and apparently is related to the degree of uncontrolled diabetes measured by HbA1A.

Objective. Measure the reliability of the measurement of sural neuropathy and s relation to glycosylated hemoglobin

Methodology: correlation study, where the source was the database of records of the MIDE module of the U.M.F GAM. The variables to consider were; age (years), sex, HbA1C glycosylated hemoglobin (%), degree of neuropathy reported by the team (calculated by amplitude and speed of neuroconduction adjusted for weight and height). The statistical analysis included: descriptive and prevalence analysis and stratified analysis by age group and by sex. Results: 812 data were analyzed that covered the inclusion criteria 59.83 ± 11.1 years. 60% of the female sex and 40% of the male sex. 54% did not present neuropathy, 31% presented mild, 9% presented moderate and 6% presented severe, not finding significant differences between the presentation of neuropathy by age and sex HbA1c in total 8.5 ± 1.8 . The correlation between the degree of neuropathy and the HbA1c value was 0.251 p <0.0001.

Conclusions: there is a poor correlation between the level of HBA1c and neuropathy.

Key words: MIDE, Sural neuropathy, glycosylated hemoglobin

Introducción

Para la OMS la diabetes mellitus representa uno de los problemas con mayor relevancia en el mundo, su prevalencia se ha incrementado de 4.7% en 1980 a 8.5% para el 2014, esto representa un incremento del 100%.

Para el año 2012 se registraron 1.5 millones de muertes atribuibles a la diabetes mellitus por si sola. Sin embargo, el simple incremento de niveles de glucosa incrementa la mortalidad a 2.2 millones dado que este hecho incrementa la posibilidad de padecer enfermedad cardiovascular, con la consecuente complicaciones de las mismas.

Si consideramos la sumatoria de estas muertes (3.7 millones) se reporta en un 43% para personas menores de 70 años, por otro lado la posibilidad de morir en ese grupo de pacientes es mayor en países con un ingreso económico mediano, tal es el caso de México [1].

Según la ADA clasifica la diabetes mellitus de la siguiente forma [2]:

1. Diabetes tipo 1 o por autoinmunidad
2. Diabetes tipo 2 por pérdida progresiva de secreción de insulina de células β con o sin resistencia a la insulina).
3. Diabetes mellitus gestacional (DMG), diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo sin antecedente de padecerla previo al embarazo.
4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas:
 - a) Síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes [MODY]).
 - b) Enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y drogas.
 - c) Diabetes inducida por sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento de VIH / SIDA, o después del trasplante de órganos)

El cuadro clínico de inicio de la diabetes mellitus puede ser por la presencia de los síntomas clásicos poliuria, polidipsia, pérdida de peso o polifagia aunada a una visión borrosa. Sin

embargo, una manera de presentación son las complicaciones agudas de la enfermedad como es la cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetosico [3].

La hiperglucemia crónica puede conducirnos a desarrollar síndrome metabólico, complicaciones vasculares (microangiopáticas o macroangiopáticas) o neuropatías (autónomo o periférico) [4]. Los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus de acuerdo a la ADA son: · Glucosa plasmática en ayunas (FPG \geq 126 mg / dL (7.0 mmol / L)); Glucosa en plasma 2 h después de la ingestión oral de 75 g de glucosa (OGTT \geq 200 mg/dL = 11.1 mmol/L); Hemoglobina glicosilada (HbA1C \geq 6.5%) [2]. El diagnóstico oportuno de los pacientes y las medidas de vigilancia médica continua, permiten generar estrategias multifactoriales que reducen las complicaciones agudas y el riesgo de presentar complicaciones crónicas, ya que todos los tipos de diabetes pueden provocar complicaciones e incrementar el riesgo general de muerte prematura [1]. Dado el advenimiento de la terapia farmacológica para la diabetes mellitus ha permitido incrementar la esperanza de vida de estos pacientes, por lo cual también ha aumentado el riesgo de padecer complicaciones crónicas manifestadas como enfermedad renal crónica, pie diabético, retinopatía y neuropatía diabética (NP) además de aquellas relacionadas con enfermedad vascular como son el infarto del miocardio y la enfermedad cerebrovascular [1, 2]. Considerando, según la ADA, a la NP como la complicación microvascular con mayor prevalencia dentro del grupo de pacientes con diabetes tipo 2 es el motivo por el cual orienta el desarrollo de este protocolo [5]. En el caso de América Latina no se cuentan con estadísticas relacionadas a la prevalencia de la NP. En nuestro país los datos también son escaso, se tiene por ejemplo reportes asilados como son los siguientes: · Allis y colaboradores, en el 2005, reportaron en un grupo de 100 pacientes mexicanos atendidos en Centro Médico Nacional “La Raza” la prevalencia total de NP en todos los tipos de diabetes fue del 81%; en los diabéticos tipo 2 fue del 95% y 69% en la DM tipo 1, siendo más severa en los diabéticos tipo 2, existiendo correlación positiva entre presencia de NP y el tiempo de evolución de la enfermedad, así como entre NP y la edad del paciente [4], · Un reporte de una Unidad de Medicina Familiar de Guanajuato con una muestra de 348 pacientes se encontró NP en el 69% [6], por lo cual es de esperarse que la prevalencia en nuestro país sea alta.

Situación Epidemiológica de la Diabetes en la población mexicana

En México en el 2014 según reportes de la OMS, la diabetes representa el 14% de las muertes de personas adultas, y va en aumento exponencial a partir de 1980 (Fig. 1) [7].

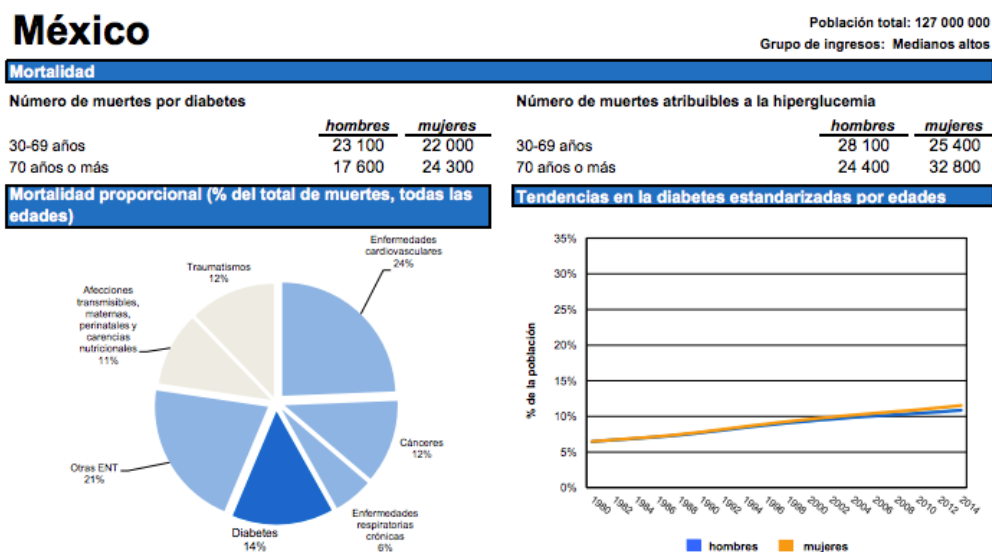


Fig 1. Mortalidad de Diabetes. Imágenes tomadas de los reportes de la OMS de la población mexicana 2014. 1) Número de muertes por diabetes en población de 30 a 70 años o más por sexo. 2) Gráfico de pastel donde se representa el % del total de muertes por todas las edades. 3) Número de muertes atribuibles a hiperglucemia por sexo en población de 30 a 70 años o más. 4) Gráfico donde se muestra el % de tendencia de diabetes de 1980 a 2014 en tasas estandarizadas por edad y sexo [7].

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se realizó en el 2006 una encuesta nacional sobre factores de riesgo cardiovascular, estimando una prevalencia de diabetes de 12.66% en hombres y de 12.94% en mujeres (corroborando las estimaciones de la OMS antes mostradas), expresando como la edad se relaciona con la prevalencia siendo de 1.63% en mujeres y 1.59% en hombres de 20 a 29 años de edad, incrementándose de 11.3 y 11.9%, respectivamente; en el grupo de 40 a 49 años de edad sube a 24.3 y 22.3%, respectivamente; en el grupo de 50 a 59, y alcanza su máximo en el grupo de 70 a 79 años de edad (33.4 y 32.0%), para declinar un poco en los de 80 años y más, donde la prevalencia es de 29.0% en mujeres y 28.1% en hombres, lo que seguramente refleja un efecto de cohorte y de supervivencia en la ocurrencia de este padecimiento, superpuestos al efecto de edad [8].

En el ISSSTE según los reportes epidemiológicos del Anuario Estadístico del 2016 se muestra que la DM es la octava causa de atención hospitalaria [9], en dicho año se requirieron en el país

72,432 días de hospitalización; en promedio 6.3 días por paciente [10], de los cuales 18,849 días fueron en la CDMX; en promedio 7.1 días por paciente [11].

Mientras que en las encuestas de salud en México (ENSA y ENSANUT) la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo fue de 9.2% (6.4 millones) en la ENSANUT 2012, 7.3% (3.7 millones) en 2006 y 4.6% (2.1 millones) en 2000 (se muestran otras particularidades de la población en Tabla 1[12]).

	ENSA 2000 Prevalencia (IC95%)	ENSANUT 2006 Prevalencia (IC95%)	ENSANUT 2012 Prevalencia (IC95%)
Total	5.8 [5.5-6.2]	7.3 [6.3-8.5]	9.2 [8.8-9.6]
Localidad			
Urbana	6.5 [6.1-7.0]	7.8 [6.6-9.3]	9.7 [9.3-10.2]
Rural	4.6 [4.1-5.2]	5.5 [4.4-6.9]	7.0 [6.5-7.6]
Institución de protección en salud			
Seguridad social	7.6 [7.0-8.1]	8.8 [6.7-10.8]	11.9 [11.2-12.7]
SPSS	-	7.5 [4.8-10.2]	8.4 [7.8-9.04]
Privado	4.1 [1.6-6.5]	10.4 [0-24.7]	7.6 [3.7-15.0]
Ninguna	4.5 [4.1-4.9]	6.2 [4.6-7.7]	6.0 [5.3-6.8]
Nivel socioeconómico			
Bajo	-	5.6 [3.7-7.3]	9.0 [8.1-10.0]
Medio	-	7.5 [5.8-9.1]	8.9 [7.9-10.3]
Alto	-	8.9 [6.6-11.2]	9.2 [8.5-9.8]

SPSS= Sistema de Protección Social en Salud

Tabla 1. Prevalencia de Diabetes tipo 2 por Diagnóstico previo en la ENSA 2000, ENSANUT 2006 y ENSANUT 2012, México [12]

Carga económica de la diabetes en México:

Para el año 2013, la carga económica de la DM 2 en México, entendida como la suma de los costos directos e indirectos, se estima en 362.8 miles de millones de pesos, esto es 2.25% del Producto Interno Bruto (PIB) de ese año (valor expresado en pesos corrientes de 2013).

