



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

**NEUROPATÍA DIABÉTICA VALORADA POR THE MICHIGAN
NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT Y SUS FACTORES DE
RIESGO EN PACIENTES CON DIABETES DEL CENTRO DE SALUD
CHIMBACALLE EN EL PERIODO AGOSTO-SEPTIEMBRE DEL 2017**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**MARÍA ALEJANDRA CORDERO ÁLVAREZ
JULIA TEREZA MONTERO ESCANTA**

Director: DR. FRANCISCO BARRERA

Quito, 2017

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y la Virgen, por permitirme culminar con éxito mi carrera universitaria, por guiarme en este camino y ser mi fortaleza para sobrellevar cualquier dificultad.

A mis padres, por enseñarme mediante su ejemplo que con esfuerzo, trabajo y constancia se pueden cumplir todas las metas. Por brindarme su ayuda, su comprensión y sobre todo su amor de manera incondicional. Gracias a esto me he convertido en la persona que soy hoy en día.

A mi hermana, por prestarme su ayuda y aconsejarme cuando lo necesitara, por ser una amiga que me ha acompañado a lo largo de la carrera.

A toda mi familia y amigos, en especial a Julia por compartir conmigo esta experiencia, por apoyarme e impulsarme a cumplir mis objetivos.

Al Dr. Francisco Barrera por su valiosa guía y consejo en el desarrollo de este trabajo.

Alejandra

AGRADECIMIENTO

A mis padres, por brindarme todo su amor, su apoyo incondicional y ser el pilar fundamental de mi vida.

A mi hermano Diego, por enseñarme a apreciar los pequeños detalles de la vida y alentarme a vivir nuevas aventuras.

A Diana, mi hermana, por siempre sacarme una sonrisa con sus locuras y permitirme conocer al ser más bonito, mi sobrina Amelia.

A Alejandra, mi amiga, quien con su trabajo y dedicación hizo posible concluir este proyecto, cumpliendo la promesa hecha hace 6 años, graduarnos juntas.

Al Dr. Francisco Barrera por permitirnos trabajar a su lado y ser una guía en este largo camino.

Julia

RESPONSABILIDAD

Los criterios vertidos en este trabajo son de exclusiva responsabilidad de las autoras.

MARÍA ALEJANDRA CORDERO ALVAREZ

CI: 1718554197

JULIA TEREZA MONTERO ESCANTA

CI: 1718554619

RESUMEN

Título: Neuropatía diabética valorada por The Michigan Neuropathy Screening Instrument y sus factores de riesgo en pacientes con diabetes del centro de salud Chimbacalle en el periodo agosto-septiembre del 2017.

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la relación del control metabólico en la aparición de neuropatía periférica diabética en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el centro de salud de Chimbacalle del Ministerio de Salud Pública.

Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico analítico transversal que incluyó una muestra de 310 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 que pertenecen a la clínica de diabetes del centro de salud de Chimbacalle del Ministerio de Salud Pública que cumplieron los criterios de inclusión. Se utilizó para la recolección de información el Michigan Neuropathy Screening Instrument. Para el análisis se utilizó el programa SPSS v.23 y un nivel de significancia del 95% (alfa =0,05).

Resultados: Del total de pacientes el 81,6% fueron de sexo femenino, con una edad promedio de $64,7 \pm 10,8$ años, un tiempo de enfermedad con una media de $11,3 \pm 7,2$ años y en relación con el control metabólico una hemoglobina glicosilada de $7,69 \pm 1,39\%$. La prevalencia de neuropatía diabética según el MNSI fue del 40,6% en contraste con el monofilamento que presentó un 11,6%. La edad, el tiempo de enfermedad y la función renal mostraron asociación con la presencia de neuropatía diabética con una $p < 0,05$ tanto para la percepción vibratoria como para el reflejo aquileo. No se encontró relación entre el perfil lipídico y la HbA1c y dicha patología.

Conclusión: La mayor exposición a un estado hiperglicémico es determinante para la presentación de neuropatía diabética, por lo cual un tamizaje a través de los diferentes métodos diagnósticos de fácil reproductibilidad y un adecuado control metabólico en atención primaria de salud es fundamental para evitar complicaciones.

ABSTRACT

Title: Diabetic neuropathy assessed by The Michigan Neuropathy Screening Instrument and its risk factors in patients with diabetes at the Chimbacalle health center in the August-September 2017 period.

Aims: The aim of this study is to determine the relationship of metabolic control in the appearance of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes treated in the Chimbacalle health center of the Ministry of Public Health.

Methods: A transversal analytical epidemiological study was carried out that included a sample of 310 patients diagnosed with diabetes mellitus type 2 that belong to the diabetes clinic of the Chimbacalle health center of the Ministry of Public Health that met the inclusion criteria. The Michigan Neuropathy Screening Instrument was used for data collection. For the analysis we used the SPSS v.23 program and a significance level of 95% ($\alpha=0,05$).

Results: Of the total number of patients 81,6% were female, with an average age of $64,7\pm 10,8$ years, a time of illness with a mean of $11,3\pm 7,2$ years and in relation with the metabolic control a glycosylated hemoglobin of $7,69 \pm 1,39\%$. The prevalence of diabetic neuropathy according to the MNSI was 40,6% in contrast to the monofilament that presented 11,6%. Age, time of illness and renal function were associated with the presence of diabetic neuropathy with $p<0,05$ both for vibratory perception and for the achilles reflex. No relationship was found between the lipid profile and HbA1c and said pathology.

Conclusion: The greater exposure to a hyperglycemic state is determinant for the presentation of diabetic neuropathy, for which a screening through the different diagnostic methods of easy reproducibility and an adequate metabolic control in primary health care is fundamental to avoid complications.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	V
CAPÍTULO I.....	15
1. INTRODUCCIÓN	15
CAPÍTULO II	16
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1. <i>Definición</i>	16
2.2. <i>Factores de riesgo</i>	16
2.3. <i>Clasificación</i>	17
2.4. <i>Criterios diagnósticos</i>	17
2.5. <i>Objetivos de tratamiento</i>	18
2.6. <i>Epidemiología</i>	20
2.7. <i>Complicaciones crónicas</i>	23
2.7.1. <i>Complicaciones macrovasculares</i>	23
2.7.2. <i>Complicaciones microvasculares</i>	24
Retinopatía.....	24
Nefropatía	24
Neuropatía	25
2.8. <i>Neuropatía diabética</i>	25
2.9. <i>Definición</i>	26
2.10. <i>Epidemiología</i>	26
2.11. <i>Factores de riesgo</i>	27
2.11.1. <i>Duración de la diabetes</i>	27
2.11.2. <i>Hiperglicemia</i>	28
2.11.3. <i>Prediabetes</i>	28
2.11.4. <i>Edad</i>	29
2.11.5. <i>Estatura</i>	29
2.11.6. <i>Hipertensión arterial</i>	29
2.11.7. <i>Dislipidemia</i>	30
2.11.8. <i>Fumar</i>	30
2.11.9. <i>Obesidad</i>	31
2.11.10. <i>Resistencia a la insulina</i>	31
2.11.11. <i>Consumo de alcohol</i>	31
2.11.12. <i>Activación de plaquetas</i>	32
2.11.13. <i>Deficiencia de vitamina D</i>	32
2.11.14. <i>Factores genéticos</i>	32
2.11.15. <i>Inflamación subclínica</i>	33

2.12.	<i>Clasificación</i>	33
2.13.	<i>Patogenia</i>	34
2.13.1.	Acumulación de productos de glicosilación avanzada.....	35
2.13.2.	Vía del sorbitol	36
2.13.3.	Vía de las hexosaminas	37
2.13.4.	Activación de la proteína quinasa c.....	37
2.13.5.	Poli (adp-ribosa) polimerasa	38
2.13.6.	Estrés oxidativo	38
2.14.	<i>Manifestaciones clínicas</i>	39
2.15.	<i>Métodos diagnósticos</i>	41
2.16.	<i>Monofilamento</i>	42
2.17.	<i>Test de Michigan</i>	43

FUENTE: VALIDATION OF MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT FOR DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY (MOGHTADERI ET AL., 2006).	46
2.18. <i>Tratamiento</i>	47

CAPÍTULO III..... 49

3. METODOLOGÍA	49
3.11. <i>Hipótesis</i>	49
3.12. <i>Objetivo general</i>	49
3.13. <i>Objetivos específicos</i>	49
3.14. <i>Tipo de estudio</i>	50
3.15. <i>Lugar</i>	50
3.16. <i>Muestra</i>	50
3.17. <i>Criterios de inclusión</i>	50
3.18. <i>Criterios de exclusión</i>	51
3.19. <i>Definición clínica</i>	51
3.20. <i>Monofilamento</i>	53
3.11. <i>Instrumento de investigación</i>	55
3.12. <i>Plan de análisis de datos</i>	55
3.13. <i>Aspectos bioéticos</i>	56

CAPÍTULO IV 57

4. RESULTADOS.....	57
4.1. <i>Características sociodemográficas</i>	57
4.2. <i>Control metabólico</i>	58
4.3. <i>Resultados del cuestionario del MNSI</i>	59
4.4. <i>Prevalencia de neuropatía diabética</i>	60
4.5. <i>Asociación de variables del control metabólico y sociodemográficas y con la neuropatía diabética</i>	61
4.5.1. <i>Perfil lipídico</i>	61
4.5.2. <i>Función renal</i>	62
4.5.3. <i>Hemoglobina glicosilada</i>	63

4.5.4.	Glicemia capilar	64
4.5.5.	Edad y tiempo de enfermedad	65
4.5.6.	Peso, talla e IMC	67
4.5.7.	Concordancia entre los diferentes métodos diagnósticos y el monofilamento	68
CAPÍTULO V	69
5.	DISCUSIÓN	69
5.1.	<i>Limitaciones</i>	76
CAPÍTULO VI	77
6.	CONCLUSIONES	77
6.1.	<i>Recomendaciones</i>	79
BIBLIOGRAFÍA	80

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años).	21
Figura 2. Prevalencia de Neuropatía diabética con las diferentes herramientas de evaluación	60
Figura 3. Presencia de neuropatía de acuerdo con el tiempo de enfermedad.	66

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de diabetes.....	17
Tabla 2. Criterios diagnósticos.....	17
Tabla 3. Criterios de prediabetes.....	18
Tabla 4. Objetivos de tratamiento en adultos mayores	19
Tabla 5. Clasificación de neuropatía diabética.....	33
Tabla 6. Preguntas y puntaje del cuestionario del MNSI.....	44
Tabla 7. Examen físico del MNS	46
Tabla 8. Fórmula CKD-EPI	52
Tabla 9. Grados de filtración glomerular	53
Tabla 10. Operacionalización de variables	54
Tabla 11. Características sociodemográficas de la población I	57
Tabla 12. Características sociodemográficas de la población II.....	57
Tabla 13. Control metabólico.....	58
Tabla 14. Resultados cuestionario MNSI.....	59
Tabla 15. Resultados MNSI	60
Tabla 16. Relación entre perfil lipídico y presencia de neuropatía diabética de acuerdo a los diferentes métodos diagnósticos	61
Tabla 17. Relación entre la función renal y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos	62
Tabla 18. Relación entre la hemoglobina glicosilada y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos	63
Tabla 19. Relación entre la hemoglobina glicosilada	64
Tabla 20. Relación entre la glicemia capilar y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos	65
Tabla 21. Relación entre la edad y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos.....	65
Tabla 22. Relación entre el tiempo de enfermedad y la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos	66
Tabla 23. Relación entre la talla y el peso con la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos	67
Tabla 24. Relación entre el IMC y la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos.....	67
Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnóstico de neuropatía diabética utilizados.....	68

GLOSARIO

DM: Diabetes Mellitus

IMC: Índice de masa corporal

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

TGA: Tolerancia a la glucosa alterada

GAA: Glucosa en ayunas alterada

c-LDL: Lipoproteína de baja densidad

c-HDL: Lipoproteína de alta densidad

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles

OMS: Organización Mundial de la Salud

RD: Retinopatía diabética

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

IRC: Insuficiencia renal crónica

ND: Neuropatía diabética

DSPN: Polineuropatía simétrica distal

CAN: Neuropatía cardíaca autonómica

NGT: Tolerancia normal a la glucosa

KORA: Investigación Cooperativa en la Región de Augsburg

CRP: Proteína C reactiva

IL-6: Interleucina 6

PGA: Productos de glucosilación avanzada

AR: Aldosa reductasa

SDH: Sorbitol deshidrogenasa

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido reducido

GFAT: Fructosa-6-fosfato amidotransferasa

TGF: Factor de crecimiento transformante

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1

DAG: Diacilglicerol

PKC: Proteína cinasa C

ERO: Especies reactivas de oxígeno

ON: Óxido nítrico

PARP: Poli (ADP-ribosa) polimerasa

ESC: Exámenes sensoriales cuantitativos

MNSI: Instrumento de detección de neuropatía de Michigan

MF:monofilamento

ADA: Asociación Americana de Diabetes

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

CAPÍTULO I

1. Introducción

La diabetes mellitus se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad en el mundo disminuyendo la productividad y el desarrollo humano. En el Ecuador la prevalencia de diabetes en la población general de 10 a 59 años es de 2,7 %, destacando un incremento hasta el 12,3 % para mayores de 60 años y un 15,2 % en el grupo de 60 a 64 años, reportando tasas más elevadas en las provincias de la costa y la zona insular con una incidencia mayor en mujeres (Herrera Ricaurte, Mora E, & Solís Sánchez, 2017).

La neuropatía diabética periférica es considerada la principal complicación de la diabetes, siendo su instauración insidiosa iniciando en miembros inferiores con síntomas que varían de intensidad, presentándose en ocasiones asintomática por lo cual existe un infradiagnóstico (Muntean, Cătălin, Tudorică, & Moța, 2016).

El instrumento de detección de neuropatía de Michigan validado como una herramienta de diagnóstico de neuropatía diabética periférica, consta de un cuestionario de 15 preguntas y un examen físico el mismo que abarca inspección y percepción de la sensibilidad por distintos métodos (reflejo aquileo y percepción vibratoria), con una alta sensibilidad y especificidad según las diferentes bibliografías (Manuscript, 2013) (Ibarra C., Rocha J., 2012) (Xiong et al., 2015).

Al ser este un instrumento de fácil acceso y aplicación a nivel de atención primaria de salud se ha decidido su implementación para la identificación clínica de los primeros síntomas de neuropatía, para posteriormente sugerir medidas preventivas que permitan evitar complicaciones neurovasculares a futuro.

CAPÍTULO II

2. Marco teórico

2.1. Definición

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la presencia de hiperglicemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina, resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales (Longo et al., 2012).