Los costos directos de la atención médica representan el 49% de la carga total, y el 51% restante corresponde a los costos indirectos (Tabla 2). En conjunto, la atención médica de las complicaciones y la pérdida de ingresos por muerte prematura representan el 80% de la carga económica por esta enfermedad, y cada una asciende a poco menos de un punto porcentual del PIB (0.97% y 0.83%, respectivamente). Estos resultados son conservadores y se consideran un límite inferior de la carga económica de la DM 2 en México. La estimación podría ser mayor si se considera el costo de oportunidad del tiempo de los cuidadores de los pacientes diabéticos

en situación de incapacidad o invalidez, o si se aplica una metodología distinta para la estimación del componente de muerte prematura [13].

Componente	Descripción del componente de costo	Millones de pesos de 2013	Porcentaje del PIB 2013
1. Costos directos			
Medicamentos	Costo total anual de los medicamentos usados (hipoglucemiantes e insulinas) para tratar la DM II. En este componente se incluye el gasto de bolsillo del paciente (hogar), el gasto efectuado por las aseguradoras privadas, y el gasto en medicamentos de las instituciones públicas de salud. Los medicamentos para tratar las principales complicaciones de la DM no se incluyen en este componente.	4,316.70	0.03
Atención ambulatoria y pruebas de laboratorio	Costo total anual de la atención de pacientes con DM II, incluyendo el costo de consultas médicas y pruebas de laboratorio. La frecuencia de consultas médicas y exámenes de laboratorio según lugar/institución de atención proviene de la ENSANUT 2012. Se incluye tanto la perspectiva del sector privado como del público.	17,654.95	0.11
Transporte del paciente	Costo total anual por el traslado del paciente al sitio en donde recibe las consultas de seguimiento/control y/o donde se le practican las pruebas de laboratorio correspondientes para el tratamiento ambulatorio de la DM II. Este costo es absorbido en su totalidad por los pacientes. Se calcula a partir del gasto promedio en transporte público por persona reportado por la ENIGH 2012.	921.26	0.01
Atención de las complicaciones de la DM II	Costo total anual de la atención médica de las complicaciones principales derivadas de la DM II. Se incluyen eventos de hospitalización, consultas de diagnóstico, seguimiento y/o control, pruebas de laboratorio, y medicamentos requeridos para el tratamiento dichas complicaciones, según corresponda. Complicaciones incluidas: neuropatía (incluyendo úlceras en los pies); amputación; complicaciones oftálmicas del paciente diabético (retinopatía –incluye edema macular– catarata y glaucoma); hipoglucemia sin coma; coma diabético; nefropatía; accidente cerebrovascular e infarto cerebral; e infarto agudo al miocardio. Para este rubro únicamente se considera la perspectiva del sector público, a través de las instituciones públicas de salud.	156,602.42	0.97
Total costos directos		179,495.33	1.11

Tabla 2. Costos de la diabetes en México en el 2013. *PIB: Producto Interno Bruto. Tomado de "Carga económica de Diabetes 2013" [13].

Por lo cual, desde el punto de vista epidemiológico/ económico nacional se justifica incrementar las intervenciones que disminuyan las complicaciones del paciente diabético, ya que su tratamiento requiere una mayor cantidad de recursos económicos su atención que la patología en si misma.

Complicaciones de la diabetes

La diabetes puede afectar muchos sistemas orgánicos diferentes en el cuerpo y, con el tiempo, puede provocar complicaciones graves. Las complicaciones de la diabetes se pueden clasificar como microvasculares o macrovasculares. Las complicaciones microvasculares incluyen daño del sistema nervioso (neuropatía), daño del sistema renal (nefropatía) y daño ocular (retinopatía), mientras que las complicaciones macrovasculares incluyen enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. La enfermedad

vascular periférica puede causar hematomas o lesiones que no cicatrizan, gangrenan y, en última instancia, amputación [14].

Incidencia de las complicaciones

Según la OMS no hay cálculos mundiales sobre las complicaciones de la diabetes ni de casos de insuficiencia renal terminal, accidentes cardiovasculares, amputación de miembros inferiores o complicaciones en el embarazo que se atribuyan a la diabetes, a pesar de que estos trastornos afectan a muchos pacientes diabéticos. Los pocos datos que existen, procedentes sobre todo de países de ingresos altos, revelan enormes variaciones de un país a otro en cuanto a prevalencia, incidencia y tendencias [15].

En este trabajo estudiaremos a fondo la neuropatía diabética ya que es considerada según la ADA como la complicación microvascular crónica con mayor prevalencia en pacientes con Diabetes de tipo 2 [5]. En México no existen estudios donde reflejen la situación de esta complicación en la actualidad a nivel nacional, no obstante, existen estimaciones donde se cree que tiene una frecuencia cercana al 75%, existiendo correlación positiva entre presencia de NP, el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad del paciente [4, 6].

Neuropatía diabética

La Neuropatía Diabética es una complicación microvascular de la diabetes, donde el paciente presenta daño nervioso sensorial o autonómico, que afecta a la porción inervada por una fibra nerviosa o el conjunto de fibras afectadas.

Fisiopatología de la Neuropatía Diabética

La hiperglucemia es un factor importante que subyace a la neuropatía diabética, pero también otros cambios en el organismo con diabetes favorecen la fisiopatología de la enfermedad, entre ellos encontramos la disfunción de la señal hormonal de insulina, el péptido C y la dislipidemia.

A continuación se describirán las diferencias de la fisiopatología entre los pacientes con Diabetes 1 y 2 y de manera breve los principales mecanismo de daño serán ilustrados en la Fig.2 [16].

Diferencias entre la NP del paciente con DM

Las principales diferencias entre los mecanismos de daño son:

1. En la diabetes tipo 1 se encuentran valores de insulina y péptido C disminuidos, mientras que en la diabetes tipo 2 se cree que existe una reducción a la sensibilidad a la insulina neuronal.
2. En la diabetes tipo 2, se cree que la dislipidemia juega un mayor papel en la fisiopatología de la NP que la hiperglicemia por sí misma como se describirá en su apartado [17].

Efectos de insulina y el péptido C en el paciente diabético

Aunque la insulina no está involucrada en la captación de glucosa en las neuronas, se ha demostrado que tiene efectos neurotróficos, promoviendo el crecimiento y la supervivencia neuronal [18]. Por lo cual, una reducción de la señalización neurotrófica debido a la deficiencia de insulina que presentan los pacientes con diabetes tipo 1 o resistencia a la insulina que presentan los pacientes con diabetes tipo 2 se cree que contribuye a la patogenia de la neuropatía diabética.

Las alteraciones en la señalización de la insulina conducen a la disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, lo que intensifica la neuropatía [19]. En la diabetes tipo 1, la reducción del péptido C puede conducir a la disfunción nerviosa en una serie de formas, incluida la reducción de la actividad Na / K ATPasa, y aumento de la función de la óxido nítrico sintetasa endotelial [20].

Efectos de a hiperglicemia en el paciente diabético

La hiperglicemia prolongada encontrada en los pacientes con diabetes produce un daño celular de diferentes maneras:

- En respuesta a la glicemia elevada se produce un aumento de la glucosa intracelular, incrementando las vías metabólicas oxidativas de la glucosa como la glucólisis. El exceso de glucólisis puede conducir a la sobrecarga de la cadena de transporte de electrones y la generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (EROS y ERN) [21], produciendo daño en el DNA y estrés en el retículo endoplásmico. En segundo lugar, el aumento del flujo de glucosa puede aumentar la osmolaridad celular aumentando la vía del polirol, reduciendo los niveles de NADPH y conduciendo al estrés oxidativo [22]. Finalmente, el aumento de glucosa se asocia con aumento de la hexosamina y formación de mediadores inflamatorios [23].
- Otra consecuencia de la hiperglucemia es la generación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) [24], a través de la unión de grupos reactivos de carbohidratos a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Esto tiende a deteriorar la función biológica de las proteínas AGE, lo que afecta la función celular [25]. Los AGEs extracelulares también se unen al receptor para AGE (RAGE), iniciando cascadas de señalización inflamatorias, activando NADPH oxidasas, generando estrés oxidativo [26]. También se desencadenan respuestas inflamatorias a largo plazo, incluida la regulación positiva de RAGE y la activación de NFκB48 [27].

Efectos de la dislipidemia prolongada

Existe una alta incidencia de dislipidemia en pacientes diabéticos tipo 2, por lo cual se han estudiado el papel de los lípidos en la fisiopatología de la neuropatía:

- Se ha demostrado que los ácidos grasos libres (AGL) causan daño directo a las células de Schwann *in vitro*, pero también tienen efectos sistémicos, como la promoción de la liberación de citocinas inflamatorias por adipocitos y macrófagos [28].
- Las lipoproteínas de plasma, particularmente lipoproteínas de baja densidad (LDL), pueden modificarse por oxidación (oxLDL) y / o glicación, y estas LDL modificadas pueden unirse a receptores extracelulares (incluido el receptor oxLDL, LOX153, Toll-like receptor 454 y RAGE47), desencadenando cascadas de señalización que activan a la NADPH oxidasa y estrés oxidativo posterior [29, 30].

- Además, el colesterol puede oxidarse a oxisteroles, que se ha demostrado que causan apoptosis neuronal [31].

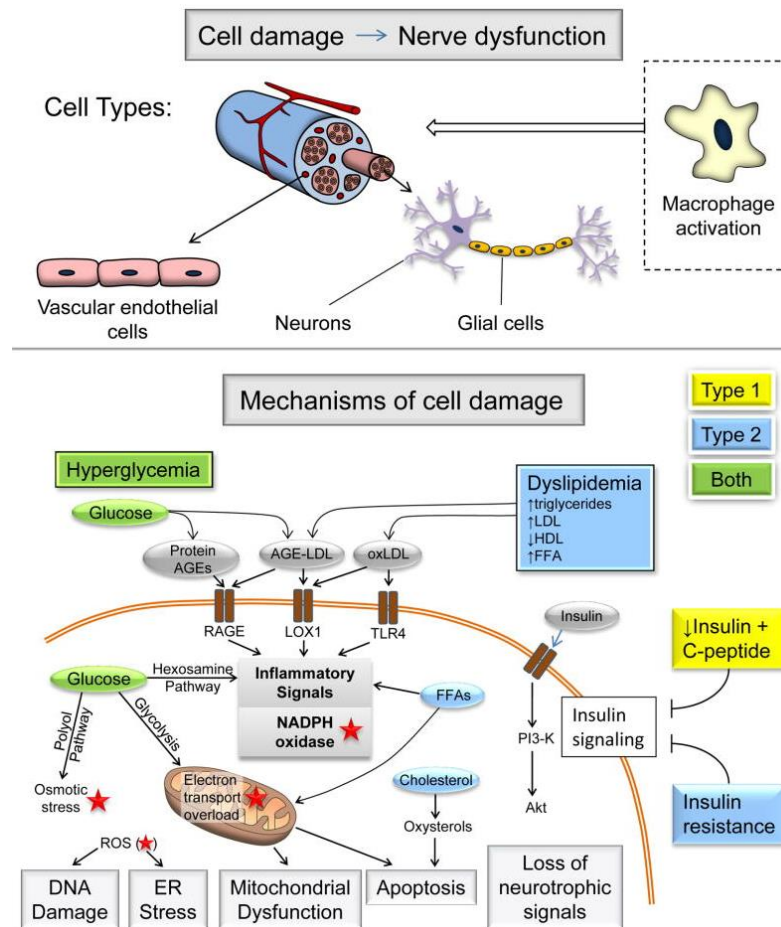


Fig 2. Mecanismos de la neuropatía diabética Factores relacionados con la diabetes tipo 1 (amarillo), diabetes tipo 2 (azul) y ambos (verde) causa Daño al ADN, estrés ER, disfunción mitocondrial, apoptosis y pérdida de la señalización neurotrófica. Este daño celular puede ocurrir en neuronas, células gliales y células endoteliales vasculares, así como desencadenar la activación de macrófagos, todo lo cual puede conducir a la disfunción del nervio y neuropatía. La importancia relativa de las vías en esta red variará según el tipo de célula, perfil y tiempo de la enfermedad Abreviaturas: AGE, productos finales de glicación avanzada; LDL, baja densidad lipoproteína; HDL, lipoproteína de alta densidad; FFA, ácidos grasos libres; ROS, reactivo especie de oxígeno (estrella roja); ER, retículo endoplásmico; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa. Tomada de artículo Callaghan, M.D, *et al* 2011[16].

Existen diferentes formas de clasificar la Neuropatía que presentan los pacientes con diabetes. Una forma de hacerlo es según la función que presentan las fibras nerviosas afectadas, el tejido que inervan y el número de fibras. Esta clasificación se muestra en el cuadro 2, dividiendo a la neuropatía en: neuropatía difusa (polineuropatía simétrica distal y autonómica), mononeuropatía (mononeuritis múltiple), radiculopatía o polirradiculopatía y neuropatías no diabéticas frecuentes en la diabetes (Tabla 3) [5] .

Clasificación de la Neuropatía diabética

Clasificación de neuropatía diabética según ADA 2017	
A. <u>Neuropatía difusa</u>	
*PNSD	<ul style="list-style-type: none">• Neuropatía principalmente de fibras pequeñas• Neuropatía principalmente de fibras grandes• Neuropatía mixta de fibras pequeñas y grandes (más común)
Autonómica	
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none">• Reducción de la VFC• Taquicardia en reposo• Hipotensión ortostática• Muerte súbita (arritmia maligna)
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">• Gastroparesia diabética (gastropatía)• Enteropatía diabética (diarrea)• Hipomotilidad colónica (estreñimiento)
Urogenital	<ul style="list-style-type: none">• Cistopatía diabética (vejiga neurógena)• Disfunción eréctil• Disfunción sexual femenina
Disfunción sudoromotor	<ul style="list-style-type: none">• Hipohidrosis distal / anhidrosis• Sudor gustativo• Hipoglucemia desconocimiento• Función pupilar anormal
B. <u>Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas)</u>	<ul style="list-style-type: none">• Nervio craneal o periférico aislado (p. Ej., CN III, cubital, mediana, femoral, peroneo)• Mononeuritis múltiple (si confluyente puede parecer polineuropatía)
C. <u>Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)</u>	<ul style="list-style-type: none">• Radiculopatía neuroplexal (polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motora proximal)• Radiculopatía torácica
<u>Neuropatías no diabéticas frecuentes en la diabetes</u>	<ul style="list-style-type: none">• Parálisis de la presión• Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica• Neuropatía Radiculoplexa dolorosa de pequeña fibra (inducidas por tratamiento)

Tabla 3. Clasificación integral de neuropatías diabéticas, tomado de Revista: Diabetes Care 2017 [5].

*PNSD: Polineuropatía simétrica distal

De estas neuropatías las más comunes son la PNDS crónica, que representa aproximadamente el 75% de las neuropatías diabéticas (Fig. 3A) y la NP autonómica [32].

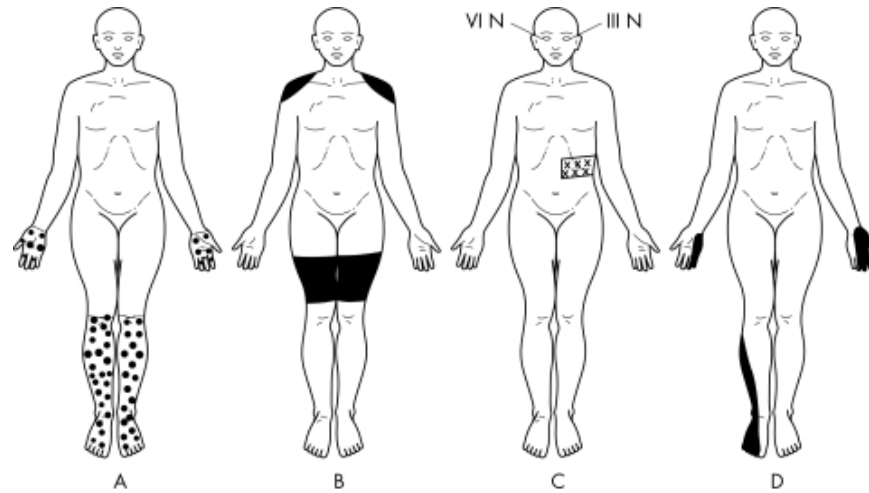


Fig. 3 Esquema que muestra los tipos de neuropatía diabética. (A) Neuropatía periférica simétrica distal (NP más frecuente), (B) neuropatía proximal, (C) neuropatía craneal y troncal, y (D) mononeuropatía múltiple. (Tomado de Bansal, *et al*/2006)[32].

La detección de síntomas y signos de NP es crítica en la práctica clínica, ya que la detección en las primeras etapas de neuropatía permite la intervención temprana, por lo cual además de la clasificación anteriormente descrita, existe una forma de clasificar la diabetes de acuerdo con la progresión de la patología:

1. **Las neuropatías progresivas** se asocian con una mayor duración de la diabetes y con otras complicaciones microvasculares. La alteración sensorial predomina y la afectación autonómica es frecuente. El inicio es gradual, e insidioso y no hay recuperación.
2. **Las neuropatías reversibles** tienen un comienzo agudo, que a menudo se produce en la presentación de la diabetes en sí, y no están relacionadas con la duración de la diabetes u otras complicaciones microvasculares. Hay una recuperación espontánea de estas neuropatías agudas.
3. **Parálisis de presión**, aunque no son específicas solo para la diabetes, tienden a ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con diabetes que en la población general. No hay asociación con la duración de la diabetes u otras complicaciones microvasculares de la diabetes. Otro método para clasificar la polineuropatía diabética es considerar si la

afectación clínica es simétrica o asimétrica. Sin embargo, la separación de neuropatías puede ser simétricas y asimétricas.

Manifestaciones clínicas

La neuropatía diabética puede presentarse de manera asintomática en el 50% de los pacientes, o bien suelen presentarse algunos síntomas como dolor en extremidades, pérdida sensorial (al frío, calor, la vibración) disestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo), entre otros.

Existen algunos criterios en la anamnesis y en la exploración física que nos ayudan a identificar el grosor de las fibras afectadas (Tabla 3), sin embargo, para realizar un diagnóstico apropiado debe documentarse además la localización de la sintomatología (distal o proximal) y/o simetría [5].

	Neuropatía de fibras largas	Neuropatía de fibras cortas
Función	Presión, balance	Nociocepción, sensación protectora
Síntomas	Entumecimiento, disminución del balance, hormigueo	Dolor: quemazón, choques eléctricos, apuñalamiento
Pruebas clínicas	Reflejo aquileo: disminuidos/ ausentes Percepción de la vibración: disminuidos/ ausentes 10-g monofilamento: disminuidos/ ausentes Propiocepción: disminuidos/ ausentes	Discriminación térmica (frío/calor): disminuidos/ ausentes Sensación al estimular con alfiler: disminuidos/ ausentes

Tabla 3. Síntomas y signos de la NPDS (tomada de Diabetes Care, 2017)[5].

En la siguiente imagen se resumen las características clínicas que presentan los pacientes con NP con NPDS de fibras largas y cortas, además de neuropatía proximal aguda, mononeuropatías aguda y parálisis por presión (Fig. 4) [33].

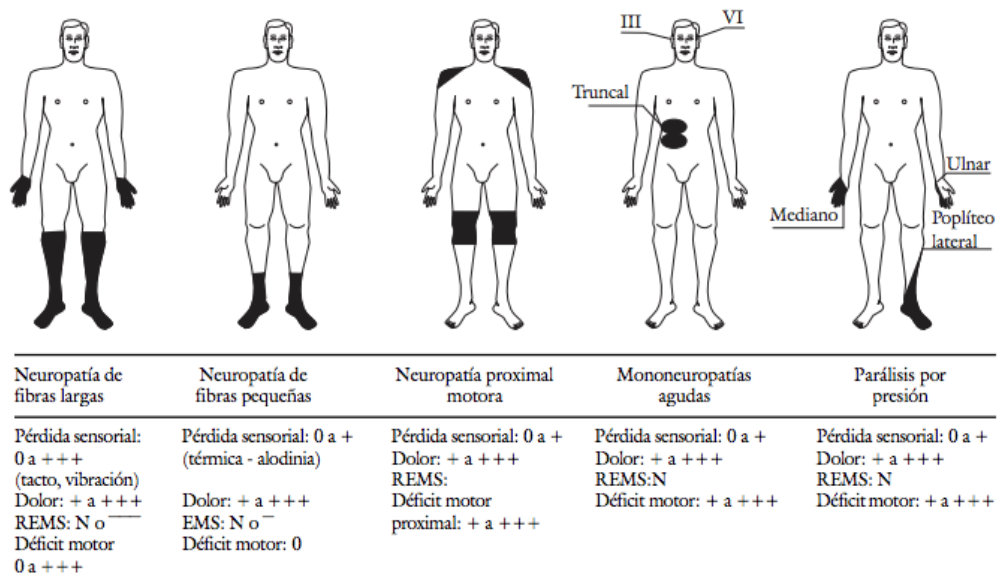


Fig 4. Manifestaciones clínicas por regiones en las diferentes neuropatía. Tomado de Martínez-Conde; *et al*; 2002 [33]

Recomendaciones de la ADA para el diagnóstico de Neuropatía

(tomado de ADA [34]):

Polineuropatía distal.

Los pacientes con DM deben ser evaluados cada año para detectar síntomas de polineuropatía distal (PND) mediante el uso de pruebas clínicas simples. Los síntomas varían según la clase de fibras sensoriales implicadas e incluyen dolor, disestesias y entumecimiento. Las pruebas clínicas incluyen la evaluación del umbral de vibración usando un diapasón de 128 Hz, la sensación de pinchazo (sensibilidad al pinchazo), la percepción de toque usando un monofilamento de 10 g y los reflejos aquileos. La evaluación debería seguir el modelo típico de la PND, comenzando la exploración distalmente a ambos lados y continuándola hacia arriba hasta que se encuentre el umbral sensitivo. La combinación de más de un test tiene una sensibilidad > 87 % para detectar PND.

La pérdida de sensibilidad al monofilamento y la reducción de la sensibilidad vibratoria predicen la aparición de úlceras en el pie.

Es importante considerar, cuando la polineuropatía es severa, otras causas de neuropatía, como las medicaciones neurotóxicas, la intoxicación por metales pesados, el abuso de alcohol,

la deficiencia de vitamina B12 (especialmente en aquellos que consumen metformina por largos períodos), la enfermedad renal, la neuropatía crónica desmielinizante inflamatoria, la neuropatía hereditaria y la vasculitis.