2.2. Factores de riesgo

- Edad ≥ 45 años.
- Sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²), con un riesgo significativamente mayor para individuos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²).
- Diabetes mellitus en un familiar de primer grado.
- Estilo de vida sedentario.
- Grupo étnico de alto riesgo (afroamericanos, hispanos, nativos americanos, asiáticos americanos e isleños del Pacífico).
- Historia de diabetes mellitus gestacional.
- Hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg).
- Dislipidemia (concentración sérica de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ≤ 35 mg/dl (0,9 mmol/L) y/o concentración sérica de triglicéridos ≥ 250 mg/dl (2,8 mmol/L)).
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 5,7\%$, tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glucosa alteradas en ayunas (GAA).

- Síndrome de ovario poliquístico.
- Antecedentes de enfermedad vascular (McCulloch & Hayward, 2017).

2.3. Clasificación

Tabla 1. Clasificación de diabetes

<i>Tipo</i>	<i>Característica</i>
Diabetes tipo 1	Destrucción autoinmunitaria de células B, que suele conducir a una deficiencia de insulina.
Diabetes tipo 2	Pérdida progresiva de la secreción de insulina de células B, sobreañadida una resistencia a la insulina.
Diabetes gestacional	Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo, sin diagnóstico previo a la gestación.
Otros tipos específicos	Síndromes monogénicos, diabetes de madurez de los jóvenes "MODY", enfermedades del páncreas exócrino y la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas.

Fuente: Asociación Americana de Diabetes 2017(ADA, 2017).´

2.4. Criterios diagnósticos

Tabla 2. Criterios diagnósticos

Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Ausencia de ingesta calórica al menos de 8 horas.	O
Glicemia 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) (con 75 gr de glucosa).	O
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (El laboratorio que la práctica requiere estar certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y por el ensayo de referencia de "Diabetes Control and	

Complications Trial" (DCCT), para que se cumpla plenamente dicho criterio diagnóstico).

O

Glicemia tomada aleatoriamente ≥ 200 mg/dl con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica.

*Para considerarse el diagnóstico de diabetes debe tener al menos 1 de los criterios antes mencionados.

Fuente: Asociación Americana de Diabetes 2017 (ADA, 2017).

Tabla 3. Criterios de prediabetes

Glicemia alterada en ayunas entre 100 (5,6 mmol/L) a 125 mg/dl (6,9 mmol/L).
O
Glicemia 2 horas pos-carga de glucosa con 75 mg con valores de 140 (7,8mmol/L) a 199 mg/dl (11,0 mmol/L).
O
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) 5,7% a 6,4% (39-47 mmol/L).

Fuente: Asociación Americana de Diabetes 2017 (ADA, 2017).

2.5. Objetivos de tratamiento

- HbA1c (%) <7%
 - <6,5% para individuos con larga esperanza de vida, sin hipoglicemia significativa, diabetes de corta duración, tratamiento basado en cambios de estilo de vida o metformina y ninguna enfermedad cardiovascular de importancia (ADA, 2017).
 - <8% puede ser apropiado en pacientes con esperanza de vida limitada, hipoglicemia grave, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas, comorbilidades extensas o diabetes de larga duración con control inadecuado (ADA, 2017).
- Glicemia preprandial (mg/dl) 80-130.

- Glicemia posprandial (mg/dl) <180.
- Tensión arterial (mmHg) <130/80.
- Colesterol Total (mg/dl) <200.
- Colesterol de baja densidad (c-LDL) (mg/dl) <100.
- Colesterol de alta densidad (c-HDL) (mg/dl) >40 hombres/ >50 mujeres.
- Triglicéridos (mg/dl) <150.
- Suspensión del tabaco.
- Glicemia en paciente hospitalizado <140 (ADA, 2017).

Tabla 4. Objetivos de tratamiento en adultos mayores

<i>Estado de salud</i>	<i>HbA1c</i>	<i>Glucosa preprandial</i>	<i>Glucosa a la hora de dormir</i>	<i>Tensión arterial</i>
Saludable (coexistencia de enfermedades crónicas, estado cognitivo y funcional conservado).	< 7,5%	90-130	90-150	<140/90
Salud compleja (presencia de múltiples enfermedades crónicas o 2+ en alteraciones para actividades de la vida diaria o trastorno leve a moderado del estado cognitivo).	<8%	90-150	100-180	<140/90
Estado de salud muy comprometido (estado terminal de enfermedades crónicas o 2+ en dependencia para actividades de la vida diaria o trastorno moderado a severo del estado cognitivo).	<8,5%	100-180	110-200	<150/90

Fuente: Asociación Americana de Diabetes 2017 (ADA, 2017).

2.6. Epidemiología

Las enfermedades crónicas no trasmisibles (ECNT) debido a su larga duración y progresividad son un problema de salud pública, pese a ser patologías evitables si se trabaja en promoción de salud y prevención dirigida. Entre las principales se encuentran la hipertensión arterial, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas (Herrera Ricaurte et al., 2017).

A nivel mundial se estima que del total de las defunciones el 68 % se debieron a enfermedades no transmisibles, es por eso que la diabetes es considerada una emergencia de salud de este siglo, ocupando el tercer lugar en factores de riesgo para mortalidad temprana después de la hipertensión y el consumo de tabaco. (Herrera Ricaurte et al., 2017) (International Diabetes Federation, 2013).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el 2015 se reportaron 415 millones de adultos entre los 20 y 79 años con diabetes a nivel mundial, incluyendo el 46,5% que aún no han sido diagnosticados (uno de cada dos adultos). Además los individuos con tolerancia alterada a la glucosa (318 millones) presentan un alto riesgo de desarrollar diabetes a futuro. Es decir, que uno de cada quince adultos tiene TGA y uno de cada siete nacimientos se ve afectado por la diabetes gestacional. De esta manera se prevé que para el año 2040 existirán 642 millones de personas con esta patología a nivel mundial. En la región del Sur y Centroamérica, se estimó que 29,6 millones de personas, es decir el 9,4% de la población adulta tiene diabetes (International Diabetes Federation, 2013).



Figura 1. Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años). Fuente: (International Diabetes Federation, 2013).

El mismo reporte indica que en el año 2015 la prevalencia a nivel mundial fue de 215,2 millones en hombres y 199,5 millones en mujeres. Se estima que de las personas con diabetes un 87 al 91% tienen diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), del 7 al 12% tienen diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y del 1 al 3% otros tipos de diabetes (International Diabetes Federation, 2013).

Numerosos factores, además de las complicaciones médicas directamente relacionadas, contribuyen al impacto de la diabetes en la calidad de vida y la economía. La diabetes está asociada con una alta prevalencia de depresión y afecta negativamente el empleo, el ausentismo y la productividad del trabajo (McCulloch, 2017).

La diabetes supone un coste económico sustancial para los países y sus sistemas de salud, los cuales destinan entre un 5 y un 20% del presupuesto total sanitario. Lo que se explica por un mayor uso de los servicios de salud, pérdida de productividad y el apoyo para superar las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. En el 2015 a nivel mundial se gastó un aproximado de 1 622 a 2 886 dólares por persona diabética en tratar y controlar esta enfermedad (International Diabetes Federation, 2013).

En relación con la mortalidad por diabetes en el mundo no existe una diferencia significativa entre ambos sexos, sin embargo, la distribución de esas muertes se ve afectada de acuerdo con la ubicación geográfica. En las regiones de Norte América, el Caribe y el Pacífico Occidental la DM es responsable de una mayor proporción de muertes en hombres que en mujeres. En África, Europa, Oriente Medio, Sureste Asiático, Sur y Centroamérica la muerte por esta enfermedad incide mayormente sobre las mujeres, lo que puede explicarse debido a que los hombres presentan mayor mortalidad por otras causas (International Diabetes Federation, 2013).

Según la Federación Internacional de Diabetes en el Ecuador la prevalencia de la enfermedad en adultos entre 20 a 79 años es del 8,5 %, en individuos de 10 a 59 años es de 2,7% y para el grupo de 30 a 59 años es del 4,1%. La descripción de prevalencia por decenios establece que el quinto decenio de vida representa el 10.3% y para la población adolescente (10 a 19 años) el 0,2% (Herrera Ricaurte et al., 2017) (Freire, Ramirez, Belmont, & et al., 2014).

En el Ecuador según el Instituto Nacional de Estadística y Censos en el año 2014 se estableció a la diabetes mellitus como la segunda causa de mortalidad general, siendo

en las mujeres la principal causa de defunción y la tercera en la población masculina (Herrera Ricaurte et al., 2017).

El grupo étnico con mayor prevalencia y representado por un 3,1% es el afroecuatoriano, seguido con un 2,9% por la etnia mestiza, blanca u otra y en menor proporción la etnia indígena con 0,9% (Freire et al., 2014).

2.7. Complicaciones crónicas

La manifestación de las enfermedades micro y macrovasculares están dadas por la presencia de una hiperglicemia mantenida crónicamente que conduce a la modificación del endotelio, disfunción del músculo liso vascular, alteración de la coagulación y metabolismo de los lípidos ineficiente. Si a esto se le agregan otros factores de riesgo cardiovasculares dan como resultado la aceleración de la evolución natural de estas patologías (Araya & Galleguillos, 2009).

2.7.1. *Complicaciones macrovasculares*

La relación entre glucemia y eventos macrovasculares es menos significativa que para la enfermedad microvascular. El tabaquismo, la presión arterial elevada, la proteinuria y el incremento en la concentración de colesterol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de aterosclerosis, siendo esta la primera causa de mortalidad en los diabéticos (Donnelly, Emslie-Smith, Gardner, & Morris, 2000).

Entre las principales complicaciones macrovasculares se encuentran: cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares agudos y arteriopatía periférica (Longo et al., 2012).

2.7.2. Complicaciones microvasculares

Existe una relación constante entre el control glucémico y la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares, las cuales incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía (periférica y autonómica) (Laffel & Svoren, 2017).

Retinopatía

La retinopatía diabética (RD) es una de las causas más importantes de pérdida visual en todo el mundo y es la principal responsable de alteración de la visión en pacientes entre 25 y 74 años de edad. La pérdida visual por RD puede ser secundaria a edema macular, hemorragia de nuevos vasos, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular (Fraser & D'Amico, 2017). Su prevalencia se encuentra en alrededor del 15 al 50% de pacientes afectados de DM. Después de 20 años de diagnóstico prácticamente el 100% de los pacientes con DMT1 y el 60% de los pacientes con DMT2 presentan algún grado de RD (Cerdà Esteve, Fernández, Goday, & Cano, 2007). La necesidad de un screening periódico está justificado en que fases avanzadas de RD pueden cursar de manera silente siendo tarde para un tratamiento oportuno cuando las primeras manifestaciones clínicas son evidenciadas (Perales Céspedes & Martín Almendra, 2005).

La RD se divide en dos formas principales: no proliferante y proliferativa, llamada así por la ausencia o presencia de nuevos vasos sanguíneos anormales que emanan de la retina (Fraser & D'Amico, 2017).

Nefropatía

La nefropatía diabética tiene un gran impacto sobre la población mundial, ya que es la primera causa de insuficiencia renal crónica (IRC), con una incidencia del 20% y una

prevalencia entre el 20 y 50%. Más del 80% de los diabéticos en programa de diálisis tienen DMT2 (Louhibi Rubio, Silva Fernández, & Huguet Moreno, 2012) (Cerdà Esteve et al., 2007).

La prevalencia de enfermedad renal progresiva ha sido generalmente menor en la DMT2 que en la DMT1, esto en función de la aparición más tardía y menor exposición en el tipo 2 que en la diabetes tipo 1 (Bakris, 2017).

La enfermedad renal diabética se define por cambios funcionales y estructurales característicos, siendo los últimos expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular, lesión podocitaria y esclerosis glomerular. Dentro de las principales manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética se encuentran la albuminuria, hematuria (menos frecuentemente) y en muchos pacientes la enfermedad renal crónica progresiva (Bakris, 2017).

Neuropatía

La neuropatía asociada a la diabetes es un trastorno progresivo que afecta tanto el sistema nervioso autónomo (frecuencia cardíaca, control de la presión arterial postural, adaptación pupilar a la oscuridad y umbral vibratorio) y nervioso periférico (conducción nerviosa y percepción sensorial) (Laffel & Svoren, 2017).

2.8. Neuropatía diabética

Las alteraciones del nervio periférico causadas por la diabetes mellitus como una anomalía secundaria se han identificado desde hace más de un siglo, aunque los síntomas ya se conocían desde hace mucho tiempo antes. Los informes que se daban a conocer sobre la neuropatía diabética (ND) eran fundamentalmente de trabajo

patológico realizado sobre tejido de necropsias o extremidades amputadas, en las cuales se establecía la presencia o degradación de las fibras nerviosas periféricas relacionadas con el proceso degenerativo de la diabetes. A partir de la mitad del siglo XX se inició la investigación clínica y epidemiológica que ha proporcionado información detallada de la prevalencia y heterogeneidad clínica, así como de los complejos mecanismos patogénicos de la neuropatía diabética (Aguilar Rebolledo, 2009).

2.9. Definición

La neuropatía diabética se define como el conjunto de alteraciones morfológicas y funcionales del sistema nervioso, causada por la diabetes cuando no existen otras causas de neuropatía (Guzmán-herrera et al., 2015).

2.10. Epidemiología

La ND es la complicación microvascular más común de la diabetes y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Además se debe tener en cuenta que esta patología es un diagnóstico de exclusión (Pop-Busui et al., 2017). Se estima que la neuropatía está presente en el 10% al 90% de los pacientes con diabetes y estudios electrofisiológicos demuestran alteración en casi el 100% de estos. La prevalencia varía según los criterios diagnósticos y la población estudiada (Mete et al., 2013) (Fateh, Madani, Heshmat, & Larijani, 2015) (Guzmán-herrera et al., 2015) (Feldman, 2016).

Las alteraciones del sistema nervioso se observan como una complicación tardía de la enfermedad, por tanto la ND es un padecimiento más frecuente en los diabéticos que

rebasan los 50 años, poco frecuente en los menores de 30 años y muy raro en la infancia (Aguilar Rebolledo, 2009).

Las estimaciones de la incidencia y prevalencia de polineuropatía simétrica distal (DSPN) varían enormemente, pero la evidencia de varias cohortes sugiere que esta ocurre en al menos el 20% de personas con diabetes tipo 1 después de 20 años de duración de la enfermedad y puede estar presente en al menos el 10 al 15% de los pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2, con tasas que aumentan al 50% después de 10 años de duración de la enfermedad y representa aproximadamente el 30% de pacientes con diabetes hospitalizados (Pop-Busui et al., 2017) (Papanas & Ziegler, 2015).

Hay evidencia de que la DSPN, especialmente el subtipo doloroso de neuropatía de fibras pequeñas puede estar presente en el 8% de pacientes diabéticos recién diagnosticados y más de 50% en pacientes con larga evolución (Guzmán-herrera et al., 2015). Además un 10 al 30% de sujetos con tolerancia alterada a la glucosa, prediabetes o síndrome metabólico la presenta. Es así que la DSPN es la causa más importante de ulceración de pie y es también un requisito previo en el desarrollo de la neuroartropatía de Charcot (Pop-Busui et al., 2017).