Neuropatía autonómica diabética.

Las manifestaciones clínicas mayores de neuropatía autonómica en diabéticos son la taquicardia en reposo, la intolerancia al ejercicio, la hipotensión ortostática, el estreñimiento, la gastroparesia, la disfunción eréctil, la disfunción sudomotora, el deterioro de la función neurovascular y el fallo en la respuesta autonómica a la hipoglucemia.

- **Neuropatía autonómica cardiovascular.** A menudo cursa con frecuencia cardíaca > 100 lat/min en reposo u ortostatismo (caída en la PAS > 20 mmHg al ponerse de pie el paciente, sin una respuesta apropiada en la frecuencia cardíaca).

- **Neuropatías gastrointestinales.** Pueden afectar a cualquier tramo del tracto digestivo (enteropatía esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal). El estreñimiento es el síntoma más frecuente del trato digestivo bajo, pero puede alternar con episodios de diarrea. La gastroparesia debe sospecharse en los pacientes con controles glucémicos erráticos sin causa aparente.

- **Trastornos del tracto urinario.** En aquellos pacientes que presentan infecciones urinarias de repetición, incontinencia o vejiga palpable, debe considerarse la presencia de neuropatía autonómica del tracto génito-urinario.

Nervio sural y pruebas para determinar conducción nerviosa

El nervio sural se describe como la unión del nervio cutáneo sural medial y el ramo comunicante peroneo del nervio peroneo común. El nervio sural medial se origina del nervio tibial, rama terminal del ciático poplíteo interno en la fosa poplíteica y discurre en forma subfascial entre los vientres musculares de los dos gastrocnemios, acompañado de la vena safena externa. En la unión miotendinosa de los gastrocnemios (tercio medio de la pierna), se hace subcutáneo,

perfora la fascia y se conecta algunas veces con el ramo comunicante peroneo que proviene del nervio cutáneo sural lateral o del nervio peroneo común. El nervio cutáneo sural lateral es rama del nervio peroneo común, y se origina del mismo proximalmente, casi siempre en la fosa poplítea o antes de rodear la cabeza del peroné. El nervio sural es un nervio sensitivo exclusivamente y da la inervación del borde postero-lateral de la pierna y del dorso lateral del pie. Por lo que la mielina va haber un desgaste de la mielina del nervio y un daño en los filamentos lo que va dificultar el paso del estímulo nervioso [35].

Existen estudios de conducción nerviosa los cuales son reconocidos actualmente como el estándar oro para evaluar la función del nervio periférico. Esta evaluación incluye pruebas para detectar la presencia de Neuropatía diabética principalmente la neuroconducción del nervio sural [36].

Medición de NPD con Neurometrix sural

Es un método validado [37, 38] para obtener el potencial de amplitud y la velocidad de conducción del nervio sural.

El dispositivo en sí consta de cuatro componentes básicos:

1. Biosensores, que son unidades flexibles de un solo uso que facilitan la conducción nerviosa, integrando la temperatura monitoreo, transmisión de señales nerviosas, y la correcta colocación del dispositivo.
2. Un monitor de vista fácil, que es una batería de litio impulsada, que muestra los datos recopilados de los biosensores.
3. Una estación de acoplamiento que transmite datos.
4. Un sistema de información que analiza los datos de la estación a través de algoritmos propios, informes individualizados [39].

Es un dispositivo completamente portátil de uso en consultorio. Los valores que se obtienen son el potencial de acción y velocidad de conducción del nervio sural, se miden en menos de un minuto y se muestran en una pantalla en el dispositivo, de tal manera que permite una interpretación de la prueba inmediata y directa. La prueba puede ser realizada por personal de

enfermería del consultorio con un entrenamiento mínimo, e interpretada por un médico. Esta simplicidad, y su bajo costo de operación, permiten su incorporación a la práctica de rutina de un consultorio y proporciona al médico información mientras el paciente está allí para su visita.

Este equipo permite medir la conducción sural, demostrando una sensibilidad del 92% y especificidad del 82% en comparación con estudios de conducción nerviosa tradicional en la identificación de pacientes con NDP con resultados reproducibles [37-39].

Realizándose mantenimiento cada 3 a 6 meses dependiendo de la unidad de medicina familiar en que se encuentre.

Los niveles normales de medición del nervio sural son:

Amplitud: 20.9 ± 8.0 uV

Latencia: 2.7 ± 0.3 ms

Velocidad de Conducción: $52.5 \pm 5.6(5)$ m/s

Que mide la neuroconducción del nervio sural con un estándar de 14cm

Indicaciones:

Sospecha de radiculopatías, neuropatías o mielopatías de las extremidades inferiores.

HbA1c y Neuropatía

La glicación de la hemoglobina es una reacción no enzimática que ocurre entre la glucosa y la hemoglobina, que fue caracterizada por primera vez en 1968 [40]. Se encontró elevada en pacientes diabéticos reportado por primera vez por *Rahbar et al.* en 1969 [41]. Sin embargo, debido a la falta de estandarización de la prueba la HbA1c, no fue hasta 2009 que se incorporó la HbA1c como diagnóstico herramienta para la diabetes.

En el 2010, la Asociación Americana de Diabetes incluyó HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol) como diagnóstico criterio basado en su correlación con la retinopatía, como se muestra en la Fig.5 [42].

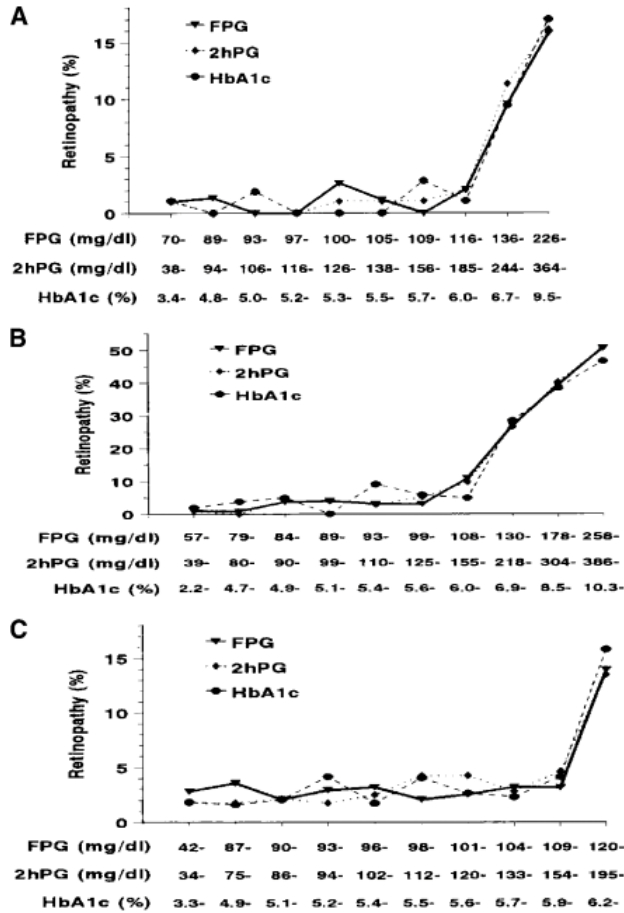


Fig. 5 Prevalencia de retinopatía por deciles de la distribución de FPG, 2hPG y A1C en Indígenas Pima (A), egipcios (B) y participantes de 40 a 74 años en NHANES III (C). Tomado de [42].

Recientes estudios observacionales sugieren una asociación entre niveles altos de HbA1c y la mortalidad, sin embargo existe poca información en individuos con niveles medios bajos de HbA1c <7.3% [37] o <8% [38]. Por lo cual es importante describir el comportamiento de la neuropatía diabética y compararla con niveles diferentes de HbA1c.

MIDE [43]:

Debido al alto impacto de la Diabetes en nuestro país en ISSSTE existe un módulo para atención de esta patología llamado Módulo Integral del paciente con Diabetes por Etapas (MIDE), teniendo como objetivos específicos:

- Proporcionar un modelo sistematizado para la atención de la Diabetes en el Instituto.

- Mejorar la calidad de la atención, por medio de un abordaje interdisciplinario de la Diabetes.
- Reducir las complicaciones agudas y crónicas de la Diabetes.
- Proporcionar un Modelo cognoscitivo sustantivo, que modifique la autopercepción y auto concepto de la enfermedad.
- Disminuir los costos institucionales en el rubro de atención curativa, mediante la Prevención y Educación en Salud.
- Promover la participación activa e informada del paciente en el control de su enfermedad, promoviendo el empoderamiento en Salud, para mejorar la calidad de vida del paciente.
- Garantizar la sustentabilidad del programa con base en sus resultados médicos, económicos y por la valoración de los derechohabientes.

Criterios de inclusión de MIDE:

Todos los pacientes con diagnóstico de diabetes pueden ser valorados y tratados en el Módulo MIDE, sin embargo, tienen prioridad de ingreso, aquellos cuya condición clínica indique falta de respuesta al manejo previo, es decir que presente valores de glucemia fuera de los siguientes rangos:

- Glucemia preprandial mayor o igual a 130mg/dl.
- Glucemia posprandial (2 horas después del inicio de la ingesta): mayor o igual a 180mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada: Mayor o igual a 7%.

Consulta: Deberá brindarse a cada paciente una consulta inicial, y un mínimo de 4 consultas subsecuentes, desde su ingreso al programa hasta lograr su control metabólico y su empoderamiento; posteriormente deberá continuar su manejo con el médico familiar, refiriéndose de manera semestral al Módulo MIDE para dar seguimiento y realizar determinación de hemoglobina glucosilada. En la consulta inicial deberá realizar la determinación basal de hemoglobina glucosilada y microalbuminuria, además de solicitar los paraclínicos complementarios como perfil de lípidos, y determinación de creatinina sérica. Además, deberá realizarse la referencia para atención con las otras áreas del equipo

multidisciplinario y se promoverá la incorporación del paciente a un grupo de ayuda mutua, club de diabetes, Grupos de Mapas de Conversación Grupo de Autocuidado, etc. La duración de la consulta (inicial y subsecuente) en el Módulo MIDE es de 30 minutos.

La programación y frecuencia de las consultas se hará de acuerdo a las necesidades del paciente y de la etapa de tratamiento en que se encuentre. Del total de consultas programadas mensualmente, al menos un 20% deberán corresponder a pacientes iniciales con valores de hemoglobina glucosilada superiores o iguales a 7%.

Valoración Clínica.

La valoración clínica de los paciente: tendrá un carácter interdisciplinario, de acuerdo a la Guía para la Prevención, Detección y Tratamiento de la Diabetes en Adultos, y deberá incluir la atención médica, nutricional, psicológica, odontológica, así como por trabajo social, enfermería y de activación física. Actividades a desarrollar por el médico: Además de realizar la valoración clínica y diseñar un esquema de manejo farmacológico y no farmacológico, el médico debe realizar el registro de las historias clínicas y consultas subsecuentes en el Sistema de Información del Manejo Integral de Diabetes por Etapas. Le corresponde también informar al paciente sobre su condición clínica, sus opciones terapéuticas y difundir aspectos básicos de educación en diabetes, además de realizar la referencia para valoración por el resto del equipo multidisciplinario y los médicos especialistas y las altas por mejoría o referencia a segundo nivel, después de un año de estancia en el Programa. También está en sus funciones apoyar en las sesiones de los Grupos de Ayuda Mutua, Club de diabetes, Grupos de mapas de conversación y Grupos de Autocuidado.