2.11. Factores de riesgo

2.11.1. Duración de la diabetes

La duración de la diabetes es un importante y bien reconocido factor de riesgo para ND. En ambos tipos de diabetes la asociación de neuropatía y la duración de la enfermedad resulta independiente de la edad del paciente. En un seguimiento de 24

años de los pacientes con DMT1 el desarrollo de neuropatía confirmada fue del 64% en pacientes sin control metabólico adecuado, en comparación con menos del 1% de pacientes rigurosamente controlados, lo que indica que un estricto control metabólico a largo plazo puede reducir la prevalencia a pesar de una evolución de larga data (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.2. Hiperglicemia

La hiperglicemia es otro factor de riesgo, su importancia se ha documentado tanto en la DMT1 como en la DMT2. Se ha calculado que cada incremento del 1% en HbA1c aumenta el riesgo de desarrollar DSPN en un 10 al 15% (Papanas & Ziegler, 2015). Un control adecuado y oportuno de la hiperglicemia disminuye la aparición de la neuropatía en un 60% a los 5 años. Incluso la intolerancia a la glucosa en ausencia de franca diabetes supone un factor de riesgo de ND (López-Alburquerque & Pascual Gómez, 2008).

2.11.3. Prediabetes

Existe evidencia que sugiere que la prevalencia combinada de DSPN y neuropatía cardíaca autonómica (CAN) se incrementa en individuos con alteración de la glucosa en ayunas y/o tolerancia a la glucosa alterada en comparación con aquellos con tolerancia normal a la glucosa (NGT). En el estudio KORA (Investigación Cooperativa en la Región de Augsburgo), la prevalencia de DSPN fue del 13% en TGA, situándose entre la diabetes (28%) y la NGT (7,4%). Con respecto a la neuropatía dolorosa, se reportó en un 8,7% en paciente con TGA vs. el 1,2% en aquellos con NGT (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.4. Edad

Varios grupos han demostrado que la edad ejerce un efecto independiente sobre la ND, lo que conduce a un aumento progresivo de su prevalencia para aproximadamente cada década de vida. Dado que la edad per se provoca un deterioro progresivo de la funciones independientemente de la diabetes (Papanas & Ziegler, 2015). En diversos estudios se ha observado un incremento de la prevalencia de la polineuropatía diabética con la edad, especialmente entre la población diabética mayor de 60 años (Jurado Campos, Llover Téllez, Blanco Lapaz, Vidal Cortada, & Pou Torelló, 2002).

2.11.5. Estatura

La estatura ha sido implicada en la patogénesis de la ND debido al patrón dependiente de la longitud de las fibras nerviosas. Existe evidencia de una asociación con la altura proveniente de un estudio poblacional realizado en Mauricio, donde se encontró un incremento de la prevalencia en un 36% por cada 5 centímetros más a partir de la estatura media de la población estudiada (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.6. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es otro factor de riesgo para neuropatía diabética, pero presenta una diferencia entre ambos tipos de diabetes. En diabetes tipo 1, los datos han identificado la hipertensión como el predictor más fuerte de ND, ya que aumentó el riesgo relativo aproximadamente cuatro veces en un período de 6 años. Por el contrario, los estudios en pacientes con diabetes tipo 2 reportaron que el control de presión arterial ajustado no redujo el deterioro de la patología (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.7. Dislipidemia

Un estudio realizado en 218 sujetos diabéticos tipo 2 sin síntomas de neuropatía o con síntomas de menos de 5 años demuestra que la obesidad y la hipertrigliceridemia son factores importantes de riesgo de neuropatía diabética temprana, independientemente del control glucémico. Además se correlacionaron significativamente con la integridad de la fibra pequeña, mientras que el control de la glucosa se correlacionó más estrechamente con la función de la fibra mielinizada grande (Smith & Singleton, 2013).

En la DMT2 el uso de fibratos y estatinas redujo significativamente la incidencia de neuropatía durante 5 años. De manera similar, Keech et al. han demostrado una reducción significativa con respecto a la tasa de amputaciones de extremidades inferiores posterior al tratamiento con fenofibrato (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.8. Fumar

En personas sin diabetes fumar cigarrillos se ha asociado positivamente con niveles elevados de HbA1c. El hábito tabáquico se asocia con estrés oxidativo, inflamación sistémica y disfunción endotelial y puede aumentar el riesgo de daño nervioso a través de estas vías asociadas a otros factores metabólicos, pudiendo inducir neuropatía a través de hipoxemia e insuficiencia microvascular (Clair, Cohen, Eichler, Selby, & Rigotti, 2015).

La asociación americana de diabetes en el año 2017 reportó una prevalencia de DSPN dos veces mayor en fumadores actuales (33%) en comparación con pacientes no fumadores (15%) y ex fumadores (17%) ($p=0,01$) (Jaiswal et al., 2017).

2.11.9. Obesidad

La obesidad si ha sido identificada como un factor de riesgo de neuropatía diabética. En la población general una edad ≥ 40 años, la obesidad y la presencia de al menos 2 factores de riesgo cardiovascular (triglicéridos o glucosa plasmática elevada, HDL reducido, aumento de la circunferencia de cintura e hipertensión) aumenta la probabilidad de neuropatía periférica. Se ha encontrado que los sujetos con obesidad mórbida presentan características de disfunción más específicamente sobre las fibras nerviosas pequeñas (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.10. Resistencia a la insulina

En un estudio se encontró que la resistencia inicial a la insulina se asoció positivamente con el deterioro del potencial de acción del nervio sensorial sural a los 6 años de enfermedad (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.11. Consumo de alcohol

Algunos estudios han informado de una asociación entre polineuropatía simétrica distal y el consumo de alcohol. Sin embargo puede ser difícil diferenciar entre DSPN con alcohol como factor de riesgo y neuropatía alcohólica en una persona con diabetes (Papanas & Ziegler, 2015). La neuropatía alcohólica cursa como una neuropatía sensitivomotora distal y simétrica. Hallazgos electrofisiológicos y patológicos indican principalmente una neuropatía axonal con densidades de fibras nerviosas reducidas (Martínez Martínez & Rábano Gutiérrez, 2002) (Chopra & Tiwari, 2011).

2.11.12. Activación de plaquetas

El volumen medio de plaquetas (VPM) es un marcador de activación plaquetaria y puede estar aumentado en pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos que presentan ND. La evidencia indica que la activación plaquetaria juega un papel contributivo en la microcirculación deteriorada y la función nerviosa periférica. Sin embargo, no hay información sobre los posibles niveles de corte de estos marcadores plaquetarios que pueden expresar cuantitativamente el aumento del riesgo de desarrollo de DSPN (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.13. Deficiencia de vitamina D

En la DMT2 el nivel de vitamina D se encontró que era significativamente menor en los pacientes con neuropatía. En un estudio realizado en el año 2012 por Shehab D et al. se encontró que el 81,5% de sujetos con ND presentaron deficiencia de esta vitamina en comparación con el 60,4% de aquellos sin esta patología. En un estudio prospectivo de 8 semanas, los mismos autores demostraron una mejora significativa ($p < 0,001$) de los síntomas neuropáticos con suplementos orales de vitamina D versus placebo (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.14. Factores genéticos

Factores genéticos han sido implicados en la patogénesis de esta enfermedad, para dar cuenta de la observación clínica de que DSPN puede ocasionalmente encontrarse en sujetos con corta duración de la diabetes y un control glucémico adecuado. Los polimorfismos de la apolipoproteína E han sido estudiados en una serie de ensayos. Los resultados con respecto al papel del alelo E4 como un factor de riesgo han sido

conflictivos, sin embargo varios estudios fueron criticados debido a la falta de homogeneidad de los pacientes, la definición inconsistente DSPN y el tamaño pequeño de la muestra (Papanas & Ziegler, 2015).

2.11.15. Inflamación subclínica

Se han documentado asociaciones entre los marcadores de la inflamación subclínica sistémica y la presencia de neuropatía diabética. Altos niveles de proteína C reactiva (CRP) y la interleucina 6 (IL-6) se asociaron positivamente con la presencia y gravedad de ND. Además, los niveles séricos de omentina, una adipocina con propiedades antiinflamatorias, sensible a la insulina y cardioprotectora, se redujo en individuos con diabetes tipo 2 (Papanas & Ziegler, 2015).

2.12. Clasificación

Tabla 5. Clasificación de neuropatía diabética

<i>Neuropatía difusa</i>	<p>Polineuropatía simétrica distal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía de fibras cortas • Neuropatía de fibras largas • Neuropatía mixta <p>Neuropatía autonómica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> ○ Reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca ○ Taquicardia en reposo ○ Hipotensión ortostática ○ Muerte súbita (arritmia maligna) • Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> ○ Gastroparesis diabética (gastropatía) ○ Enteropatía diabética (diarrea) ○ Hipomotilidad colónica (constipación) • Urogenital <ul style="list-style-type: none"> ○ Cistopatía diabética (vejiga neurogénica) ○ Disfunción eréctil
--------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Disfunción sexual femenina ● Disfunción Sudomotora <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipohidrosis/ anhidrosis distal ○ Sudoración gustativa ● Hipoglicemia ● Función anormal pupilar
<i>Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Nervios craneales o periféricos aislados ● Mononeuritis múltiple
<i>Radiculopatía o poliradiculopatía (formas atípicas)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Neuropatía del plexo radicular (poliradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motora proximal) ● Radiculopatía torácica

Fuente: Asociación Americana de Diabetes 2017 (Pop-Busui et al., 2017).

2.13. Patogenia

En la diabetes existe una compleja interacción entre factores metabólicos, vasculares y hormonales que intervienen en el equilibrio entre el daño y la reparación de las fibras nerviosas a favor de la primera. Las fibras sensitivas y autonómicas distales son aquellas en verse afectadas de manera preferente, lo que lleva a la pérdida progresiva de sensibilidad que precede las manifestaciones clínicas de la polineuropatía diabética (Feldman, 2017b).

La alteración del sistema nervioso es la complicación más frecuente de la DM. La duración y gravedad de la hiperglucemia son factores de riesgo significativos en el desarrollo de la neuropatía diabética en ambos tipos de diabetes (Feldman, 2017). Otros factores de riesgo involucrados son los determinantes genéticos de susceptibilidad individual, hipertensión arterial, dislipemia y la hiperhomocisteinemia (Soca, Bahr Valcárcel, & Niño Escofet, 2005).

El mecanismo específico por el cual el estado hiperglicémico mantenido y los factores cardiovasculares predisponen a la enfermedad microvascular no es bien conocido hasta

el momento. Sin embargo, existen varias teorías sobre los factores metabólicos implicados que incluyen los siguientes:

- Acumulación de productos finales de glicosilación avanzada.
- Acumulación de sorbitol.
- Disrupción de la vía de la hexosamina.
- Disrupción de la ruta de la proteína quinasa C.
- La activación de la vía de poli (ADP-ribosa) polimerasa.
- Aumento del estrés oxidativo (Feldman, 2017).

2.13.1. Acumulación de productos de glicosilación avanzada

La glicosilación avanzada es un proceso no enzimático en el que se genera una asociación de azúcares con grupos amino libres con el fin de formar inicialmente productos como bases de Schiff y ketaminas y posteriormente productos de Amadori, a través de la vía metabólica de Wolf, con la consecuente acumulación de productos de glucooxidación. Mediante reacciones de deshidratación, fragmentación y entrecruzamiento se convierten en productos de glicosilación avanzada (PGA) irreversibles, los cuales se depositan en tejidos periféricos, incluyendo el sistema nervioso central y periférico (Martínez Conde Fernández, Mauricio Paredes Fernández, & Zacarías Castillo, 2002).

Los depósitos de PGA generan lesión tanto en los nervios periféricos como en la proteína básica de la mielina y en los proteolípidos. La mielina al sufrir modificación es identificada por macrófagos que se unen a receptores específicos de PGA, llamados RPGA y forman enlaces cruzados entre proteínas, lo que conduce a la desmielinización segmentaria. La tubulina, los neurofilamentos y la actina también se ven afectados por

la glicosilación, lo que resulta en el enlentecimiento de la conducción, atrofia y degeneración axonal (Feldman, 2017) (Martínez Conde Fernández et al., 2002).

Entre otros efectos de la glicosilación avanzada se encuentran reducción de síntesis del óxido nítrico, disfunción endotelial, aumento en la permeabilidad vascular, incremento en la actividad pro coagulante, expresión de la molécula de adhesión y la afluencia de monocitos que alteran la composición y estructura de la matriz extracelular (Longo et al., 2012).

2.13.2. Vía del sorbitol

La glucosa intracelular se metaboliza de manera predominante por fosforilación y glucólisis subsecuente, pero cuando esta se encuentra incrementada, se biotransforma en sorbitol (Longo et al., 2012). La aldosa reductasa (AR) y la sorbitol deshidrogenasa (SDH) son las enzimas encargadas de transformar la glucosa en diferentes productos finales. La primera enzima es activada al entrar en contacto con niveles elevados de glucosa y es la encargada de la transformación irreversible de esta en sorbitol, necesitando como coenzima a la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), aumentando la concentración de sorbitol y disminuyendo la disponibilidad de NADPH. La SDH cataliza el segundo paso de reducción del sorbitol en fructosa con la consiguiente formación de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH). La repercusión en las complicaciones de la diabetes está dada por la acumulación de los productos formados (NADH y fructosa) y por la depleción compensatoria de osmolitos (mioinositol y taurina) (Díaz-Flores et al., 2004) (Cruz Hernández et al., 2011).

La disminución del mioinositol interviene en la modificación precoz de la velocidad de conducción nerviosa ya que está asociado con alteración del potencial de reposo celular, metabolismo fosfoinositídico y reducción de la actividad de la ATPasa de Na⁺/K⁺ (Blanes JI., Lluch I., Morillas C., Nogueira JM., & Hernández A., 2002).

2.13.3. Vía de las hexosaminas

La fructosa, un producto final de la vía del sorbitol, participa en la activación de la vía de las hexosaminas, ya que la formación de la glucosamina-6-fosfato proviene únicamente de la fructosa-6-fosfato y la glutamina, a través de una reacción irreversible catalizada por la fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFA). La glucosamina-6-fosfato mediante reacciones consecutivas da origen a la UDP-N-acetilglucosamina y a la UDP-N-acetilgalactosamina, que actúan en la fabricación de las glicoproteínas y proteoglicanos. El incremento de esta vía contribuye a la estimulación de la expresión de genes como los del factor de crecimiento transformante (TGF) y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que interviene en la inducción de la resistencia a la insulina por lípidos e hiperglicemia (Díaz-Flores et al., 2004).

2.13.4. Activación de la proteína quinasa c

La acumulación de dehidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato promueve la formación de diacilglicerol (DAG) pudiendo producirse también en células del endotelio, la retina y los glomérulos renales durante las complicaciones diabéticas. El DAG es un activador natural de la proteína quinasa c (PKC), aunque se ha descrito otros posibles activadores como el metilglioxal, la glucosamina y especies reactivas de oxígeno (ERO) (Díaz-Flores et al., 2004).