Actividades a desarrollar por la enfermera: Brindar consejería y asesoría en diabetes, enfatizando en la dotación de herramientas útiles para el paciente pueda incorporar a su vida de manera eficiente comportamientos que tendrán un impacto positivo en el control, por ejemplo, instrucción en automonitoreo, método de aplicación de la insulina, acciones a realizar en caso de complicaciones agudas, etc. Le corresponde también toma de signos vitales y antropometría y realizar las determinaciones de hemoglobina glucosilada con el equipo portátil del consultorio, así como el tamizaje de microalbuminuria.

Actividades a desarrollar por el nutriólogo: Realizar la evaluación nutricional (historia clínica, historia dietética, medidas antropométricas); diseño de un plan de alimentación adecuado y personalizado. Enfatizar en la educación nutricional: conteo de grasas y carbohidratos, lectura de etiquetas, utilización del sistema de equivalentes. Apoyar en las sesiones grupales, principalmente a las correspondientes a temas de nutrición.

Actividades a realizar por la trabajadora social: Convocar y coordinar sesiones grupales para promoción de la salud y empoderamiento, incluyendo los Grupos de Autocuidado. Convocar y coordinar las sesiones de mapas de conversación. De todos los anteriores deberá llevar un registro que incluya lista de participantes, tema abordado, valoración consensual y fecha. Ø
Actividades a realizar por el odontólogo: Valoración estomatológica, adiestramiento en técnicas de autoexploración e higiene. Apoyar en las sesiones grupales, principalmente en las dirigidas a cuidados orales; promover la incorporación de pacientes a los Grupos.

Actividades a realizar por el psicólogo: Valoración psicológica, promover la adjudicación de la responsabilidad del paciente en el control de su enfermedad y realizar la canalización a Grupos de apoyo o autocuidado, además de apoyar en las sesiones grupales.

Actividades a realizar por el activador físico: Valorar la aptitud física del paciente para realizar actividad física y ejercicio, tomando en cuenta las valoraciones médicas y con base en ello diseñar e implementar planes individualizados; apoyar en las sesiones grupales.

Control Metabólico: El indicador de control metabólico en los Módulos MIDE será la hemoglobina glucosilada, prueba que se realizará de manera trimestral a todos los pacientes.

De manera paralela se podrán realizar glucemias en ayuno, postprandiales, casuales o curvas de tolerancia a la glucosa.

De igual manera se realizarán otros exámenes paraclínicos para descartar o monitorizar otros elementos como colesterol, triglicéridos y microalbúmina, de acuerdo a las Guía de Prevención, Detección y Tratamiento de la Diabetes en Adultos.

Criterios de alta, baja y referencia:

- Si el paciente presenta respuesta favorable al manejo, ha alcanzado un nivel aceptable de empoderamiento y presenta un óptimo control metabólico, evidenciado por cifras sostenidas de hemoglobina glucosilada menores a 7% (al menos dos determinaciones con realizadas con 3 meses de diferencia), se dará de alta por mejoría.
- Si el paciente fallece por causas relacionadas o no relacionadas con la Diabetes, se dará de baja por defunción.
- Si el paciente abandona el tratamiento en el Módulo MIDE, dejando de asistir por 6 meses a las consultas, se dará de baja por deserción.

Si después de un año de atención en el Módulo MIDE el paciente continúa sin un control metabólico adecuado, deberá referirse a 2º Nivel.

Objetivos

Objetivo general:

Reportar la confiabilidad del equipo de neuroconducción sural a través de la correlación entre niveles de hemoglobina glucosilada y neuropatía sural en pacientes diabéticos tipo 2.

Objetivo específico:

- Reportar el grado de Neuropatía Diabética Sural.
- Evaluar la asociación que existe entre los valores de HbA1c y el grado de neuropatía periférica

Material y métodos

Se realizó un estudio de correlación, observacional utilizando como universo de trabajo la base de datos de Pacientes atendidos en el módulo MIDE de la U.M.F GAM durante su primera medición.

Las variables a considerar fueron; edad (años), sexo, velocidad de conducción nervio sural (m/s), amplitud (mV), sural medido (derecho o izquierdo), hemoglobina glucosilada HbA1C (%), grado de neuropatía reportada por el equipo (resultado de ajustar amplitud, velocidad de neuroconducción de acuerdo a peso y talla).

Desde el punto de vista de neuroconducción se reporta el grado de la siguiente forma:

- Leve: amplitud > 6 mV y velocidad de conducción <49 m/s
- Moderad: amplitud 1- 6 mV, velocidad de neuroconducción < 49 m/s
- Severa: amplitud < 1 mV

Se incluyeron los datos provenientes de la base del Módulo Integral del Paciente Diabético por Etapas (MIDE) con los siguientes criterios: pacientes mayores de 18 años, sin distingo de sexo, con resultado de hemoglobina glucosilada y neuroconducción sural. Se eliminaron los casos cuyos datos estuvieron incompletos.

El análisis estadístico incluyo:

- Análisis descriptivo para variables cualitativas (frecuencias porcentajes e intervalos de confianza), para variables cuantitativas: promedios y desviación estándar.
- Para la correlación se aplicó el análisis de correlación Pearson con una significancia de 0.05.
- Se reportó además la prevalencia.
- El análisis estratificado se realizó por grupo etario y por sexo.

Este protocolo fue aprobado pro Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

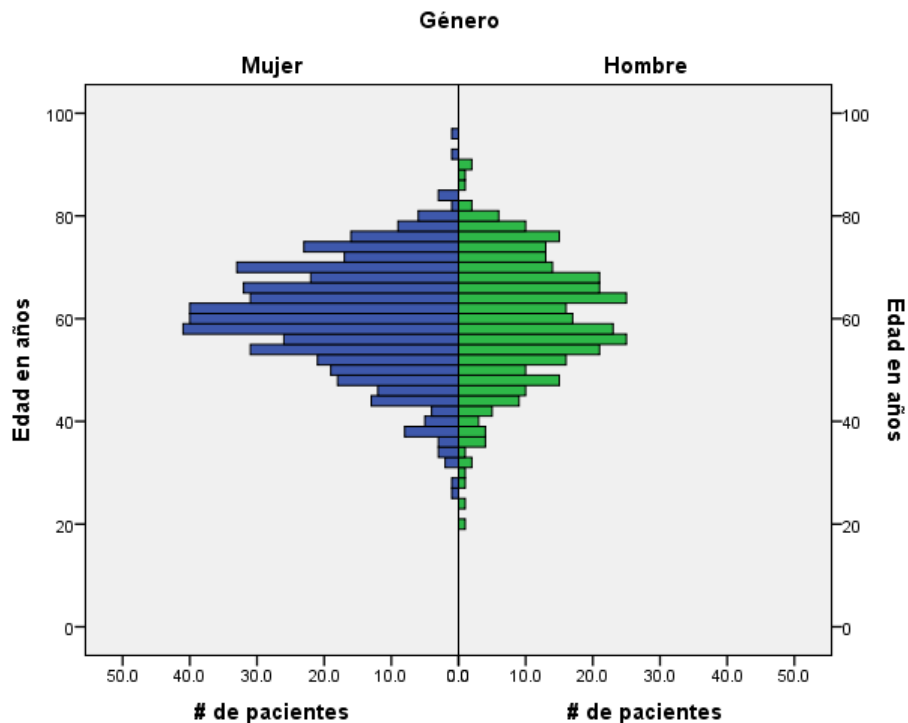
Resultados

Se identificaron en un principio 1200 resultados, pero al aplicar los criterios se obtuvieron 812 datos, las características generales se reportan en el siguiente cuadro (1):

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada

Característica	Frecuencia (n=812)
Edad (años)	59.83 ± 11.1
Sexo	
Masculino	329 (59.5%)
Femenino	483 (40.5%)
Edad de acuerdo con sexo (años)	
Masculino	59.7 ± 11.8
Femenino	59.8 ± 10.69

La pirámide población de acuerdo a sexo se distribuyó de la siguiente forma:



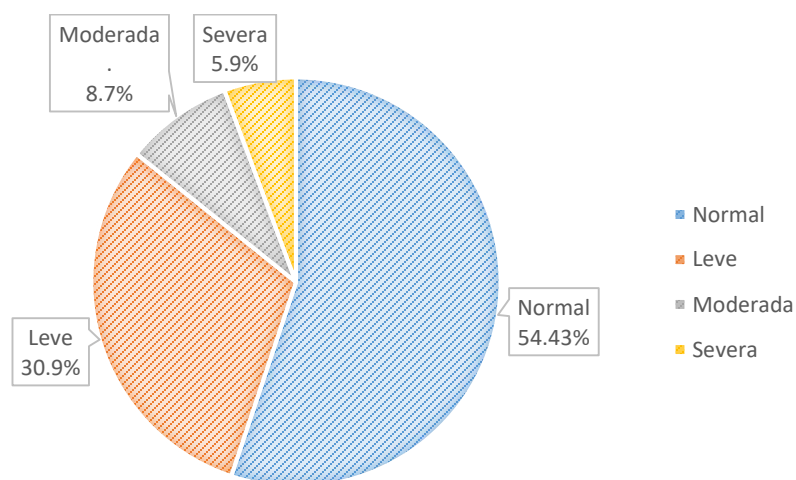
Gráfica 1. Distribución poblacional por edad y sexo

La distribución de acuerdo a grupo etario y por sexo se puede apreciar que la mayor parte de la población tiene de 65 a 94 años, con un predominio del sexo femenino como se puede apreciar en el cuadro 2.

Cuadro 2. Distribución de edad de acuerdo a grupo etario y sexo

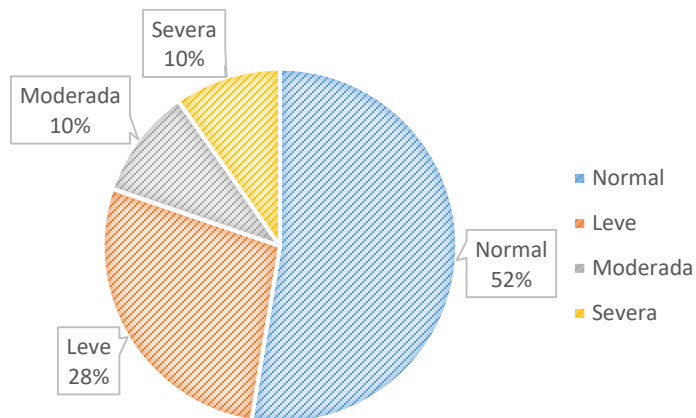
Grupo etario	Hombre	Mujer
21 – 34	7	7
35 – 49	53	76
50 – 64	150	236
65 – 79	110	154
80 – 94	9	9
≥ 95	0	1
Total	329	483

Con relación a las mediciones del nervio sural, se analizó la presentación de la neuropatía en la población total sin distinción de edad y sexo, encontrando que el 54 % tienen una conducción normal, el 31 % presenta neuropatía leve, el 9.0 % neuropatía moderada y el 6.0 % neuropatía severa (Gráfica 2).

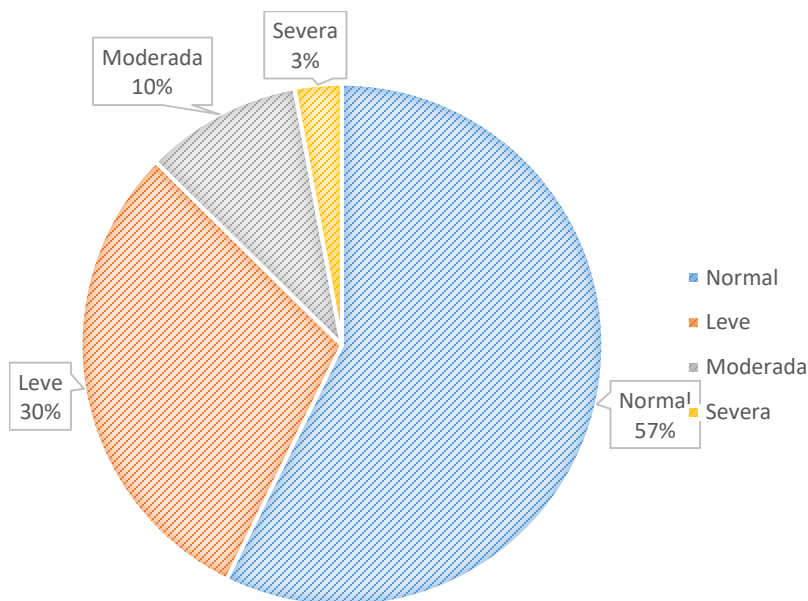


Gráfica 2. Distribución del grado de neuropatía en toda la población

Ahora bien, analizando el reporte de neuroconducción por sexo, se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron conducción normal (entre el 52 y 59% para el sexo masculino y femenino respectivamente), mientras que del 28 al 31% presentaron neuropatía leve, del 8 al 10% moderada y entre 10 y 3% severa (Grafica 3 y 4).

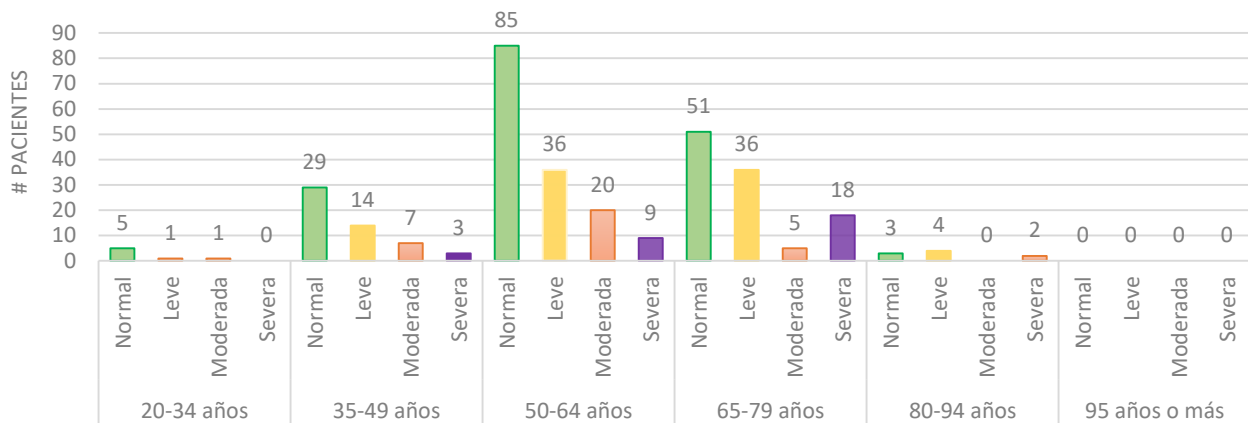


Gráfica 3. Distribución del grado de neuropatía en el sexo masculino.

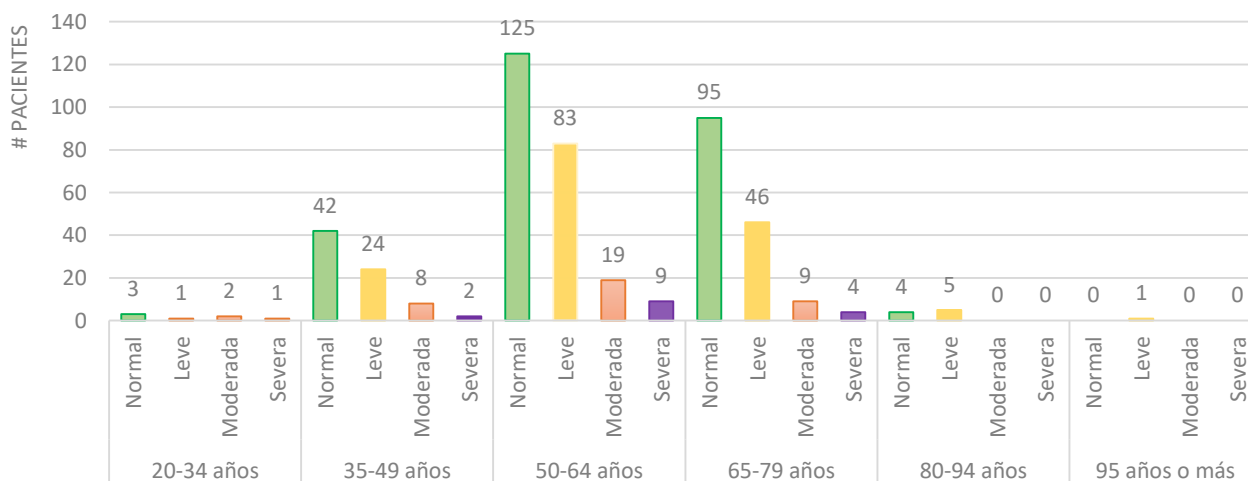


Gráfica 4. Distribución del grado de neuropatía en el sexo femenino.

La distribución por grupo etario de los reportes de neuroconducción por sexo se aprecian en la **Grafica 5 y 6** . Así mismo, se analizó la frecuencia de la neuropatía en ambos sexos por grupo etario encontrando distribución semejante de la neuropatía por grupo de edad agrupada.

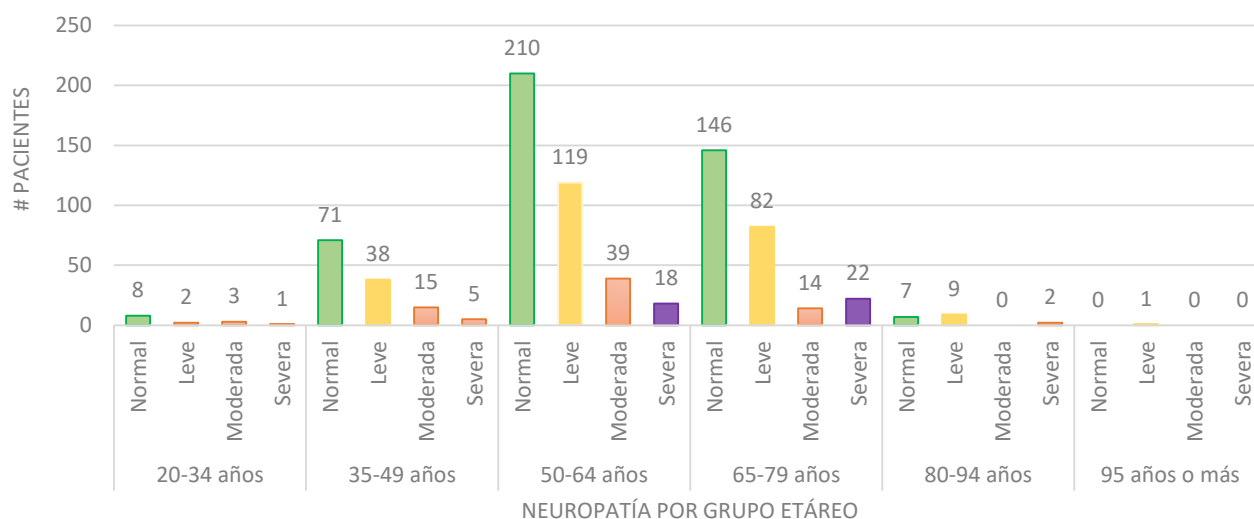


Grafica 5 Distribución de neuropatía por grupo etario en hombres.



Grafica 6 Distribución de neuropatía por grupo etario en mujeres

Encontrando como de principal edad de presentación de neuropatía leve de los 65 a 79 años de edad (Grafica 7).



Grafica 7 Grado de neuropatía por edad ambos sexos (no existen diferencias significativas entre sexo y grupo etario).

Análisis de HbA1c

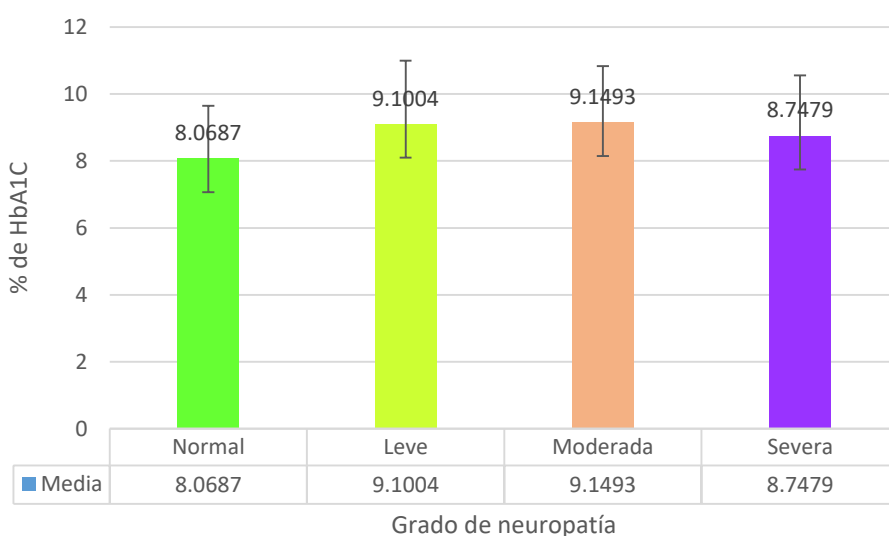
Posteriormente, se calculó la media de HbA1c poblacional resultando de 8.52 ± 1.77 , y las medidas de resumen para la variable HbA1c de acuerdo a los grupos de edad y sexo, cabe aclarar que en el grupo de 95 años y más solo hay una paciente femenina, por lo que se decidió excluir este grupo (cuadro 3).

Cuadro. 3 Comportamiento por grupo etario de hemoglobina glucosilada HbA1c (%).

Grupo etario (años)	Hombre (n= 329)	Mujer (n=483)
20-34	8.98 ± 2.43	7 ± 2.66
35 - 49	8.83 ± 1.77	8.81 ± 1.97
50 - 64	8.73 ± 1.76	8.49 ± 1.76
65 - 79	8.26 ± 1.73	8.3 ± 1.57
80 - 94	8.52 ± 2.36	8.42 ± 0.96

Se analizó si existían diferencias entre el % de HbA1c por sexo edad encontrando en el caso del sexo femenino un máximo de 14.1 y un mínimo de 5.1, mientras que en el sexo masculino fueron 13.9 y 4.6 respectivamente. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre edad y sexo de cada grupo.