La PKC interviene en diferentes procesos de transducción de señales y en la regulación de la expresión de genes como los de proteínas de matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV), del PAI-1 y del TGF- β y su receptor. Además afecta la fabricación de sustancias vasoactivas, estimula la expresión de la endotelina y reduce la producción de óxido nítrico (ON), lo que conlleva a la disminución del flujo sanguíneo principalmente de la retina, nervios periféricos y el riñón (Díaz-Flores et al., 2004).

2.13.5. Poli (adp-ribosa) polimerasa

Poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) es una enzima nuclear que se activa en respuesta a niveles altos de glucosa, cuya función es la reparación del ADN. El exceso de activación de PARP resulta en el aumento de la formación de radicales libres, alteraciones en la transcripción de genes, el aumento de la actividad de la proteína quinasa C y la formación de PGA (Feldman, 2017).

2.13.6. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo está dado por el incremento en la producción de ERO y la disminución de los sistemas de defensa antioxidantes causados por la hiperglicemia. Las especies reactivas de oxígeno se producen mayoritariamente durante la autooxidación de la glucosa, pero también en reacciones oxidativas que acompañan a la glicación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (Díaz-Flores et al., 2004). Las proteínas modificadas por el estrés oxidativo disminuyen su actividad biológica, que conlleva a la pérdida del metabolismo energético, señalización celular, transporte de sustancias e iones y muerte celular (Soca et al., 2005).

Las especies reactivas de oxígeno al interferir con las vías de señalización inducidas por la insulina y a su vez evitando la traslocación del transportador de glucosa GLUT

4 a la membrana plasmática contribuyen a la resistencia de esta hormona. La modificación oxidativa de macromoléculas y la activación del factor de transcripción NFkB llevan a la expresión alterada de genes conduciendo a la aparición de complicaciones de la diabetes (Díaz–Flores et al., 2004).

2.14. Manifestaciones clínicas

Diez a quince por ciento de los pacientes muestran daño nervioso en el momento en que son diagnosticados de diabetes, lo que sugiere que existe un deterioro temprano incluso desde el estado de prediabetes. El daño sensorial afecta primero a los axones más largos, comenzando en la parte distal de miembros inferiores y continúa de forma ascendente, al alcanzar las rodillas aparece el compromiso sensitivo en manos, provocando la típica pérdida sensorial conocida como "calcetín-guante" (Pedraza, 2009).

Los primeros signos de la polineuropatía diabética reflejan la pérdida gradual de integridad tanto de las fibras nerviosas grandes como de las pequeñas, mielinizadas y no mielinizadas:(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)(Feldman, 2017a)

- La pérdida de sensación vibratoria y alteración de la propiocepción reflejan alteración en la fibra nerviosa grande.
- El deterioro del dolor, el tacto ligero y la temperatura son secundarios a la pérdida de las fibras pequeñas (Feldman, 2017).

Todos los pacientes con DMT2 deben ser sometidos a tamizaje al momento del diagnóstico de diabetes y aquellos con DMT1 a los cinco años de diagnóstico,

posteriormente en ambos tipos al menos una vez al año. La evaluación debe incluir una cuidadosa historia clínica y un examen físico que explore la temperatura o sensación de pinchazo (fibra pequeña) y sensación de vibración (fibra grande) (Diabetes Care, 2016).

El dolor neuropático es de los primeros síntomas que refieren el paciente y está presente hasta en un 25% de individuos con DSPN. Las características del dolor pueden ser de tipo ardor, lancinante, hormigueo o eléctrico y este se exagera por las noches. Además puede estar acompañado por parestesias, respuesta exagerada a estímulos dolorosos (hiperalgesia) y dolor evocado por contacto (alodinia). También puede interferir en actividades cotidianas, generar discapacidad, deterioro psicosocial y reducción de la calidad de vida (Pop-Busui et al., 2017) (Samper Bernal, Monerri Tabasco, Homs Riera, & Soler Pedrola, 2010).

Las siguientes pruebas clínicas son utilizadas para evaluar las diferentes fibras nerviosas:

1. Fibra pequeña: pinchazos y sensación de temperatura.
2. Fibras grandes: percepción de la vibración, propiocepción, monofilamento y reflejos del tobillo (Pop-Busui et al., 2017).

En etapas más avanzadas de la ND se produce afectación motora distal que provoca atrofia de los músculos intrínsecos de los pies, desequilibrio entre la fuerza en los extensores del dedo del pie y los flexores y pérdida extensa de los reflejos. Esto conduce a la flexión metatarsal-falangeal crónica (deformidad garra-dedo del pie) que desplaza el peso a las cabezas metatarsianas y resulta en la formación de callos que pueden presentar fisuras, infecciones y úlceras (Feldman, 2017).

2.15. Métodos diagnósticos

El abordaje diagnóstico de la neuropatía diabética busca determinar la presencia de signos de deterioro sensitivo; entre los diferentes métodos diagnósticos se pueden encontrar los estudios electrofisiológicos, la biopsia, exámenes sensoriales cuantitativos y cuestionarios que combinan historia clínica y examen físico. Dentro de este último se encuentran técnicas semiológicas como el monofilamento, la percepción vibratoria mediante el uso del diapasón y el reflejo aquileo (Martínez Conde Fernández et al., 2002).

Los estudios electrofisiológicos miden el espectro patogénico de la neuropatía diabética que afecta a las neuronas de gran diámetro, axones altamente mielinizados (A-alfa y A-beta) que transfieren información vibratoria y táctil y neuronas de pequeño diámetro poco mielinizadas (A-o) y no mielinizadas (fibras C) responsables dolor y la temperatura (Martínez Conde Fernández et al., 2002). Además permiten definir la localización de la lesión, determinar el mecanismo de la lesión, dirigir el diagnóstico etiológico y establecer el pronóstico, por lo que es el mejor instrumento para diagnosticar enfermedades neuromusculares y neuropatías (Rosenberg, Portegies, De Visser, & Vermeulen, 2001) (Pedraza, 2009).

La evaluación morfológica directa de los nervios a través de la biopsia, es útil tanto para el diagnóstico como para el control del progreso de neuropatía diabética. Sin embargo, no se recomienda como un método rutinario ya que es un procedimiento invasivo que se ha asociado a déficit sensorial a largo plazo (Martínez Conde Fernández et al., 2002).

Los exámenes sensoriales cuantitativos (ESC) analizan la respuesta al estímulo externo de intensidad controlada. En estos se emplean instrumentos sensoriales estandarizados para enviar estímulos específicos a diversas intensidades. Los ESC son útiles para el diagnóstico de ND cuando los estudios electrofisiológicos no pueden demostrar la neuropatía de fibras pequeñas, aunque no son específicos para esta enfermedad ya que también refleja patología axonal y alteraciones en la transducción sensorial causadas por distintas etiologías (Campos Kraychete & Sakata, 2011).

2.16. Monofilamento

Uno de los métodos más sencillos utilizados en la detección tanto de ND como el riesgo de pie diabético es el monofilamento (MF) de Semmes Weinstein, el cual evalúa la sensibilidad superficial denominada como sensibilidad protectora. Este instrumento presenta una sensibilidad del 57 al 93%, una especificidad del 75 al 100%, un valor predictivo positivo del 84 al 100% y un valor predictivo negativo del 36-94% (Pesquera Gonzalez, 2011).

El fisiólogo alemán, Max Von Frey a finales del siglo XIX utilizó como material de experimentación crines de caballo de diferentes longitudes y grosores, observando que la presión ejercida sobre una superficie al curvarse era siempre igual, independientemente de la fuerza aplicada por el examinador. En 1950 Semmes y Weinstein utilizaron el nylon para la elaboración del monofilamento basándose en las propiedades descubiertas por el fisiólogo alemán con el fin de evaluar neuropatía periférica en pacientes con daño cerebral (Delgado Díaz, Herrera Villabona, & Camargo Lemos, 2004)(González Cáceres, 2012).

El MF es utilizado en la valoración de la sensibilidad protectora, este debe ser aplicado por 1 a 2 segundos perpendicularmente a la piel del paciente que al doblarse ejerce una presión de 10 gramos independientemente de la presión aplicada por el examinador. Tras el uso repetido del MF este pierde parcialmente sus propiedades por lo que se recomienda que tras la exploración a diez pacientes (aproximadamente 100 aplicaciones) permanezca en reposo al menos 24 horas para su posterior utilización (Pesquera Gonzalez, 2011) (Trujillo Solórzano, 2017).

La exploración física se realizará en:

- Repliegue del dorso del pie entre el primer y segundo dedo.
- Falange distal de primer, tercer y quinto dedo.
- Cabeza del primer, tercer y quinto metatarsiano.
- Dos en medio del pie a nivel de las bases de tercer y quinto metatarsiano
- En el talón.

Por cada una de estas localizaciones se puntuará 1 si no presenta sensibilidad y 0 si no presenta alteración de la misma. La suma de valores de ambos pies dará el índice de sensibilidad al MF, si este es mayor a 4 el resultado será catalogado como patológico (Lee et al., 2003).

2.17. Test de Michigan

El instrumento de detección de neuropatía de Michigan (MNSI) se utiliza ampliamente para la evaluación de la neuropatía periférica simétrica distal diabética (Herman et al., 2012). Su traducción al español validado por Moghtaderi en el 2006, reporta una sensibilidad del 70 al 79% y una especificidad del 94% al 98 % según las diferentes bibliografías (Ibarra, Rocha, Hernández, Nieves, & Leyva, 2012) (Xiong et al., 2015).

El MNSI incluye dos evaluaciones separadas, un cuestionario autoadministrado de 15 preguntas que se califica mediante la suma de respuestas anormales y un examen de extremidades inferiores que incluye inspección, evaluación de sensación vibratoria y reflejos de tobillo, se califica asignando puntos para hallazgos anormales (Muntean et al., 2016) .

El cuestionario evalúa los síntomas clínicos a través de 15 preguntas "sí" o "no" con respecto a la sensibilidad del pie, entumecimiento, alteraciones de la temperatura, astenia general y enfermedad vascular periférica. Las respuestas 'Sí' a las preguntas 1-3, 5-6, 8-9, 11-12 y 14-15 se cuentan como un punto al igual que las respuestas 'No' a las preguntas 7 y 13. La pregunta 4 se consideró una medida de la circulación alterada y la pregunta 10 una medida de astenia general y no se incluyeron en el algoritmo de puntuación final. Una puntuación de ≥ 7 fue considerada anormal (Herman et al., 2012).

Tabla 6. Preguntas y puntaje del cuestionario del MNSI

<i>El paciente presentó algún síntoma la semana pasada</i>	
1. ¿Ha notado sus piernas o pies entumecidos?	Si=1 No=0
2. ¿Alguna vez ha tenido dolor o ardor en los pies y/o piernas?	Si=1 No=0
3. ¿Son sus pies demasiados sensibles al tacto?	Si=1 No=0
4. ¿Presenta calambres en sus piernas y/o en sus pies?	Si=0 No=0
5. ¿Presenta sensación de pinchazos en sus piernas o pies?	Si=1 No=0
6. ¿Siente dolor cuando las cubiertas de la cama tocan su piel?	Si=1 No=0

7. ¿Cuándo se baña usted es capaz de detectar el agua caliente de la fría?	Si=0 No=1
8. ¿Ha tenido usted alguna herida abierta en su pie?	Si=1 No=0
9. ¿Su doctor le dijo alguna vez que usted tiene neuropatía diabética?	Si=1 No=0
10. ¿Usted se siente débil la mayor parte del tiempo?	Si=0 No=0
11. ¿Sus síntomas empeoran por las noches?	Si=1 No=0
12. ¿Le duelen sus piernas cuando usted camina?	Si=1 No=0
13. ¿Es capaz de sentir sus pies cuando camina?	Si=0 No=1
14. ¿La piel de sus pies se seca tanto que se agrieta?	Si=1 No=0
15. ¿Alguna vez ha tenido alguna amputación?	Si=1 No=0

Fuente: Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Perú (R. Ticse, Pimentel, Mazzeti, & Villena, 2013).

Durante el examen físico se inspecciona cada pie en busca de deformidades, piel seca, callosidades, infecciones, fisuras y otros. Cada pie con cualquier anormalidad recibe una puntuación de 1. En el segundo ítem se inspecciona la presencia de úlceras y cada pie con una úlcera recibe una valoración de 1 (R. Ticse et al., 2013).

Los reflejos del tobillo deben ser provocados en la posición sentada con el pie dependiente y el paciente relajado. El pie debe ser colocado pasivamente y en ligera dorsiflexión para obtener el estiramiento óptimo del músculo y el tendón de Aquiles debe ser percutido directamente usando un martillo de reflejos apropiado. Si se obtiene el reflejo, se califica como presente, obteniendo una puntuación de 0. Si el reflejo está

ausente, se le pide al paciente que realice la maniobra Jendrassik la cual consiste en que el sujeto en observación debe enganchar ambas manos con los dedos flectados, tratando de separarlas con el máximo de fuerza, ocasionando así que los grupos musculares estudiados permanezcan en estado de relajación completa (Günther Schaffeld & Behn, 1996). Los reflejos obtenidos con la maniobra de Jendrassik se designan como "presentes con refuerzo" con una puntuación de 0,5. Si el reflejo está ausente se puntúa como 1 (Moghtaderi, Bakhshipour, & Rashidi, 2006).

La sensación de vibración es realizada en el dedo gordo usando un diapasón de 128 Hz. El examinador debe ser capaz de sentir la vibración en su mano durante 5 segundos más de lo que un sujeto normal puede percibir en el dedo gordo del pie. La vibración se califica como presente si el examinador detecta la vibración en su dedo durante <10 segundos más de lo que el sujeto siente en el dedo gordo del pie (puntuación de 0), disminuido si se detecta ≥ 10 segundos (puntuación de 0,5) o ausente (puntuación de 1). La puntuación total posible en el MNSI para el examen físico es de 8 puntos, una puntuación $\geq 2,5$ se considera anormal (Herman et al., 2012).

Tabla 7. Examen físico del MNS

Apariencia de los pies	Normal=0	Alterado=1	
Ulceración	Ausente=0	Presente=1	
Reflejo del tobillo	Presente=0	Presente con reforzamiento=0,5	Ausente=1
Vibración	Presente=0	Disminuido=0,5	Ausente=1

Fuente: Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy (Moghtaderi et al., 2006).

2.18. Tratamiento

El manejo inicial de la neuropatía diabética incluye cambios en el estilo de vida que impacten en el control glucémico y tratamiento farmacológico (Guzmán-herrera et al., 2015).

Según el ADA un mayor control de la glucosa en personas con diabetes tipo 1 reduce dramáticamente la incidencia de DSPN (78% reducción del riesgo relativo). En contraste, el control de glucosa en personas con diabetes tipo 2 reduce el riesgo de desarrollar DSPN modestamente (5 al 9% de reducción del riesgo relativo) (Pop-Busui et al., 2017).

Los mejores modelos hasta la fecha con respecto a los parámetros para una intervención intensiva basada en la evidencia de estilo de vida provienen del Programa de Prevención de la Diabetes y diversos estudios incluyendo el de la Universidad de Utah. Este último estudio informó regeneración de las fibras nerviosas en pacientes con diabetes tipo 2 comprometidos en un programa de ejercicios en comparación con la pérdida de fibras nerviosas en aquellos que sólo siguieron el estándar de atención. En general, este enfoque se centra en el ejercicio solo (supervisado aeróbico y/o entrenamiento de resistencia) o combinado con modificación dietética (Pop-Busui et al., 2017).

La neuropatía crónica y dolorosa de origen diabético es difícil de combatir, pero puede mejorar al utilizar antidepresivos (tricíclicos como amitriptilina, desipramina o inhibidores de la receptación selectiva de noradrenalina y serotonina como duloxetina) o anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina). La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó el uso de duloxetina y pregabalina, como tratamiento para

el dolor generado por la neuropatía diabética. Sin embargo, diversos estudios recomiendan iniciar el tratamiento con antidepresivos tricíclicos y cambiar de fármaco solo si no hay respuesta favorable o existe la presencia de efectos adversos. Los inhibidores de la aldosa reductasa no muestran ninguna mejora en la sintomatología. El dolor de la neuropatía diabética puede mostrar resolución con el paso del tiempo, conforme avanza la lesión neuronal (Longo et al., 2012).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.11. Hipótesis

Establecer que el mal control metabólico es determinante en la aparición de Neuropatía diabética.

3.12. Objetivo general

El objetivo de este estudio es determinar la relación del control metabólico en la aparición de neuropatía periférica diabética en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el centro de salud de Chimbacalle del Ministerio de Salud Pública.

3.13. Objetivos específicos

- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con el método de monofilamento.
- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con la percepción vibratoria.
- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con el método del reflejo aquileo.
- Determinar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con los signos clínicos.
- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con relación al perfil lipídico.
- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con relación a la función renal.

- Evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con relación al control con HbA1c.

3.14. Tipo de estudio

Se realizó un estudio epidemiológico analítico transversal.

3.15. Lugar

Centro de salud de Chimbacalle del Ministerio de Salud Pública, Quito – Ecuador.

3.16. Muestra

El universo del presente estudio estará constituido por la totalidad de sujetos con diagnóstico de diabetes tipo 2 que acuden a la consulta externa de medicina interna de Chimbacalle dando un total de 418 pacientes que deseen participar de manera voluntaria en el presente estudio.

Sin embargo se calculó el tamaño de muestra con el universo antes descrito, con un margen de error del 5% y un nivel de confianza de 95% con lo que se obtuvo una muestra significativa de 201 personas. Posterior al cálculo se recogió datos de un total de 340 individuos y tras emplear los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra final de 310 pacientes.

3.17. Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, mayores de 18 años, que cuenten con los exámenes de laboratorio registrados no mayor a 3 meses, que pertenezcan a la clínica de diabetes por lo menos 1 año, que hayan firmado el consentimiento informado.

3.18. Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan sido diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, menores de 18 años, que cuenten con los exámenes de laboratorio registrados mayor a 3 meses, que pertenezcan a la clínica de diabetes menos de 1 año, que no hayan firmado el consentimiento informado.

3.19. Definición clínica

Se consideró como normal para glicemia capilar posprandial (mg/dl) <180 según los valores planteados por las guías del ADA 2017.

En cuantos a valores planteados por el ADA 2017 para perfil lipídico se encuentran:

- Colesterol Total <200.
- Colesterol LDL (mg/dl) <100.
- Colesterol HDL (mg/dl) >40 hombres/ >50 mujeres.
- Triglicéridos (mg/dl) <150.

Se debe tener en cuenta que la fórmula de Friedewald, método empleado para estimar el c-LDL es inexacta si la concentración de los triglicéridos séricos se encuentra por arriba de 400 mg/dl (Parra-Ortega & Jonguitud-Díaz, 2007). Por lo cual se designarán como valores perdidos de c-HDL y c-LDL en aquellos pacientes que presentaban triglicéridos superiores a 400 mg/dl.

Según recomendaciones del ADA se tomó como un control adecuado un valor de HbA1c <7%.

Se tomó como creatinina alterada un valor >1,3 mg/dl basándose en parámetros establecidos por el laboratorio del subcentro de salud de Chimbacalle.

El CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) es un grupo de investigación dependiente del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease formado para desarrollar y validar ecuaciones de estimación del Filtrado Glomerular (FG) a partir de datos procedentes de distintos estudios. Recientemente, este grupo ha publicado una nueva ecuación, denominada CKD-EPI, desarrollada a partir de una población de 8 254 individuos y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia (Montañés Bermúdez, Sanjuán, Samper, Ballarín Castán, & Gràcia García, 2010).

La fórmula es la siguiente:

Tabla 8. Fórmula CKD-EPI

<i>Fórmula CKD-EPI de acuerdo a sexo, etnia y nivel de creatinina sérica.</i>
Mujer de etnia negra:
Creatinina sérica (S_{Cr}) $\leq 0,7$ mg/dl:
$FG = 166 \times (S_{Cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{Edad}$
Creatinina sérica $> 0,7$ mg/dl:
$FG = 166 \times (S_{Cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$
Hombre de etnia negra:
Creatinina sérica $\leq 0,9$ mg/dl:
$FG = 163 \times (S_{Cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{Edad}$
Creatinina sérica $> 0,9$ mg/dl:
$FG = 163 \times (S_{Cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$
Mujer de etnia blanca o cualquier otra:
Creatinina sérica $\leq 0,7$ mg/dl:
$FG = 144 \times (S_{Cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{Edad}$
Creatinina sérica $> 0,7$ mg/dl:
$FG = 144 \times (S_{Cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$

Hombre de etnia blanca u otra:

Creatinina sérica $\leq 0,9$ mg/dl:

$$FG = 141 \times (S_{Cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{Edad}$$

Creatinina sérica $> 0,9$ mg/dl:

$$FG = 141 \times (S_{Cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{Edad}$$

Fuente: Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular (Montañés Bermúdez, Sanjuán, Samper, Ballarín Castán, & García, 2010).

Una vez obtenida el resultado de FG se establecieron 5 grados que determinan el estado de la función renal, los mismos que se explican a continuación:

Tabla 9. Grados de filtración glomerular

<i>Estadio</i>	<i>Descripción</i>	<i>Tasa de filtración glomerular (TFGe) (mL/min/1,73m²)</i>
1	Daño renal con TFGe normal o elevada	≥ 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFGe	60-89
3	Disminución moderada de la TFGe	30-59
4	Disminución grave de la TFGe	15-29
5	Falla renal	< 15 (o diálisis)

Fuente: Enfermedad renal crónica; definición y clasificación (Dehesa López, 2008)

Para este estudio se tomó como punto de corte para alteración renal una FG ≤ 60 ml/min/1,73m².

3.20. Monofilamento

Para la valoración de la sensibilidad a la presión, el paciente se colocó en decúbito supino sobre la camilla de exploración y con los ojos cerrados. A continuación mediante la presión ejercida por el filamento se preguntó al paciente si sentía o no su contacto. La insensibilidad (puntos positivos) para más de 4 puntos en la exploración de un total de 20 puntos se considerada como anormal.

Tabla 10. Operacionalización de variables

<i>Variable específica</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Tipo de variable/ Categoría</i>	<i>Escala</i>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa/ Discreta	Años
Sexo	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cualitativa Dicotómica/ Nominal	1.Masculino 2.Femenino
Etnia	Autoidentificación en relación a valores y prácticas culturales que distinguen a un grupo humano.	Cualitativa	1.Mestizo 2.Afroecuatoriano 3.Indígena 4.Blanco 5.Otro
Tiempo de enfermedad	Curso clínico de la enfermedad desde su inicio hasta la fecha.	Cuantitativa	Años
Actividad física	Movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	Cuantitativa	1. Ninguna actividad 2. 1 día/semana 3. 2 días/semana 4. 3 días/semana 5. 4 días /semana 6. 5 días/semana 7. 6 días/semana 8. 7 días/semana
Tabaco	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco.	Cualitativa	1. Fumador 2. No Fumador 3. Ex Fumador
Glicemia capilar	Valor de glucosa en sangre.	Cuantitativa	Mg/dl
Hba1c	Valor promedio de glucosa en sangre durante los últimos 3 meses.	Cuantitativa	$\geq 7\%$ $\leq 7\%$
Colesterol Total	Nivel combinado de colesterol lipoproteína alta densidad y lipoproteína de baja densidad en la sangre.	Cuantitativa	Mg/dl
HDL	Lipoproteínas de alta densidad son aquellas que	Cuantitativa	Mg/dl

	transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.		
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.	Cuantitativa	Mg/dl
Triglicéridos	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos que se forma por la esterificación de los tres grupos OH de los gliceroles.	Cuantitativa	Mg/dl
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos, útil en valoración de la función renal.	Cuantitativa	Mg/dl
CKD-EPI	Ecuación para calcular el Filtrado Glomerular.	Cuantitativa/Cualitativa	ml/min/1,73 m ²
MNSI Cuestionario	Cuestionario autoadministrado de 15 preguntas.	Cualitativa/cuantitativa	Normal ≤ 6 Anormal ≥ 7
MNSI Examen físico	Evaluación objetiva que consta de 4 ítems.	Cualitativa/cuantitativa	Normal ≤ 2 Anormal ≥ 2,5
Monofilamento	Consiste en aplicación del monofilamento en 10 puntos diferentes en cada pie.	Cualitativa/cuantitativa	Normal ≤ 4 puntos positivos Anormal ≥ 5 puntos positivos

3.11. Instrumento de investigación

Se realizó una hoja de recolección de datos a partir The Michigan Neuropathy Screening Instrument, adjunto a esta el consentimiento informado firmado previamente por el paciente.

3.12. Plan de análisis de datos

La información recopilada en el Test de Michigan, sociodemográfica y factores de riesgo metabólico de las historias clínicas, fue almacenada en una base construida por las autoras en formato Excel™, para posterior limpieza y análisis en SPSS v 23.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias simples y porcentajes y cuantitativas en promedios y desviaciones estándar. La prevalencia de neuropatía diabética fue expresada en porcentaje acompañada de su correspondiente intervalo de confianza.

Para el análisis inferencial intragrupo de las variables cualitativas se usó t de diferencia de proporciones para grupos con comportamiento normal y pruebas necesarias para aquellos con comportamiento no paramétrico, considerando un nivel de significación del 95% ($\alpha=0,05$).

3.13. Aspectos bioéticos

El presente estudio con fines académicos respetará los derechos de los pacientes, la participación es estrictamente voluntaria, no plantea riesgos físicos o psicológicos. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los establecidos en esta investigación.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Características sociodemográficas

Se estudiaron un total de 310 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, atendidos en el Centro de Salud de Chimbacalle de la ciudad de Quito, con una edad promedio de $64,7 \pm 10,8$ años (rango: 33 – 91 años), de los cuales el 81,6 % (n=253) fueron de sexo femenino y el 18,4 % (n=57) fueron de sexo masculino. El tiempo de enfermedad con una media de $11,3 \pm 7,2$ años, el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular presente fue de 58% (n=181) (Tabla 11 y 12).

Tabla 11. Características sociodemográficas de la población I

	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	
		<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
Edad	$64,7 \pm 10,8$	63,49	65,90
Tiempo enfermedad	$11,3 \pm 7,2$	10,49	12,10
Talla	$1,52 \pm 0,08$	1,51	1,52
Peso	$68,3 \pm 12,4$	66,88	69,71
IMC	$29,4 \pm 4,63$	28,86	29,93

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

Tabla 12. Características sociodemográficas de la población II

		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sexo	Femenino	253	81,6 %
	Masculino	57	18,4 %
Etnia	Mestiza	297	95,8 %
	Afroecuatoriano	4	1,3 %
	Indígena	1	0,3 %
	Blanco	7	2,3 %
	Otro	1	0,3 %
Antecedente Familiar	Si	181	58,4 %
	No	129	41,6 %

Tabaco	Fumador	33	10,6 %
	No fumador	238	76,8 %
	Ex fumador	39	12,6 %
Ejercicio	≤ 3 días/semana	201	64,8 %
	≥4 días/semana	109	35,2%

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.2. Control metabólico

Al realizar el análisis de los factores metabólicos se encontró una media de HbA1c de $7,69 \pm 1,39\%$, creatinina de $1,02 \pm 0,33$, una FG por medio de la fórmula CKD-EPI de $65,9 \pm 16,35$. El 6,5% (n=20) y el 36,5% (n=113) de pacientes tuvieron función renal alterada según creatinina sérica y CKD-EPI respectivamente. El perfil lipídico presentó una media dentro de parámetros normales a excepción de los triglicéridos que presenta un valor de $161,73 \pm 103,93$ (Tabla 13).

Tabla 13. Control metabólico

	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	
		<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
Glicemia capilar	$139,70 \pm 58,43$	133,18	146,21
Creatinina	$1,02 \pm 0,33$	0,98	1,05
Colesterol total	$179,92 \pm 42,2$	175,22	184,61
C-HDL	$58,19 \pm 13,43$	56,69	59,68
C-LDL	$90,49 \pm 32,75$	86,81	94,16
Triglicéridos	$161,73 \pm 103,93$	150,16	173,29
HbA1c	$7,69 \pm 1,39$	7,53	7,84
CKD-EPI	$65,9 \pm 16,35$	64,08	67,71

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.3. Resultados del cuestionario del MNSI

Con respecto a los resultados encontrados en el cuestionario del MNSI, se obtuvo un puntaje medio de $4,05 \pm 2,21$ sobre 13, con un mínimo de 0 y un máximo de 9. En las preguntas 1, 2 y 3 se obtuvieron respuestas positivas en más del 50% de los pacientes, mientras que un 3% mostró una respuesta negativa en los ítems 7 y 13 otorgando 1 punto respectivamente para el score final. Del total de pacientes solo un 14,2% (n=44) mostró síntomas clínicos de acuerdo con el cuestionario autoadministrado de 15 preguntas (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados cuestionario MNSI

	<i>Si</i>		<i>No</i>	
	N	%	N	%
Pregunta 1	165	53,2	145	46,8
Pregunta 2	199	64,2	111	35,8
Pregunta 3	167	53,9	143	46,1
Pregunta 4	218	70,3	92	29,7
Pregunta 5	152	49	158	51
Pregunta 6	39	12,6	271	87,4
Pregunta 7	301	97,1	9	2,9
Pregunta 8	51	16,5	259	83,5
Pregunta 9	22	7,1	288	92,9
Pregunta 10	137	44,2	173	55,8
Pregunta 11	138	44,5	172	55,5
Pregunta 12	192	61,9	118	38,1
Pregunta 13	302	97,4	8	2,6
Pregunta 14	126	40,6	184	59,4
Pregunta 15	3	1	307	99

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

Tabla 15. Resultados MNSI

	<i>Media</i>	<i>Rango mínimo</i>	<i>Rango máximo</i>	<i>IC 95%</i>	
				<i>L. inferior</i>	<i>L. superior</i>
Cuestionario total/15	4,05 ± 2,21	0	9	3,80	4,29
Examen físico total/6	1,93 ± 1,08	0	4,5	1,80	2,05

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.4. Prevalencia de neuropatía diabética

En cuanto a la prevalencia, el 40,6% (n=126) de pacientes presentó diagnóstico de ND según el examen físico del MNSI, el 11,6% (n=36) con el método del monofilamento, con el reflejo aquileo el 60,3% (n=187) y de acuerdo con la percepción vibratoria el 9,4% (n=29). (Figura 1).