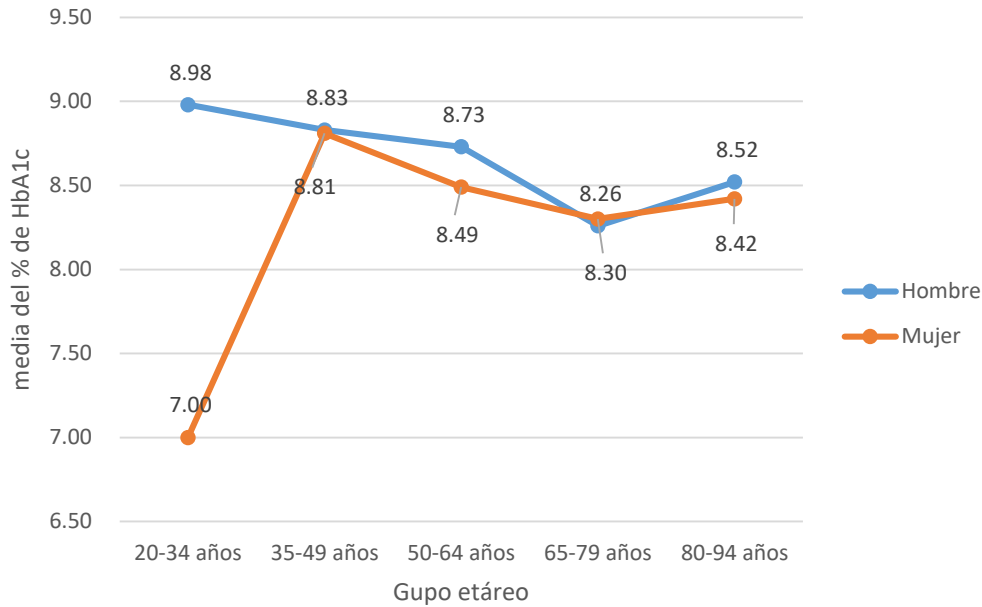
Los niveles de Hemoglobina glucosilada fueron mayores en el grupo de neuropatía moderada lo que represento una correlación de Spearman si existía relación entre edad en años y la presentación de la neuropatía encontrando un valor de rho de -0.013 ($p=0.707$)



Grfica 8 . Medias de HbA1c según el grado de presentación de neuropatía (*no existen diferencias significativas entre los grupos)

Por lo que es una correlación negativa débil, no existiendo diferencias significativas entre la edad y el tipo de neuropatía presentada.

Una vez que se identificaron que no existen diferencias significativas por sexo, y la edad de presentación de neuropatía, se buscó correlacionar el grado de neuropatía con los valores reportados en la HbA1c.



Grafica 9 . Comparación de medias de HbA1c por edad y sexo (*no existen diferencias significativas entre los grupos)

Para realizar los puntos de corte, se utilizaron las recomendaciones de la ADA, donde se considera “*En adultos no gestantes el objetivo metabólico razonable se encuentra por debajo del 7% de HbA1c (A), siendo más estricto (inferior a 6,5) en individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia y habitualmente con una DM de reciente aparición, en tratamiento con modificación de los estilos de vida o metformina y sin riesgo cardiovascular (C). Y, objetivos menos estrictos (inferior a 8%) en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, y alteraciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, comorbilidad...(B)*” [42].

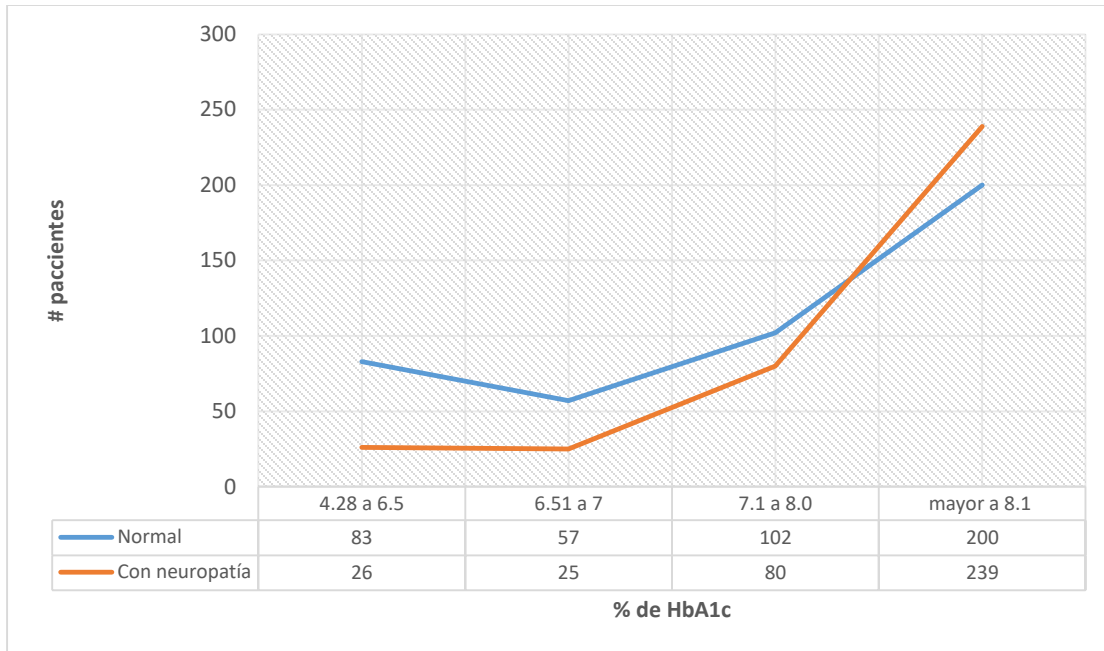
Se categorizo a los pacientes de acuerdo a niveles de HbA1c y se encontró que el 14% de los pacientes de manera estricta se mantiene en niveles de HbA1c inferiores a 6.5 según las recomendaciones estrictas de la ADA (con glucemia promedio inferior a 146.25 mg/dL), 10% de los pacientes se encuentran en las recomendaciones objetivo con límite de 7 (con glucemia promedio mayor de 146.25 a 170 mg/dL), el 22% de los pacientes según los objetivos altos de tratamiento de la ADA de 8 de HbA1c (con glucemia promedio mayor de 170 a 205 mg/dL), y el 54 % de los pacientes con descontrol con cifras mayores de 205 mg/dL (Cuadro. 4).

Posteriormente, se calcularon las frecuencias de los datos obtenidos del reporte neuroconducción con las cifras de HbA1c, encontrando que en los grupos controlados (HbA1c de 4.28 a 8%) y descontrolados (HbA1c mayor o igual a 8.1%) se encontraron pacientes con todos los diferentes tipos de neuropatía, por lo cual no se puede predecir qué grado de neuropatía pueden presentar los pacientes estimando los niveles de HbA1c (Cuadro 4).

Cuadro. 4 Reporte de neuroconducción por hemoglobina glucosilada HbA1c (%).

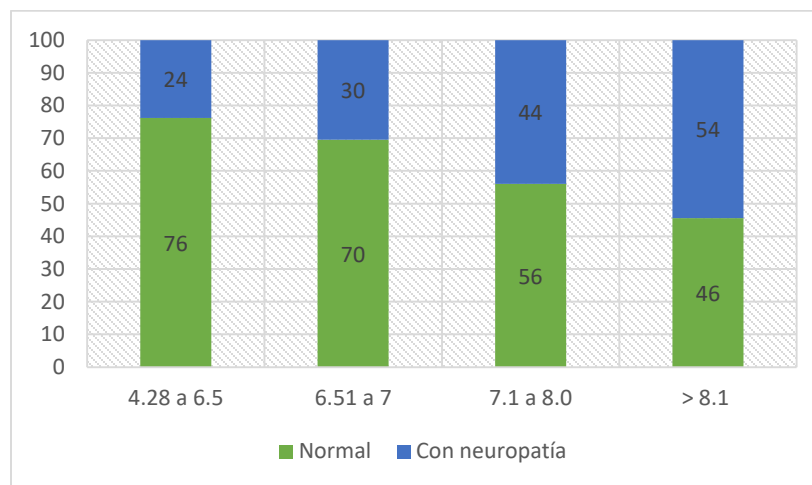
Reporte de neuroconducción	HbA1c				Total
	4.28- 6.5	6.51-7	7.1-8.0	≥8.1	
Normal	83	57	102	200	442
Leve	17	18	53	163	251
Moderada	4	3	16	48	71
Severa	5	4	11	28	48
Total	109	82	182	439	812

Por lo cual, para saber si existía correlación, entre la neuropatía y los valores de hemoglobina glicosilada se realizó la prueba estadística de Spearman, encontrando un valor de rho de 0.251 $p < 0.0001$ lo que representa una correlación escasa, por lo cual se puede afirmar que al aumentar el nivel de HbA1c se incrementa la presencia de neuropatía de manera estadísticamente significativa como se muestra en la Grafica 10, donde podemos observar que al encontrarse un incremento en los valores de HbA1c se produce un incremento en el número de pacientes que presentan diferentes grados de neuropatía, a pesar de que no puede preverse que grado de neuropatía los pacientes presentarán.



Grafica 10 . Correlación entre HbA1c con Neuropatía (*estadísticamente significativo)

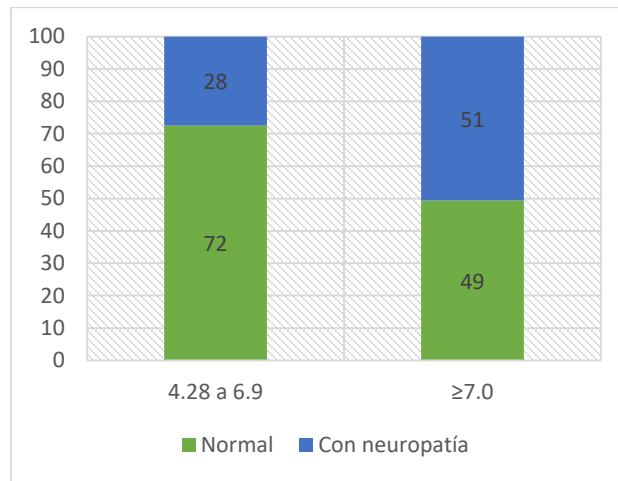
Posteriormente se observó en que cifras de % de HbA1c se encuentra la mayor cantidad de pacientes que presentan neuropatía sin importar el grado de neuropatía, encontrando que a partir de los valores de 7.1 a 8 el incremento del % de población que presenta neuropatía es cercano al 44%, y en cifras mayores a 8.1 se incrementa hasta el 54% (Grafica 11).



Grafica 11. El incremento de las cifras de HbA1c produce un incremento en la incidencia de la neuropatía

Además, se analizó dividiendo los reportes de HbA1c con la neuroconducción, dividiendo los grupos tomando 7 de Hb como punto de inflexión, por lo cual se puede observar al aumentar

Las cifras de HbA1c ≥ 7 el desarrollo de neuropatía se encuentra en más de la mitad de la población (51%) (Gráfica 12).



Gráfica 12 . Valores ≥ 7 de HbA1c produce un incremento en la incidencia de la neuropatía (existen diferencias significativas entre los grupos)

Discusión

La diabetes continúa siendo un gran reto para la salud pública en nuestro país, dado por su incremento en su prevalencia y afectando a grupos de edad cada vez más jóvenes. Más sin embargo, en el caso de nuestros pacientes el promedio de edad de la enfermedad es similar a lo reportado en nuestro país, afectando con mayor frecuencia a mujeres,. (8)

La hiperglucemia crónica es considerada como uno de los factores más importantes que subyacen a la neuropatía diabética. En el caso del paciente con DM2, en respuesta a la glicemia elevada se produce un aumento de la glucosa intracelular, incrementando las vías metabólicas oxidativas de la glucosa como la glucólisis. el exceso de glucólisis puede conducir a la sobrecarga de la cadena de transporte de electrones y la generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (EROS y ERN) [21], produciendo daño en el DNA y estrés en el retículo endoplásmico. Por otro lado, el aumento del flujo de glucosa puede aumentar la osmolaridad celular aumentando la vía del polirol, reduciendo los niveles de NADPH y conduciendo al estrés oxidativo [22], aumentando la hexosamina y formando mediadores inflamatorios [23]. Además, la hiperglucemia prolongada favorece la generación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) [24], que tiende a deteriorar la función biológica de las proteínas AGE, lo que afecta la función celular [25], iniciando cascadas de señalización inflamatorias, activando NADPH oxidasas, generando aún mayor estrés oxidativo [26]. También se desencadenan respuestas inflamatorias a largo plazo, incluida la regulación positiva de RAGE y la activación de NFκB48 [27]. Todo esto, sin considerar que existen otros cambios en el organismo del paciente diabético que favorecen la fisiopatología de la neuropatía, entre ellos encontramos la disfunción de la señal hormonal de insulina, el péptido C y la dislipidemia [16], Por lo cual, es de suma preocupación que el 79% de la población que ingresa al grupo MIDE se encuentre por encima de las recomendaciones de la ADA, presentando un estado de hiperglucemia crónica evaluado por los niveles de HbA1c que se considera como un buen predictor de las complicaciones de la diabetes a largo plazo [42].

En el caso de la neuropatía, la prevalencia fue del 45.5%, lo que representa que existe una gran parte de esta población presenta un alto riesgo de presentar amputaciones, invalidez y trombosis, que conlleva a la disminución del tiempo productivo laboral, disfunciones familiares, mala calidad de vida y muerte temprana [6]. Muy semejante a lo reportado por otros autores, en

nuestra población no existen diferencias significativas en la presentación de la neuropatía derivadas al sexo de los pacientes [6].

Con relación al grado de descontrol de la diabetes medido por niveles de hemoglobina glucosilada se presentó en el 54 % de los pacientes lo que traduce tener cifras de glucosa mayor a 205 mg/dL. Esto traduce la necesidad de mejorar los esfuerzos para llevar a un buen control a estos diabéticos, implementando nuevas opciones de acercamiento a resolver el problema, en este tenor la ayuda del módulo MIDE continúa siendo crucial ya que permitirá dar seguimiento a los casos. En los reportes de niveles de hemoglobina glucosilada y grado de neuropatía se han reportado que guardan una correlación positiva de forma directa este fenómeno fue identificado en nuestra población con una correlación de 0.251 ($p < 0.0001$) lo que representa una correlación escasa, lo anterior puede deberse a que no contamos con el tiempo de evolución de la diabetes y esto representaría un fenómeno a ajustar. (37)

Al correlacionar la edad de los pacientes y la presencia de neuropatía fue negativa sin valor estadístico significativo ($- 0.013$; $p = 0.707$). (37)

Si bien, no podemos afirmar que todos los pacientes con valores de HbA1c presentan neuropatía severa, de manera estadísticamente significativa mostramos como el incremento de los niveles de HbA1c, se asocia con un incremento de la presentación de neuropatía en diferentes grados, semejante a lo reportado por S. Colagiuri y adaptado por la ADA como criterio fundamental para la prevención de la retinopatía, los niveles de HbA1c entre de 6.5 -7 y superiores presentan un incremento en la presentación de las complicaciones microvasculares, incrementando el número de pacientes con retinopatía moderada [42].

Finalmente, el presente estudio nos permite reconocer que la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes diabéticos durante su primera muestra al ingresar al programa MIDE, por lo que es importante generar estrategias que permitan darle seguimiento y favorezcan el diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes para evitar amputaciones, invalidez y muertes prematuras, mejorando así, la calidad de atención en las unidades de medicina familiar, implementado el adiestramiento de los pacientes en el autocuidado del pie y la capacitación del médico familiar en la evaluación del pie. Es indudable que la atención oportuna permitirá evitar o retardar las complicaciones inherentes al padecimiento, disminuir los altos costos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

- Se requiere incluir la variable fecha de diagnostico de la diabetes dentro del Módulo MIDE, para poder mejorar el manejo del paciente.
- Niveles de HbA1c ≥ 7 % obliga a descartar neuropatía.
- El módulo MIDE representa un gran aliado para el manejo de los pacientes diabéticos.

Bibliografía

1. Organization, W.H. *Informe Mundial de la Diabetes. Resumen de orientación*. 2016; 1-4].
2. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S81-90.
3. Cefalu, W.T., et al., *Diabetes Care: "Taking It to the Limit One More Time"*. Diabetes Care, 2017. **40**(1): p. 3-6.
4. Aliss Samur, J.A., et al., *Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus*. Acta Med Grupo Ángeles, 2005. **4**(1): p. 13-17.
5. Pop-Busui, R., et al., *Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2017. **40**(1): p. 136-154.
6. Ibarra, R.C.T., et al., *Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención*. Rev. Med. Chile 2012. **140**: p. 1126-1131.
7. Organization, W.H., *Perfiles de los países para la diabetes*, in *Diabetes: perfiles de los países 2016*. 2016, World Health Organization: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex_es.pdf?ua=1.
8. S.A, I.A., *Diabetes mellitus: actualizaciones*, A.M.d. Cirugía, Editor. 2013, Alfil: México D.F. p. 424.
9. República, I.G.d.l., *Capítulo 20. Morbilidad Hospitalaria (Lista Mexicana)*, G.d.l. República, Editor. 2016, gob mx: www.issste.gob.mx.
10. República, I.G.d.l., *Capítulo 20.13 Causas de egresos por días de Estancia en la Ciudad de México y Estados*, G.d.l. República, Editor. 2016: www.issste.gob.mx.
11. República, I.G.d.l., *Capítulo 20.14 Causas de Egresos por días de Estancia en la Ciudad de México*, G.d.l. República, Editor. 2016: www.issste.gob.mx.
12. Afda, J.C., et al., *Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control*. Salud Pública de México 2013. **55**(Suplemento 2): p. S137-142.
13. Mariana, B.L., *Carga Económica de la Diabetes Mellitus en México, 2013*, F.M.p.l.S.A. C., Editor. 2015, Fundación Mexicana para la Salud A. C.: México. p. 58-61.
14. Deshpande, A.D., M. Harris-Hayes, and M. Schootman, *Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications*. Phys Ther, 2008. **88**(11): p. 1254-64.
15. Salud, O.M.d.l., *Informe Mundial sobre la Diabetes*. 2016, Organización Mundial de la Salud: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254649/1/9789243565255-spa.pdf>.
16. Callaghan, B.C., et al., *Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments*. Lancet Neurol, 2012. **11**(6): p. 521-34.
17. Vincent, A.M., et al., *Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2009. **14**(4): p. 257-67.
18. Toth, C., et al., *Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin*. Neuroscience, 2006. **139**(2): p. 429-49.
19. Kim, B. and E.L. Feldman, *Insulin resistance in the nervous system*. Trends Endocrinol Metab, 2012. **23**(3): p. 133-41.
20. Sima, A.A., W. Zhang, and G. Grunberger, *Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide*. Exp Diabetes Res, 2004. **5**(1): p. 65-77.
21. Vincent, A.M., et al., *Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Endocr Rev, 2004. **25**(4): p. 612-28.
22. Obrosova, I.G., *Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications*. Antioxid Redox Signal, 2005. **7**(11-12): p. 1543-52.
23. Vincent AM, C.B., Smith AL, Feldman EL., *Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets*. Nat Rev Neurol, 2011. **7**(10): p. 573-83.
24. Sugimoto, K., M. Yasujima, and S. Yagihashi, *Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy*. Curr Pharm Des, 2008. **14**(10): p. 953-61.
25. Duran-Jimenez, B., et al., *Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes*. Diabetes, 2009. **58**(12): p. 2893-903.
26. Vincent, A.M., et al., *Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress*. Endocrinology, 2007. **148**(2): p. 548-58.

27. Bierhaus, A. and P.P. Nawroth, *Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications*. Diabetologia, 2009. **52**(11): p. 2251-63.
28. McCall, K.D., et al., *Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages*. J Endocrinol, 2010. **207**(3): p. 343-53.
29. Nowicki, M., et al., *Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)-induced cell death in dorsal root ganglion cell cultures depends not on the lectin-like oxLDL receptor-1 but on the toll-like receptor-4*. J Neurosci Res, 2010. **88**(2): p. 403-12.
30. Nowicki, M., et al., *Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) induces cell death in neuroblastoma and survival autophagy in schwannoma cells*. Exp Mol Pathol, 2010. **89**(3): p. 276-83.
31. Jang, E.R. and C.S. Lee, *7-ketocholesterol induces apoptosis in differentiated PC12 cells via reactive oxygen species-dependent activation of NF-kappaB and Akt pathways*. Neurochem Int, 2011. **58**(1): p. 52-9.
32. Bansal, V., J. Kalita, and U.K. Misra, *Diabetic neuropathy*. Postgrad Med J, 2006. **82**(964): p. 95-100.
33. F., M.-C., P.F. C.M., and Z.C. R., *Neuropatía diabética*. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González, 2002. **5**(1 y 2): p. 7-23.
34. Rosario, I.G., et al., *Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus*. Diabetes Práctica, 2014. **05**(Sup Ext 2): p. 1-24.
35. E., N.J.L.V.A., *Nervio sural: estudio anatómico y consideraciones clínicas*. 2009. **40**(3): p. 252-9.
36. Luis, N.J., V.A. Enrique, and A.J. Armando, *Nervio sural: estudio anatómico y consideraciones clínicas*. Colombia Médica, 2009. **40 No.3**(Julio - Septiembre): p. 252-8.
37. Lee, J.A., et al., *Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86515.
38. Perkins, B.A., et al., *Multi-site testing with a point-of-care nerve conduction device can be used in an algorithm to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy*. Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 522-4.
39. Brown, J.J., et al., *A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes*. J Diabetes Res, 2017. **2017**: p. 1467213.
40. Bookchin, R.M. and P.M. Gallop, *Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal beta chain blocking group*. Biochem Biophys Res Commun, 1968. **32**(1): p. 86-93.
41. Rahbar, S., O. Blumenfeld, and H.M. Ranney, *Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus*. Biochem Biophys Res Commun, 1969. **36**(5): p. 838-43.
42. Kilpatrick, E.S., Z.T. Bloomgarden, and P.Z. Zimmet, *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee*. Diabetes Care, 2009. **32**(12): p. e159; author reply e160.
43. ISSSTE, *Programa de Manejo Integral de Diabetes por Etapas*. 2014, <https://www.gob.mx/issste>.