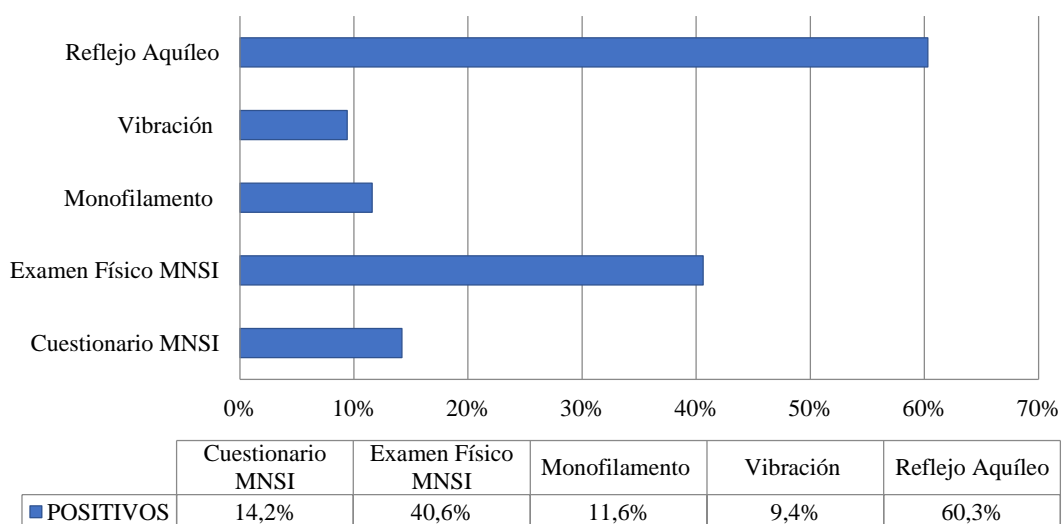


Figura 2. Prevalencia de Neuropatía diabética con las diferentes herramientas de evaluación.

4.5. Asociación de variables del control metabólico y sociodemográficas y con la neuropatía diabética

4.5.1. Perfil lipídico

Dentro de las variables correspondientes al perfil lipídico no se encontró asociación con neuropatía a excepción del colesterol total en relación al método del monofilamento que mostró una gran tendencia con una $p=0,051$ (Tabla 16).

Tabla 16. Relación entre perfil lipídico y presencia de neuropatía diabética de acuerdo a los diferentes métodos diagnósticos

		<i>Examen Físico</i>	<i>Monofilamento</i>	<i>Percepción Vibratoria</i>	<i>Reflejo Aquileo</i>
	Media	176,83 ± 46,4	166,7 ± 35,4	170,5±53,1	179,8±42,35
Colesterol total	Z	-1,05	-1,97	-1,05	-1,06
	P	0,305	0,051	0,207	0,869
	OR p	2,596	-	0,810	1,600
IC 95%	Min.	1,184	-	0,071	0,829
	Max.	5,693	-	9,180	3,087
	Media	58,3±14,2	55,8±13,1	59,2±13,66	58,2±12,9
c-HDL	Z	-1,34	-1,40	-0,12	-0,04
	P	0,175	0,168	0,904	0,967
	OR p	1,050	-	-	0,909
IC 95%	Min.	0,447	-	-	0,436
	Max.	2,463	-	-	1,895
	Media	88,51±35,47	82,6±29,5	83,6±35,03	90,6±33,5
c-LDL	Z	-0,48	-1,56	-0,99	-0,07
	P	0,633	0,118	0,319	0,941
	OR p	2,510	-	0,667	1,449
IC 95%	Min.	1,180	-	0,059	0,773
	Max.	5,343	-	7,475	2,716

	Media	153,88±75,7	143,5±46,4	159,4±89,8	153,2±71,4
Triglicéridos	Z	-0,32	-0,74	-0,41	-1,18
	P	0,744	0,453	0,684	0,239
	OR p	1,073	0,875	1,667	1,126
IC 95%	Min.	0,522	0,072	0,199	0,617
	Max.	2,206	10,692	13,984	2,055

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.5.2. Función renal

La creatinina y el FG según la fórmula del CKD-EPI mostraron asociación estadísticamente significativa con una $p < 0,05$ tanto para la percepción vibratoria como para el reflejo aquileo (Tabla 17).

Tabla 17. Relación entre la función renal y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

		<i>Examen Físico</i>	<i>Monofilamento</i>	<i>Percepción Vibratoria</i>	<i>Reflejo Aquileo</i>
	Media	1,10 ± 0,38	1,02 ± 0,35	1,05 ± 0,19	1,05±0,34
Creatinina	Z	-0,29	-0,24	-2,06	-2,27
	P	0,772	0,813	0,041	0,023
	OR p	0,469	-	-	0,385
IC 95%	Min.	0,136	-	-	0,131
	Max.	1,610	-	-	1,133
	Media	60,18±16,36	63,60 ± 16,38	58,56±12,40	63,29±16,77
CKD-EPI	z	-0,18	-0,96	-2,84	-3,33
	p	0,862	0,335	0,003	0,001
	OR p	1,131	0,471	0,846	0,544
IC 95%	Min.	0,562	0,039	0,102	0,299
	Max.	2,279	5,708	7,036	0,990

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.5.3. Hemoglobina glicosilada

Con respecto a la hemoglobina se encontró que el presentar una HbA1c > 7% incrementa el riesgo de tener neuropatía (OR p=3,5), sin embargo, esto no es estadísticamente significativo (Tabla 18).

Tabla 18. Relación entre la hemoglobina glicosilada y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

<i>Hemoglobina Glicosilada</i>						
	Media	Z	P	OR p	Intervalo de confianza	
					Min.	Max.
Examen Físico	7,90 ± 1,47	-1,46	0,145	0,778	0,386	1,568
Monofilamento	7,60 ± 1,06	-0,01	0,991	3,500	0,286	42,769
Percepción Vibratoria	7,75±1,56	-0,05	0,961	0,333	0,030	3,676
Reflejo Aquileo	7,76 ± 1,40	-1,13	0,250	1,443	0,798	2,610

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

En relación con la asociación de hemoglobina glicosilada alterada con las otras variables se encontró una fuerte significancia entre edad, tiempo de enfermedad, glicemia capilar y función renal independientemente de presentar o no neuropatía diabética (Tabla 19).

Tabla 19. Relación entre la hemoglobina glicosilada

	Hemoglobina glicosilada menor o igual a 7		Hemoglobina glicosilada mayor a 7		z	P
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
Edad (años)	66,75	10,35	63,70	11,03	-4,40	0,000
Tiempo de enfermedad (años)	8,82	5,73	12,73	7,70	-2,76	0,005
Talla (m)	1,52	0,07	1,52	0,08	-0,24	0,822
Peso (kg)	67,97	13,32	68,53	12,05	-0,95	0,347
IMC	28,31	7,61	29,43	4,22	-0,97	0,324
Glicemia capilar (mg/dl)	109,63	33,52	156,33	62,56	-6,33	0,000
Creatinina (mg/dl)	1,00	0,35	1,03	0,32	-2,94	0,003
Colt(mg/dl)	180,25	39,25	179,75	43,84	-0,65	0,521
c-Hdl(mg/dl)	59,86	13,92	57,27	13,10	-0,16	0,872
c-Ldl(mg/dl)	91,35	31,95	90,02	33,27	-1,10	0,268
TG (mg/dl)	146,40	59,69	170,17	120,90	-0,14	0,891
CKD-EPI ml/mm/1,73sc	66,82	15,29	64,98	17,49	-3,96	0,000

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.5.4. Glicemia capilar

La glicemia capilar elevada representa un riesgo elevado para presentar ND de acuerdo al método del monofilamento de Semmes Weinstein (OR p=7.42) a pesar de no ser significativa. Siendo el examen físico el único en mostrar significancia para esta variable (Tabla 20).

Tabla 20. Relación entre la glicemia capilar y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

	<i>Glicemia Capilar</i>				Intervalo de confianza	
	Media	z	P	OR p	Min.	Max.
Examen Físico	145,90 ± 61,87	-2,36	0,019	1,403	0,628	3,137
Monofilamento	145,78 ± 78,43	-0,45	0,652	7,429	0,585	94,324
Percepción Vibratoria	134,46 ± 55,24	-0,55	0,589	1,267	0,107	14,949
Reflejo Aquileo	142,05 ± 58,32	-1,08	0,279	1,628	0,767	3,454

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.5.5. Edad y tiempo de enfermedad

La edad y tiempo de enfermedad presentan una fuerte asociación con la presencia de neuropatía diabética en tres de los cuatro métodos diagnósticos aplicados a la población. Además se determinó que más del 55% de pacientes diagnosticados presentaron un tiempo de enfermedad mayor a 10 años (Tablas 21 y 22) (Figura 3).

Tabla 21. Relación entre la edad y presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

	<i>Edad</i>		
	Media	Z	P
Examen Físico	68,83 ± 10,44	-0,05	0,957
Monofilamento	70,75 ± 9,00	-3,61	0,000
Percepción Vibratoria	72,93 ± 9,53	-4,28	0,000
Reflejo Aquileo	66,73 ± 10,13	-4,09	0,000

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

Tabla 22. Relación entre el tiempo de enfermedad y la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

<i>Tiempo de Enfermedad</i>						
	Media	z	P	OR p	Intervalo de confianza	
					Min.	Max.
Examen Físico	13,74 ± 8,10	-0,19	0,852	1,348	0,663	2,742
Monofilamento	14,78 ± 10,09	-2,41	0,016	1,667	0,137	20,230
Percepción Vibratoria	13,86 ± 8,87	-1,89	0,064	-	-	-
Reflejo Aquileo	12,54 ± 7,73	-3,59	0,000	1,130	0,626	2,037

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

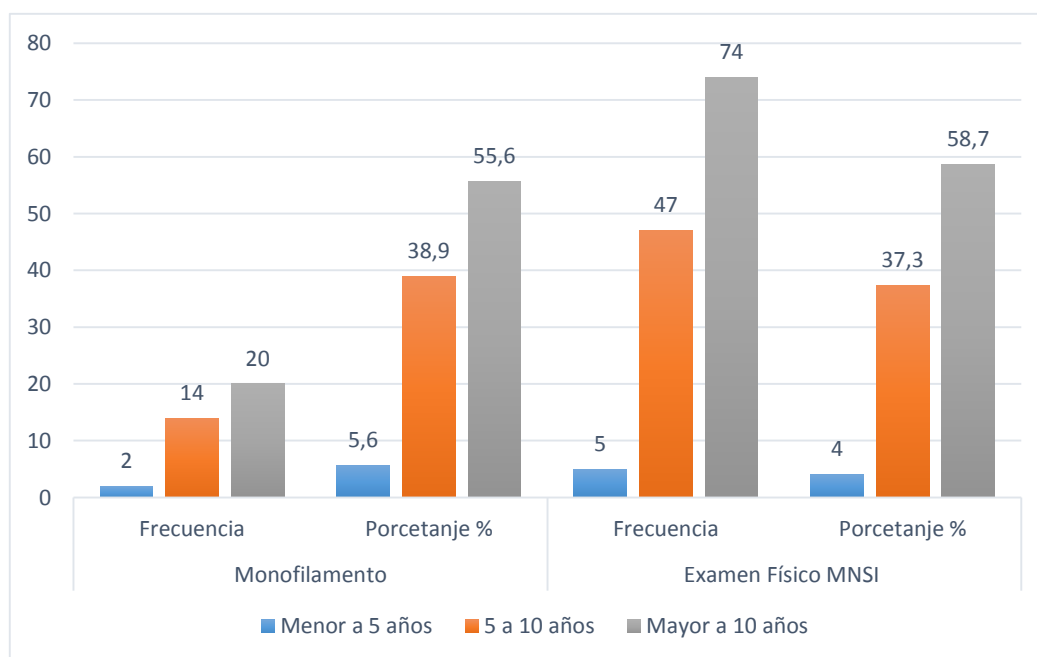


Figura 3. Presencia de neuropatía de acuerdo con el tiempo de enfermedad.

4.5.6. Peso, talla e IMC

En relación con las medidas antropométricas se encontró asociación tanto para peso ($p=0,028$) e IMC ($p=0,012$) con la alteración de la percepción vibratoria, mientras que en el examen físico del MNSI la talla mostro una $p=0,025$ (Tablas 23 y 24).

Tabla 23. Relación entre la talla y el peso con la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

	<i>Talla</i>			<i>Peso</i>		
	Media	Z	P	Media	Z	P
Examen Físico	1,52 ± 0,08	-2,22	0,025	67,75 ± 11,39	-0,29	0,766
Monofilamento	1,51 ± 0,08	-1,66	0,099	68,04 ± 11,31	-0,17	0,859
Percepción Vibratoria	1,51 ± 0,09	-0,85	0,398	62,75 ± 10,93	-2,24	0,028
Reflejo Aquileo	1,52 ± 0,08	-0,36	0,715	68,05 ± 11,77	-0,05	0,966

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

Tabla 24. Relación entre el IMC y la presencia de neuropatía diabética de acuerdo con los diferentes métodos diagnósticos

	<i>IMC</i>				Intervalo de confianza	
	Media	z	p	OR p	Min.	Max.
Examen Físico	29,40 ± 4,66	-1,11	0,266	2,500	0,894	6,987
Monofilamento	29,95 ± 4,43	-1,03	0,301	-	-	-
Percepción Vibratoria	27,50 ± 4,51	-2,48	0,012	3,134	0,398	24,710
Reflejo Aquileo	29,29 ± 4,54	-0,29	0,757	0,907	0,389	2,116

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

4.5.7. Concordancia entre los diferentes métodos diagnósticos y el monofilamento

Adicionalmente se estableció la concordancia a través del índice Kappa de los diferentes métodos diagnósticos en relación con el de mayor sensibilidad y especificidad, la cual fue débil (Tabla 25).

Tabla 25. Sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnóstico de neuropatía diabética utilizados

	<i>Monofilamento</i>	<i>Percepción vibratoria</i>	<i>Reflejo Aquileo</i>	<i>Examen físico (MNSI)</i>
<i>Sensibilidad</i>	57-93%	72,2%	25%	55,5%
<i>Especificidad</i>	75-100%	6,9%	58,1%	39,7%
<i>VPP</i>	84-100%	9,2%	7,3%	10,8%
<i>VPN</i>	36-94%	65,5%	85,41%	87,1%
<i>Índice Kappa</i>	-	0,227	0,060	0,023
<i>Valor p</i>	-	0,000	0,052	0,586

Elaborado por: Alejandra Cordero y Julia Montero 2017.

CAPÍTULO V

5. Discusión

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus por lo cual es importante su diagnóstico oportuno. En el presente estudio al aplicar el MNSI se obtuvo una prevalencia de ND del 40,6%. Este resultado concuerda con una investigación realizada en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) de Lima-Perú, en la cual se evaluaron a 62 pacientes de los cuales el 45% (28 pacientes) presentaron diagnóstico de ND según el examen físico del MNSI (et al. Ticse, 2013).

A diferencia del estudio realizado en México por Ibarra y colaboradores que evidenció una prevalencia de ND del 69%, donde se obtuvo una muestra de tamaño similar a la del presente estudio, 348 pacientes, sin embargo, no se detallan los parámetros de control metabólico (Ibarra et al., 2012).

En este trabajo al tomar en cuenta el examen físico original del MNSI que consta de 4 secciones, se obtuvo una prevalencia superior a la mencionada previamente, por lo que se realizó una modificación a este excluyendo el primer ítem ya que afectaba el total de casos positivos al ser la inspección un aspecto muy subjetivo.

Las afecciones dermatológicas en pacientes con DM pueden presentar varias causas pudiendo ser de origen infeccioso, metabólico, vascular, neuropático o causados por enfermedades asociadas. Un estudio realizado por médicos dermatólogos en pacientes con DMT2 en Quito-Ecuador reportó que las patologías de piel más frecuentes fueron onicomycosis (45%), acrocordones, (42%), xerosis (39%) y callosidades (32%). De las cuales la única enfermedad cutánea cuya prevalencia fue significativamente más alta

en el grupo con mal control metabólico, en relación con los pacientes bien controlados, fue la onicomicosis. En concordancia con los resultados obtenidos en esta investigación donde se encontraron anormalidades en la mayoría de los pacientes, siendo las más frecuentes piel seca, callos e infección por onicomicosis. Además indican que otros factores como la exposición profesional o recreativa a los hongos causales, el estado socioeconómico y el clima pueden estar relacionados con estas patologías. Justificando la eliminación del primer ítem (inspección) del examen físico (Barrera-Guarderas et al., 2017). En contraste con la investigación llevada a cabo por M. Lunetta et al. se encontró únicamente 6 sujetos (11%) que presentaron alteraciones en la apariencia de los pies (Lunetta, Le Moli, Grasso, & Sangiorgio, 1998).

Al tomar en cuenta exclusivamente el cuestionario del MNSI 44 pacientes (14,2%) presentaron síntomas de neuropatía. Las principales alteraciones encontradas fueron pies entumecidos, ardor o dolor en miembros inferiores y sensibilidad incrementada al tacto de las piernas. Existen diversas bibliografías que muestran una variabilidad en relación a la presencia de síntomas de neuropatía, así un estudio realizado en Arabia Saudita reporta que del total de pacientes con ND (45%) solo el 7,4% presento clínica. En contraste Kastenbauer menciona una prevalencia de síntomas en el 37,5% de su población (Al-Geffari, 2012) (Kästenbauer, Irsigler, Sauseng, Grimm, & Prager, 2004). Mete et al. en su trabajo realizado en Turquía en el año 2013 menciona que del total de pacientes diagnosticados con neuropatía el 70% presento un score de ≥ 7 en el cuestionario. Por lo cual sugiere que el diagnóstico de neuropatía que depende solo de los síntomas puede ser engañoso, teniendo en cuenta que esta patología puede cursar asintomática (Mete et al., 2013). Inicialmente investigadores propusieron algunos cuestionarios además del examen físico, pero los resultados mostraron que son menos

eficientes debido a que son esencialmente subjetivos, consumen mucho tiempo, dependen tanto del paciente como del examinador y tampoco pueden detectar todos los casos de neuropatía y su gravedad (Fateh, Madani, Heshmat, & Larijani, 2015).

Es múltiple la literatura que aporta técnicas para la valoración clínica de la neuropatía sensitiva, con la semejanza que deben ser métodos prácticos, útiles y económicos, sin ser invasivos ni causar dolor al paciente, entre los que destacan el diapason (128Hz), el martillo de reflejos y el monofilamento de Semmens Weinstein (González C., 2012).

Dentro de los objetivos planteados en esta investigación fue evaluar el porcentaje de pacientes con neuropatía periférica diabética con los diferentes métodos, encontrando una mayor prevalencia al aplicar el método del reflejo Aquileo con un 60,6%, seguido por la prueba del monofilamento con un 11,6% y la percepción vibratoria con un 9,4%.

En la investigación realizada al norte de India en el año 2011 por Jayaprakash P. et al en una población constituida por 1044 pacientes con una edad promedio de $53,3 \pm 11,8$ años y con una duración media de la diabetes mellitus de $7,18 \pm 6,92$ años se encontró alterada la prueba del monofilamento en 321 sujetos, lo que representa una prevalencia del 30,7%, con la percepción vibratoria se encontró un 30,9% y de acuerdo con el reflejo aquileo se diagnosticó esta complicación en un 45,1% (Jayaprakash et al., 2011). La variación de prevalencia en relación a este estudio se debe principalmente a niveles mayores de HbA1c mostrando una media de $8,79 \pm 2,54$.

De manera similar en la publicación realizada por Al-Geffari M, en una población total de 242 pacientes los resultados revelaron que la prevalencia de neuropatía diabética periférica evaluado por la presencia de vibración mediante el diapason fue

del 32,6%, con el monofilamento de 10 gramos un 31,4% y con respecto al reflejo aquileo se obtuvo una prevalencia del 23,1% (Al-Geffari, 2012).

La prevalencia elevada al utilizar el reflejo aquileo puede ser justificada por una limitación articular (LMA) descrita en pacientes diabéticos, caracterizada por una reducción simétrica del movimiento articular afectando a pequeñas y grandes articulaciones. La misma investigación reporta una asociación entre las complicaciones crónicas de la DM y la LMA. Del total de pacientes estudiados (n=70) 43 tuvieron clínica significativa de neuropatía y el 74,4% de estos presentaron LMA con una $p < 0,01$ (Román B., Pacheco A., & Andrade V., 1999).

Varios estudios señalan que la probabilidad de desarrollar esta patología es directamente proporcional a la duración de la diabetes y se asocia a una mayor probabilidad de presentar complicaciones microvasculares, destacando la DSPN. Mineoka y colaboradores reportan una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la limitación articular y la presencia de neuropatía (López-Martín et al., 2015) (Mineoka et al., 2017).

Un estudio publicado por la Revista de Medicina Eugenio Espejo en el año 2015 reportó una prevalencia más elevada del 18% con la utilización del monofilamento. A esto se debe añadir que los valores reportados por dicho estudio reflejan un control inadecuado para los diferentes parámetros metabólicos, encontrándose un valor medio de HbA1c de $8,46\% \pm 2,60$, en relación al $7,69\% \pm 1,39$ hallado en este trabajo (Castillo Carvajal, Privitera Torres, & Barrera Guarderas, 2015).

En relación con los años de diagnóstico de diabetes se encontró que la media fue de $13,74 \pm 8,10$ y $14,78 \pm 10,09$ años para el MNSI y monofilamento respectivamente.

Fateh et al. reportaron una media de $11,5 \pm 6,4$ años de enfermedad para quienes presentaron neuropatía con el MNSI con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$), lo que difiere de los resultados encontrados en el presente estudio donde el tiempo de enfermedad no presentó significancia estadística en el MNSI ($p=0,852$), pero concuerda con lo encontrado en los otros métodos diagnósticos donde sí se halló una fuerte asociación con la presencia de ND. Demostrando que el mayor tiempo de exposición a hiperglicemia se relaciona consistentemente con el estrés oxidativo y con la degeneración neural que ocurre en la neuropatía (Fateh et al., 2015). En el estudio realizado por Mete T. et al. se encontró que el período de enfermedad fue más largo en pacientes diagnosticados de polineuropatía diabética en comparación con pacientes no diagnosticados de esta patología con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$) (Mete et al., 2013).

En esta investigación el 6,5% ($n=20$) y el 36,5% ($n=113$) de pacientes presentaron función renal alterada de acuerdo con la creatinina sérica y al CKD-EPI respectivamente. De manera similar Castillo et al, al realizar el aclaramiento de creatinina calculado por medio de la fórmula de Cockcroft-Gault, presentó una filtración glomerular media de $66,9 \pm 26$ ml/min y un total de 42,25% de pacientes con función renal alterada (Castillo Carvajal et al., 2015). Lo que concuerda con varias bibliografías donde mencionan que la nefropatía diabética es la primera causa de insuficiencia renal crónica (IRC) y está presente en el 20 al 40% de los diabéticos (Louhibi Rubio et al., 2012).

Un estudio realizado en España el cual tenía por objetivo establecer la prevalencia de IRC en diabéticos tipo 2 al comparar la tasa del filtrado glomerular por la fórmula de Cockcroft-Gault corregida para la superficie corporal y el basado en la creatinina sérica

utilizando puntos de corte similares a los de este estudio (creatinina plasmática $>1,3$ mg/dl, $FG \leq 60$ ml/min/1,73m²) mostró una prevalencia de insuficiencia renal del 40,5% y del 12% respectivamente (Tranche Iparraguirre, Riesgo García, Marín Iranzo, Díaz González, & García Fernández, 2005).

En el presente trabajo se encontró una asociación de neuropatía diabética con la creatinina sérica ($p < 0,05$) y una FG disminuida según la fórmula del CKD-EPI ($p < 0,003$) para la percepción vibratoria y el reflejo aquileo. Al igual que un estudio realizado por Zhang et al. en Italia en el año 2017 que reportó que los pacientes con ND presentaron asociación estadísticamente significativa con niveles elevados de creatinina ($p < 0,001$) y menor tasa de FG ($p = 0,000$) (Zhang, Jiang, Shen, & Yan, 2017). Igualmente Wang D et al. en su estudio realizado en Arabia Saudita en el 2014 demostró que niveles más altos de creatinina se asociaron fuertemente ($p = 0,001$) con la presencia de DSPN (Wang, Bakhotmah, Hu, Ali Alzahrani, & Herder, 2014).

Al evaluar el perfil lipídico este no tuvo relación significativa con la neuropatía diabética como lo demuestra Fathe et al. donde sus resultados mostraron que la hiperlipidemia (colesterol total >200 o triglicéridos >150) no presentó una diferencia significativa con la neuropatía tanto en las evaluaciones del cuestionario (MNSI) como en la velocidad de conducción nerviosa (Fateh et al., 2015). El estudio realizado por Kisozi T. et al. en el 2017 tampoco encontró asociación significativa entre el colesterol total ($p = 0,349$), c-HDL ($p = 0,547$) y c-LDL ($p = 0,878$) y presencia de neuropatía diabética (Kisozi et al., 2017).

En contraste con una publicación del *New England Journal of Medicine* donde se estableció que además del control glucémico, la incidencia de neuropatía se asocia con factores de riesgo cardiovasculares potencialmente modificables, que incluyen

hiperlipidemia, índice de masa corporal elevado, tabaquismo e hipertensión (Tesfaye et al., 2005). De manera similar un estudio realizado en Utah en el 2013 demostró que los sujetos con neuropatía diabética probable tenían un colesterol HDL inferior ($p=0,02$) que aquellos sin características de neuropatía (Smith & Singleton, 2013).

5.1. Limitaciones

- Al encontrarnos con una población principalmente adulta mayor la exploración física resultó dificultosa por la falta de comprensión de los pacientes a las maniobras realizadas, pese a que fueron explicadas previamente.
- La hoja de recolección de datos al ser un 50% autoadministrada por el paciente y siendo su valoración subjetiva en los diferentes ítems pudo contribuir a la alta prevalencia de neuropatía diabética.
- Al contar con una población mayoritariamente femenina la muestra no fue homogénea.
- La falta de acceso a los estudios de laboratorio de un grupo de pacientes obligo a excluir a estos de la investigación por no cumplir los criterios de inclusión.
- En relación al análisis individual del cuestionario y examen físico del MNSI la bibliografía fue limitada.

CAPÍTULO VI

6. Conclusiones

- Se determinó al método del monofilamento como el de mayor sensibilidad y especificidad para el screening de neuropatía diabética en el primer nivel de atención, al ser un método de fácil aplicación, alta reproductibilidad y de conocimiento general por el personal médico, encontrándose con este una prevalencia del 11,6% en la población de este estudio.
- Según el cuestionario del MNSI solo el 14,2% de los pacientes mostraron síntomas de neuropatía clínica, en contraste con el examen físico donde se obtuvo una prevalencia del 40,6%. Los primeros son menos eficientes debido a que son esencialmente subjetivos, dependen tanto del paciente como del examinador y tampoco pueden detectar todos los casos de neuropatía y su gravedad.
- La prevalencia elevada (60,3%) al aplicar el método del reflejo aquileo estuvo sujeta a una falta de colaboración del paciente, por lo que no expresa la prevalencia real en la población estudiada.
- La percepción vibratoria mediante el uso del diapasón de 128 Hz mostró una prevalencia del 9,4%, resultado que se correlacionó con los obtenidos por el método del MF.
- La edad y el tiempo de enfermedad fueron variables determinantes para la presentación de neuropatía diabética, lo que se explica por un mayor tiempo de exposición al estado hiperglicémico,
- El examen físico del MNSI presenta un valor predictivo negativo elevado, lo cual indica que es un método útil para determinar a aquellos pacientes que no presentan patología neuropática.
- Se obtuvo un menor porcentaje de alteración en la función renal tomando en cuenta el valor de creatinina en contraste con la fórmula CKD-EPI, lo que indica que un alto porcentaje de pacientes diabéticos muestran una insuficiencia renal oculta.
- La hemoglobina glicosilada al ser un parámetro metabólico de control y que en esta población presenta una media de $7,69\% \pm 1,39$ cercano a los objetivos establecidos por el ADA no mostró asociación con neuropatía.

- La creatinina sérica y la FG presentaron asociación significativa con la presencia de neuropatía para los métodos de percepción vibratoria y reflejo aquileo.
- El perfil lipídico, peso e IMC no tuvieron relación estadísticamente significativa con la aparición de neuropatía diabética, sin embargo, deben ser controladas periódicamente en un paciente con diabetes.

6.1. Recomendaciones

- Se recomienda la enseñanza de la aplicación del MNSI a nivel de las aulas de pregrado y posgrado de la facultad de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador con el propósito de que este instrumento pueda ser reproducible en el trabajo práctico que estudiantes y médicos realizan en los diferentes niveles de salud al ser este un instrumento de fácil aplicación y bajo costo.
- Ejecutar una adecuada capacitación del personal de salud en técnicas semiológicas diagnósticas enfocadas en neuropatía diabética, ya que los estudios demuestran una falta de conocimiento por parte de los médicos generales.
- El screening de neuropatía diabética debe llevarse a cabo anualmente en todo paciente que presente factores de riesgo, ya que esta puede estar presente en 10 al 30% de los sujetos con intolerancia a la glucosa y cursar asintomática en un 50%.
- Realizar un seguimiento regular en el paciente con diabetes recordando que un control metabólico dentro de los parámetros establecidos por el ADA, ha demostrado ser un factor protector para las complicaciones crónicas de la diabetes.
- La valoración de la función renal en el paciente con diabetes no solo debe estar a expensas del valor de creatinina sérica sino también mediante la estimación de la tasa de filtración glomerular calculada por cualquiera de las fórmulas validadas internacionalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. ADA. (2017). American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*, Volume 40. <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>
2. Aguilar Rebolledo, F. (2009). *Neuropatía Diabética, Aspectos prácticos, diagnósticos, terapéuticos y medidas profilácticas*. (Tercera ed). Mexico: Alfil,SA de C.V.
3. Al-Geffari, M. (2012). Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. *International Journal of Health Sciences, Qassim University*, 6(2).
4. Araya, R., & Galleguillos, I. (2009). DIABETES Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA. *REV. MED. CLIN. CONDES* , 20(512), 687–697.
5. Bakris, G. L. (2017). Overview of diabetic nephropathy - UpToDate.
6. Barrera-Guarderas, F., Santacruz-Guzmán, G., Zambrano-Costales, M., Serrano-Dueñas, M., Gordillo-Altamirano, F., & Palacios-Álvarez, S. (2017). Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador. *Revista Mexicana Dermatología*, 457–473.
7. Blanes JL, Lluch I, Morillas C, Nogueira JM, & Hernández A. (2002). Fisiopatología. In *Tratado de Pie Diabético* (Primera, pp. 19–31). Madrid: Jarpyo Editores.
8. Campos Kraychete, D., & Sakata, R. K. (2011). Neuropatías Periféricas Dolorosas. *Rev Bras Anestesiología ARTÍCULO DE REVISIÓN Revista Brasileira de Anestesiología*, 61(5), 351–360.
9. Castillo Carvajal, G., Privitera Torres, M., & Barrera Guarderas, F. (2015). Relación entre el resultado de la prueba de monofilamento como indicador de neuropatía periférica con el control metabólico de los pacientes con diabetes del centro de salud de Chimbacalle, Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador. *REVISTA ECUATORIANA MEDICA EUGENIO ESPEJO*, 4(5), 48–54.
10. Cerdà Esteve, M., Fernández, M., Goday, A., & Cano, J. F. (2007). Revisión de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus en España. *JANO Medicina Y Humanidades*.
11. Chopra, K., & Tiwari, V. (2011). Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(3), 348–362. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x>

12. Clair, C., Cohen, M. J., Eichler, F., Selby, K. J., & Rigotti, N. A. (2015). The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 30(8), 1193–1203. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3354-y>
13. Cruz Hernández, J., Emiliano Licea Puig, M., Hernández García, P., Abraham Marcel, E. A., Yanes Quesada, M., Ginecoobstétrico Docente América Arias La Habana, H., ... Clínico MINSAP Cuba, L. (2011). Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Revista Mexicana Patología Clínica*, 58(2), 102–107.
14. Dehesa López, E. (2008). Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *El Residente*, III(3), 73–78.
15. Delgado Díaz, D., Herrera Villabona, E., & Camargo Lemos, D. (2004). La prueba de los monofilamentos: una alternativa para la detección oportuna del riesgo de pie diabético. *Rev. Univ. Ind. Santander, Salud*, 36(1), 32–39.
16. Diabetes Care. (2016). Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*, 39(Supplement 1), S72–S80. <https://doi.org/10.2337/dc16-S012>
17. Díaz-Flores, M., Baiza-Gutman, L. A., Ibáñez-Hernández, M. Á., Pascoe-Lira, D., Guzmán-Greenfel, A. M., & Kumate-Rodríguez, J. (2004). Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gaceta Médica de México*, 140(4), 437–447.
18. Donnelly, R., Emslie-Smith, A. M., Gardner, I. D., & Morris, A. D. (2000). Topic collections Vascular complications of diabetes. *BMJ*, 320, 1062–1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1062>
19. Fateh, H. R., Madani, S. P., Heshmat, R., & Larijani, B. (2015). Correlation of Michigan neuropathy screening instrument, United Kingdom screening test and electrodiagnosis for early detection of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 15(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0229-7>
20. Feldman, E. L. (2016). Epidemiology and classification of diabetic neuropathy - UpToDate.
21. Feldman, E. L. (2017). Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy.
22. Feldman, E. L. (2017). Pathogenesis and prevention of diabetic polyneuropathy - UpToDate.

23. Fraser, C. E., & D'Amico, D. J. (2017). Diabetic retinopathy: Classification and clinical features - UpToDate.
24. Freire, W., Ramirez, M., Belmont, P., & et al. (2014). Ministerio de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion ENSANUT-ECU 2012, *Primera Ed.*
25. González Cáceres, J. (2012). Test del monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein en la exploración sensorial. *Revista Electronica de PortalesMedicos.com*, 1–9.
26. Günther Schaffeld, B., & Behn, C. (1996). *Fisiología humana : curso práctico de aplicación clínica* (1a. ed.). Santiago de Chile: Universitaria.
27. Guzmán-herrera, S., Muñoz-zurita, G., & Pezzat-zaid, E. (2015). Conocimientos prácticos sobre neuropatía diabética en médicos especialistas en medicina familiar y residentes de una Unidad de Medicina Familiar, *26(2702)*, 5–11.
28. Herman, W. H., Pop-Busui, R., Braffett, B. H., Martin, C. L., Cleary, P. A., Albers, J. W., ... DCCT/EDIC Research Group. (2012). Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, *29(7)*, 937–44. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>
29. Herrera Ricaurte, M., Mora E, & Solís Sánchez, C. (2017). Ministerio de Salud Publica, Guía de Práctica Clínica (GPC) Diabetes mellitus tipo 2. Quito.
30. Ibarra, C., Rocha, J., Hernández, R., Nieves, R., & Leyva, R. (2012). Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Rev Med Chile*, *140*, 1126–1131.
31. Ibarra C., Rocha J., et al. (2012). [Prevalence of peripheral neuropathy among primary care type 2 diabetic patients]. *Revista Médica de Chile*, *140(9)*, 1126–31. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000900004>
32. International Diabetes Federation. (2013). *Atlas de la diabetes de la FID. International Diabetes Federation*. <https://doi.org/2-930229-80-2>
33. Jaiswal, M., Divers, J., Dabelea, D., Isom, S., Bell, R. A., Martin, C. L., ... Feldman, E. L. (2017). Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, *40(9)*, 1226–1232. <https://doi.org/10.2337/dc17-0179>
34. Jayaprakash, P., Bhansali, A., Bhansali, S., Dutta, P., Anantharaman, R., Shanmugasundar, G., & Ravikiran, M. (2011). Validation of bedside methods in

- evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *The Indian Journal of Medical Research*, 133(6), 645–9.
35. Jurado Campos, J., Llover Téllez, M., Blanco Lapaz, R., Vidal Cortada, J., & Pou Torelló, J. M. (2002). Evaluación de la neuropatía diabética y de diferentes factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de edad avanzada atendidos en asistencia primaria. *Endocrinología Y Nutrición*, 49(10), 316–321. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(02\)74481-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(02)74481-1)
 36. Kästenbauer, T., Irsigler, P., Sauseng, S., Grimm, A., & Prager, R. (2004). The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 18(1), 27–31. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(03)00071-0)
 37. Kisozi, T., Mutebi, E., Kisekka, M., Lhatoo, S., Sajatovic, M., Kaddumukasa, M., ... Katabira, E. (2017). Prevalence, severity and factors associated with peripheral neuropathy among newly diagnosed diabetic patients attending Mulago hospital: a cross-sectional study. *African Health Sciences*, 17(2), 463–473. <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.21>
 38. Laffel, L., & Svoren, B. (2017). Comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents - UpToDate.
 39. Lee, S., Kim, H., Choi, S., Park, Y., Kim, Y., & Cho, B. (2003). Clinical Usefulness of the Two-site Semmes-Weinstein Monofilament Test for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Korean Med Sci*.
 40. Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison Medicina* (18a Edición). Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. .
 41. López-Alburquerque, T., & Pascual Gómez, J. (2008). Neuropatías diabéticas. Factores de riesgo. Valoraciones pronósticas. Planificación de seguimiento. Medidas terapéuticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(17), 1130–1137. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)73216-8](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)73216-8)
 42. López-Martín, I., Benito Ortiz, L., Rodríguez-Borlado, B., Cano Langreo, M., García-Martínez, F. J., & Martín Rodríguez, M. F. (2015). Asociación entre el síndrome de movilidad articular limitada y el riesgo de caídas accidentales en pacientes diabéticos. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 41(2), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.03.007>
 43. Louhibi Rubio, L., Silva Fernández, J., & Huguet Moreno, I. (2012). Complicaciones

- microvasculares: nefropatía diabética. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(17), 1003–1010. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70419-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70419-5)
44. Lunetta, M., Le Moli, R., Grasso, G., & Sangiorgio, L. (1998). A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 39(3), 165–172. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(98\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(98)00005-9)
 45. Manuscript, A. (2013). NIH Public Access, 29(7), 937–944. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>.Use
 46. Martínez Conde Fernández, A., Mauricio Paredes Fernández, C., & Zacarías Castillo, R. (2002). Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*, 5(1), 7–23.
 47. Martínez Martínez, A., & Rábano Gutiérrez, A. (2002). Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso. *REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA*, 35(1), 63–76.
 48. McCulloch, D. K. (2017). Overview of medical care in adults with diabetes mellitus - UpToDate.
 49. McCulloch, D. K., & Hayward, R. A. (2017). Screening for type 2 diabetes mellitus - UpToDate.
 50. Mete, T., Aydin, Y., Saka, M., Cinar Yavuz, H., Bilen, S., Yalcin, Y., ... Guler, S. (2013). Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *International Journal of Endocrinology*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/821745>
 51. Mineoka, Y., Ishii, M., Tsuji, A., Komatsu, Y., Katayama, Y., Yamauchi, M., ... Fukui, M. (2017). Relationship between limited joint mobility of the hand and diabetic foot risk in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, 9(6), 628–633. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12460>
 52. Moghtaderi, A., Bakhshipour, A., & Rashidi, H. (2006). Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(5), 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.08.003>
 53. Montañés Bermúdez, R., Sanjuán, B. J., Samper, oliver A., Ballarín Castán, J. A., & García, G. S. (2010). Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología (Madrid)*, 30(2), 185–194.
 54. Montañés Bermúdez, R., Sanjuán, J. B., Samper, A. O., Ballarín Castán, J. A., & Gràcia García, S. (2010). *Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la*

- estimación del filtrado glomerular. Nefrología (Madrid)* (Vol. 30). Sociedad Española de Nefrología.
55. Muntean, C., Cătălin, B., Tudorică, V., & Moța, M. (2016). Efficiency of Michigan neuropathy screening instrument and nerve conduction studies for diagnosis of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, 23(1), 55–65. <https://doi.org/10.1515/rjdnmd-2016-0007>
 56. Papanas, N., & Ziegler, D. (2015). DIABETIC STUDIES The Review of Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The Review of DIABETIC STUDIES*, Volumen 12. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.48>
 57. Parra-Ortega, I., & Jonguitud-Díaz, V. (2007). La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados. *Rev Mex Patol Clin*, 54(3), 112–115.
 58. Pedraza, L. (2009). NEUROPATÍAS DIABÉTICAS FORMAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 20(5), 681–686.
 59. Perales Céspedes, M. P., & Martín Almendra, M. A. (2005). Papel de Atención Primaria en las complicaciones crónicas de la diabetes. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 31(6), 265–269. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(05\)72926-9](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(05)72926-9)
 60. Pesquera Gonzalez, C. (2011). Monofilamento de Semmes-Weinstein. *Diabetes Practica. Actualización Y Habilidades En Atención Primaria*.
 61. Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., ... Ziegler, D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40, 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
 62. Román B., J., Pacheco A., M., & Andrade V., L. (1999). La Limitación de la Movilidad Articular en Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Peruana de Reumatología*, 5(1).
 63. Rosenberg, N. R., Portegies, P., De Visser, M., & Vermeulen, M. (2001). Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 205–209.
 64. Samper Bernal, D., Moneris Tabasco, M. M., Homs Riera, M., & Soler Pedrola, M. (2010). Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Revista de La Sociedad Espanola de Dolor*, 17(6), 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.resed.2010.06.002>
 65. Smith, A. G., & Singleton, J. R. (2013). Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27(5), 436–

442. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003>
66. Soca, P. E., Bahr Valcárcel, A. P., & Niño Escofet, S. (2005). Mecanismos moleculares del daño microvascular de la diabetes mellitus.
67. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E. M., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., ... Fuller, J. H. (2005). Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782>
68. Ticse, R., Pimentel, R., Mazzeti, P., & Villena, J. (2013). INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Perú High frequency of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients in a general hospital . *Rev Med Hered. Rev Med Hered*, 24(24).
69. Tranche Iparraguirre, S., Riesgo García, A., Marín Iranzo, R., Díaz González, G., & García Fernández, A. (2005). Prevalencia de insuficiencia renal «oculta» en población diabética tipo 2. *Atención Primaria*, 35(7), 359–364. <https://doi.org/10.1157/13074294>
70. Trujillo Solórzano, I. (2017). Pie diabético. In *Diabetes tipo 2 y riesgo alto de adquirir diabetes* (Primera ed, pp. 97–132). Quito.
71. Wang, D. D., Bakhotmah, B. A., Hu, F. B., Ali Alzahrani, H., & Herder, C. (2014). Prevalence and Correlates of Diabetic Peripheral Neuropathy in a Saudi Arabic Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106935>
72. Xiong, Q., Lu, B., Ye, H., Wu, X., Zhang, T., & Li, Y. (2015). The diagnostic value of neuropathy symptom and change score, neuropathy impairment score and Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *European Neurology*, 74(5–6), 323–327. <https://doi.org/10.1159/000441449>
73. Zhang, Y., Jiang, Y., Shen, X., & Yan, S. (2017). Can both normal and mildly abnormal albuminuria and glomerular filtration rate be a danger signal for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus? *Neurological Sciences*, 38(8), 1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2946-1>

ANEXO 1.**Consentimiento Informado para Participantes de Investigación**

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por Alejandra Cordero y Julia Montero, estudiantes de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. La meta de este estudio es valorar la prevalencia de Neuropatía diabética periférica mediante el Test de Michigan en pacientes diabéticos del Centro de salud Chimbacalle.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista (o completar una encuesta, o lo que fuera según el caso). Esto tomará aproximadamente 5 minutos de su tiempo. Posteriormente se realizará un examen físico que tomara aproximadamente otros 5 minutos.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria, no plantea riesgos físicos o psicológicos. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas del cuestionario le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informado (a) de la meta de este estudio.

Me han indicado también que tendré que responder un cuestionario y posteriormente seré examinado.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha