

ARTÍCULOS ORIGINALES

Prevalencia de nefropatía diabética y factores de riesgo en una unidad de atención primaria de Mérida, Yucatán **P. 91**

Prevalencia de diabetes, obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. Estudio Venado Tuerto 3 (VT3) **P. 101**

Análisis provincial de la mortalidad por diabetes en Costa Rica 2007-2017 **P. 110**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Acciones para reducir la incidencia del pie diabético en Latinoamérica **P. 118**

Participación potencial del sistema inmunitario adaptativo en el desarrollo de neuropatía diabética **P. 122**

ARTÍCULOS ORIGINALES

Prevalencia de nefropatía diabética y factores de riesgo en una unidad de atención primaria de Mérida, Yucatán 91

Prevalence of diabetic nephropathy and risk factors in a primary care unit in Mérida, Yucatán

Juan J. Díaz-Rodríguez

Prevalencia de diabetes, obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. Estudio Venado Tuerto 3 (VT3). 101

Prevalence of diabetes, obesity and other cardiovascular risk factors. Venado Tuerto Study 3 (VT3)

Raúl Corna, Adolfo Fox, Carlos Ranalli, Martín Ranalli, Silvana Sandrigo, Claudia Belbuzi, Fernando Maestu, Mariela Bolognesa, Elena Río, Rocío Medina, Mariela Allovatti, Pedro Bustos, Jorge Vilariño, Teresita Durando, Raúl Lodeiro, Gloria Cerrone, Andrea Millán, Claudio González y Gustavo Frechtel

Análisis provincial de la mortalidad por diabetes en Costa Rica 2007-2017. 110

Analysis of diabetes mortality by province in Costa Rica 2007-2017

Mayra L. Villegas-Barakat y José G. Jiménez-Montero

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Acciones para reducir la incidencia del pie diabético en Latinoamérica. 118

Actions to reduce the incidence of diabetic foot in Latin America

Sergio Hernández-Jiménez, Ana C. García-Ulloa y Carlos A. Aguilar-Salinas

Participación potencial del sistema inmunitario adaptativo en el desarrollo de neuropatía diabética 122

Potential involvement of the adaptive immune system in the development of diabetic neuropathy

Saul E. Cifuentes-Mendiola, Ana L. García-Hernández e Isaac O. Pérez Martínez

La *Revista de la ALAD* es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Su función es publicar artículos relacionados con la diabetes y sus complicaciones en América Latina. Es una publicación trimestral, revisada por pares, de acceso gratuito a través de internet y dirigida a profesionales de la salud.

Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL:

<http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Revista de la ALAD is the official journal of the *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD, Latin-American Diabetes Association). Its aim is to publish articles related to diabetes and its complications in Latin America. It is a quarterly, peer reviewed, open access journal aimed to health professionals.

Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

All correspondence must be addressed to the offices of ALAD (*Asociación Latinoamericana de Diabetes*).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2021 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2021 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2248-6518
Ref.: 6268AX203

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La *Revista de la ALAD* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2021 Asociación Latinoamericana de Diabetes. Publicado por Permanyer.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD 2019-2022

PRESIDENTE: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

VICEPRESIDENTA: Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón (Colombia)

SECRETARIO: Dr. Cristian Suárez Cordo (Argentina)

TESORERO: Dr. Guillermo Alzueta (Argentina)

VOCALES:

Dra. Helen Barreto (Colombia)

Dra. Lizet Romero (Nicaragua)

Dra. Patricia Calero (Ecuador)

Dra. Susana Salzberg (Argentina)

Dr. Josué Salud (México)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. Segundo Nicolas Seclen (Perú)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. José Mesa (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN ANDINA

Dra. Omidres Pérez de Carveli (Venezuela)

REGIÓN SUR

Dr. Enzo H. Pereyra (Uruguay)

REGIÓN NORTE

Dr. Antonio González Chávez (México)

Representante de regiones

CENTRO AMÉRICA

Dr. Rolando Caballero (Panamá)

Delegaciones

ARGENTINA

Delegada: Dra. Silvia Gorban de Lapertosa

Subdelegada: Dra. María Cristina Faingold

BOLIVIA

Delegado: Dr. Pablo Vergara Hanson

Subdelegado: Dr. Rodrigo Espinoza

BRASIL

COLOMBIA

Delegada: Dra. Patricia Villamil Molina

Subdelegada: Dra. Claudia Patricia Lenis Rendón

COSTA RICA

Delegada: Dra. Marlen Rosello.Araya

CUBA

Delegado: Dr. Jedou Cruz Hernández

Subdelegado: Dr. Neraldo Orlandi González

ECUADOR

Delegado: Dr. Gover Fabricio Loayza Toro

Subdelegada: Dra. Adriana Victoria González Neira

EL SALVADOR

Delegado: Dr. David Ernesto Chicas Nuñez

Subdelegado: Dr. Max MolinaBarriere

HONDURAS

Delegada: Dra. Sandra Raquel Rodríguez

Osorto

Subdelegada: Dra. Nubia Etelvina Díaz

Arrazola

MÉXICO

Delegado: Dr. Cuauhtémoc Matadamas Zárate

NICARAGUA

Delegado: Dr. Francisco Suazo Gómez

Subdelegada: Dra. Arlen Mercedes Reyes Ramirez

PARAGUAY

Delegada: Dra. Helen López

Subdelegada: Dra. Guiselda Sosa

PANAMÁ

Delegada: Dra. Guadalupe Lismeyers Pérez

Subdelegado: Dr. Antonio Alfredo Quirós Coronel

PERÚ

Delegado: Dr. Dante Gamarra González

Subdelegado: Dr. Juan Carlos Lizarzaburu

REPÚBLICA DOMINICANA

Delegado: Dra. Sherezade Hasbun

Subdelegado: Dr. Luis Bloise Polanco

URUGUAY

Delegada: Dra. Cristina Ferrand

Subdelegada: Dra. María Isabel Costa

VENEZUELA

Delegado: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez

Subdelegado: Dr. Paúl Camperos Sánchez

DIRECTORES EDITORES

Dr. Yulino Castillo-Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Olimpo Mendivil (Colombia)
Paloma Almeda (México)
Juan Eduardo García (México)
Chi Hao Chen Ku (Costa Rica)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

DIRECTORES ASOCIADOS INTERNACIONALES

Dr. Alfredo Reza Albarrán (México)
Dr. Guillermo Umpierrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

REVISORES

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Daniel Elias López (México)
Dr. Santiago Moreno Ortega (Colombia)
Dr. Carlos Alvayero (El Salvador)



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de nefropatía diabética y factores de riesgo en una unidad de atención primaria de Mérida, Yucatán

Prevalence of diabetic nephropathy and risk factors in a primary care unit in Mérida, Yucatán

Juan J. Díaz-Rodríguez*

Dirección general, Centro de Capacitación e Investigación en Enfermedades Crónicas, Mérida, Yuc., México

RESUMEN

Introducción: La diabetes tipo 2 es una de las causas principales de enfermedad renal crónica terminal en todo el mundo. Sin embargo, no hay estadísticas en Mérida, Yucatán, que describan su prevalencia. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes tipo 2 tomando en cuenta el valor del cociente albúmina:creatinina y correlacionarlo con otras variables clínicas. **Material y métodos:** Se realizó estudio retrospectivo de tipo observacional, analítico y de cohorte transversal en una población de pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a una unidad de atención primaria en Mérida, Yucatán. **Resultados:** Se calculó una prevalencia de enfermedad renal diabética del 30% y se encontró una correlación negativa entre el cociente albúmina:creatinina y el filtrado glomerular (intervalo de confianza [IC] 95%; $r = -0.321$; $p = 0.000$), y positiva para el valor de hemoglobina glucosilada (IC 95%; $r = 0.168$; $p = 0.004$) y triglicéridos (IC 95%; $r = 0.124$; $p = 0.037$). **Conclusiones:** La prevalencia de enfermedad renal crónica en nuestra población de estudio se compara a la de otros estudios realizados en México y otros países. La hemoglobina glucosilada es un factor importante en la progresión de la albuminuria y esta última está relacionada con el deterioro de la función renal en pacientes con diabetes.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Complicaciones crónicas. Albuminuria. Nefropatía diabética.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is one of the leading causes of end-stage chronic kidney disease worldwide. However, there are no statistics in Merida, Yucatan that describe its prevalence. **Objective:** To determine the prevalence of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes considering the value of the albumin/creatinine ratio and to correlate it with other clinical variables. **Material and methods:** A retrospective observational, analytical, and cross-sectional cohort study was conducted in a population of patients with type 2 diabetes who attended a primary care unit in Mérida, Yucatán. **Results:** A prevalence of diabetic kidney disease of 30% was calculated and a negative correlation was found between the albumin/creatinine ratio and the glomerular filtrate (95% CI $r = -0.321$; $p = .000$); positive for the glycosylated hemoglobin value (CI95%. $r = .168$; $p = .004$) and triglycerides (95% CI $r = .124$; $p = 0.037$). **Conclusions:** The prevalence of chronic kidney disease in our study population is compared to that of other studies conducted in Mexico and other countries. Glycosylated hemoglobin is an important factor in the progression of albuminuria and the latter is related to the deterioration of renal function in patients with diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes. Chronic complications. Albuminuria. Diabetic nephropathy.

Correspondencia:

*Juan J. Díaz-Rodríguez
E-mail: javier.diaz@cady.com.mx

Fecha de recepción: 10-05-2021
Fecha de aceptación: 30-06-2021
DOI: 10.24875/ALAD.21000011

Disponible en internet: 15-12-2021
Rev ALAD. 2021;11:91-100

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una emergencia sanitaria y una carga importante en costes humanos, sociales y económicos en todos los países sin importar el nivel de ingresos. De acuerdo con datos de la Federación Internacional de Diabetes, para el 2017 el número de personas entre los 20 a 64 años con diabetes era de 2017 y se espera un incremento hasta de 438 millones para el año 2045. La diabetes se encuentra entre las primeras diez causas de muerte en el mundo y, junto con la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, contribuye al 80% de todas muertes prematuras por enfermedades no transmisibles¹. En México, la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo es del 9.4%² y en Yucatán la prevalencia de diabetes fue del 9.2% de acuerdo con estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud 2012³.

Las principales complicaciones microvasculares de la diabetes son la neuropatía, la retinopatía y la nefropatía diabética, mientras que las complicaciones macrovasculares están relacionadas directamente con la aterosclerosis⁴. En México, el 3.4% de las personas con diabetes presentan complicaciones macrovasculares y un 21.1% microvasculares⁵.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anomalías en la estructura o función a nivel renal, los cuales tiene que estar presentes más de tres meses. Se consideran como criterios diagnósticos un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1.73⁶ y la presencia de lesión renal, ya sea de forma directa en estudios histológicos o, de forma indirecta, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o técnicas de imagen⁷

Esta complicación ha presentado un incremento en su prevalencia e incidencia en el mundo; con un

impacto indirecto en la morbilidad y mortalidad globales al aumentar los riesgos asociados a otras enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, diabetes o hipertensión y generando un aumento en el gasto económico de los países⁸.

Las personas con diabetes tienen hasta dos veces más riesgo de presentar ERC que las personas sin diabetes y la *odds ratio* es de 1.3 a 4.6 dependiendo de la región del mundo. Además, su prevalencia varía mucho entre los diferentes países y pueden ir desde el 26.2% en EE.UU. hasta el 83.6% en China⁹. La diabetes es la principal causa de enfermedad terminal⁶ y, junto con la hipertensión arterial, las infecciones renales de las vías urinarias; glomerulonefritis crónicas, riñón poliquístico, uropatía obstructiva y nefropatía isquémica, así como riesgos ambientales y ocupacionales también representan causas importantes de ERC^{10,11}. Cerca del 5% de los pacientes con diagnóstico reciente de DMT2 tienen ERC⁶ y se estima que cerca del 20 al 40% de los pacientes con DMT2 la desarrollarán a lo largo de sus vidas, típicamente después de 10 años de diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pero en la DMT2 puede estar presente desde el momento del diagnóstico¹² con mayor riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal, así como mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte⁶.

En México es difícil encontrar datos amplios acerca de la prevalencia, incidencia y mortalidad de la ERC debido a diversos factores, entre los que se encuentran: una falta de definición de la ERC, diferencias socioeconómicas y socioculturales entre las poblaciones estudiadas, ausencia de estudios de cobertura nacional y la existencia de estudios con representatividad clínica limitada o difusa¹³.

No existen estudios específicos en la población yucateca sobre la ERC ni la nefropatía diabética, por lo que con los resultados de este estudio buscamos

estimar su prevalencia y correlacionar los factores de progresión más relevantes. Con ello podremos reforzar las acciones de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad para poder retrasar la progresión hacia enfermedad renal terminal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo observacional, analítico y de cohorte transversal del registro de pacientes con diabetes que acudieron a sus citas de control en el Centro de Salud Urbano de Mérida; en la ciudad de Mérida, Yucatán, del 1 de mayo al 31 de octubre del 2018. Se incluyeron sujetos de ambos sexos con diagnóstico de diabetes que hubieran acudido en las fechas indicadas y que estuvieran adscritos al Centro de Salud de Mérida. Los criterios de exclusión fueron sujetos menores de 18 años y mujeres embarazadas. Los criterios de eliminación: todas las personas que no pertenecían a la unidad o que su residencia no se encontraba en Mérida; así como todos los casos cuyos expedientes no contarán con la información necesaria para el estudio.

Posterior a solicitar el permiso de la dirección de la unidad de salud para revisar los expedientes electrónicos y realizar una búsqueda en el registro del laboratorio del Centro de Salud de Mérida para recoger los datos clínicos de los pacientes; se recabaron 701 registros de pacientes con diagnóstico de diabetes, siendo excluidos del estudio 417 expedientes por no contar con toda la información completa en el expediente clínico, obteniendo una muestra final de 284 pacientes.

Se definió como nefropatía diabética a todo paciente con albuminuria ≥ 30 mg con o sin deterioro del FG debido a que la albuminuria es un marcador de lesión endotelial y, en general, en un biomarcador

importante de las anomalías fisiopatológicas presentes en la nefropatía diabética; en su inicio y progresión¹⁴. Consideramos disfunción o deterioro de la función renal si el FG se encontraba en < 60 ml/min⁷.

Para estimar el FG usamos la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*)¹⁵, al ser la recomendada por las guías del 2012 de *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁷ y ser más exacta que otras ecuaciones¹⁶. Estadificamos el FG como G1, normal o alta (≥ 90 ml/min); G2, levemente reducida (60-89 ml/min); G3a, leve a moderadamente reducida (45-59 ml/min); G3b, moderada a severamente reducida (30-44 ml/min); G4, severamente reducida (15-29 ml/min) y G5 insuficiencia renal terminal (< 15 ml/min).

Para el diagnóstico de albuminuria se utilizó el cociente albúmina:creatinina (CAC) en orina medido en mg/g debido a que se considera un marcador sensible de lesión renal en el contexto de la diabetes^{7,16} y sus valores se han correlacionado significativamente con la recolección de orina de 24 horas^{17,18}.

La medición del CAC se realizó en una muestra única de orina matutina usando el analizador Unicel Dx C600 y clasificamos los resultados como: < 30 mg/g (normal a levemente incrementada), 30-300 mg/g (moderadamente incrementada) y > 300 mg/g (severamente incrementada).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 9. El análisis descriptivo univariante incluyó las siguientes variables cuantitativas: edad, años de diagnóstico, índice de masa corporal (IMC, el cual estratificamos de acuerdo con la

clasificación de la Organización Mundial de la Salud [normal 18 a 24.9, sobrepeso de 25 a 29.9 y obesidad de 30 o más]), CAC y FG. La hemoglobina glucosilada (HbA1c), colesterol total, colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (para los cuales tomamos de referencia los valores para la población diabética establecidos por la *American Diabetes Association* [$< 7\%$, < 200 mg/dl, < 100 mg/dl y < 150 mg/l, respectivamente])¹². Todas las variables se expresaron como medias, desviación estándar y/o su porcentaje absoluto.

Para el análisis bivalente nos propusimos determinar si había una correlación entre las variables y el CAC, por lo cual usamos la prueba de correlación de Pearson o Spearman de acuerdo con si la variable era numérica o categórica. La comparación de medias se realizó con la prueba de t de Student para variables cuantitativas y la χ^2 para variables categóricas con un intervalo de confianza (IC) del 95% y considerando los resultados estadísticamente significativos con una $p = 0.05$.

RESULTADOS

De los 284 individuos estudiados, el 64.5% eran del sexo femenino y el 35.5% del sexo masculino, entre edades de 24 a 94 años, con una media de edad de 57 ± 5 años. Un 81.2% de los participantes presentaba descontrol glucémico por arriba de 7%; con una media de HbA1c del $8.61 \pm 2.3\%$. La media de diagnóstico de la diabetes fue de 11 años ± 9.8 . Basándonos en el IMC, el 15.8% de los pacientes se encontraban con peso normal, el 39.6% presentaba sobrepeso y el 44.5% obesidad, con una media de 30.6 ± 6.6 . Un 37.7% de la población presentaba colesterol total ≥ 200 mg/dl, el 63.7% c-LDL ≥ 100 mg/dl y el 56% triglicéridos ≥ 150 mg/dl (Tabla 1).

TABLA 1. Descripción de variables clínicas. La edad expresada en la media; el sexo expresando el número de personas y su porcentaje; el índice de masa corporal en la media. El filtrado glomerular expresado en estadios y mostrando el número de personas y su porcentaje; cociente albúmina/creatinina mostrando el número y el porcentaje de personas; la media del tiempo de diagnóstico y la media de la hemoglobina glucosilada

Variable	Valor
Edad, (años)	57 \pm 5
Sexo, n (%)	
Masculino	101 (35.7)
Femenino	182 (64.3)
Índice de superficie corporal	30.6 \pm 6.6
Índice de filtrado glomerular n (%)	
Estadio 1	170 (60.1)
Estadio 2	67 (23.7)
Estadio 3	38 (16.3)
Estadio 4	5 (1.8)
Estadio 5	3 (1.1)
Cociente albúmina/creatinina n (%)	
Con albuminuria	87 (30.7)
Sin albuminuria	196 (69.3)
Tiempo de diagnóstico de DM n (años)	11 \pm 9.8
Hemoglobina glucosilada (%)	8.6 \pm 2.3

DM: diabetes mellitus.

Al considerar el valor de la albuminuria estimamos una prevalencia de nefropatía diabética del 30% con el valor del CAC (Fig. 1). Encontramos que un 70% (n = 197) de la población tenía valores normales por debajo de 30 mg/g; el 20% correspondía a valores entre 30-300 mg/g (moderadamente incrementada) y un 10% a valores > 300 mg/g (severamente incrementada). De acuerdo con el FG, un 62.7% de la población se encontraba en estadio 1 de la KDIGO, un 21.5% en estadio 2, un 8.1% en estadio 3a, un 3.9% en estadio 3b, un 1.8% en estadio 4 y un 2% en estadio 5. Con un 16.3% de individuos con un FG < 60 ml/min.

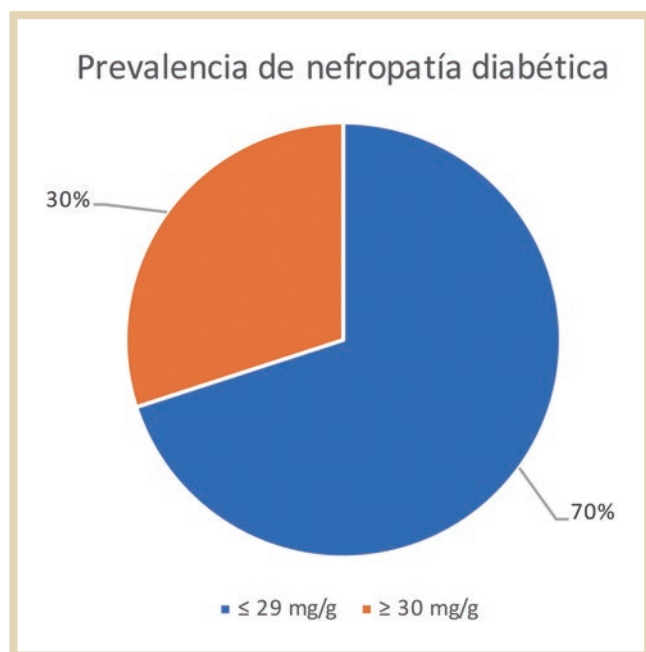


FIGURA 1. Porcentaje de prevalencia de nefropatía diabética por medición de albuminuria.

Por su parte, si consideramos los criterios de ERC de las guías KDIGO, la prevalencia es del 46.3% al tomar en cuenta el FG junto con la albuminuria (Tabla 2).

Al comparar por medio de tablas cruzadas las variables de FG y del CAC pudimos observar que del grupo de pacientes con un FG < 60 ml/min un 56% no presentaba albuminuria, mientras que en un 44% sí estaba presente. Por su parte, en el grupo de sujetos con FG ≥ 60 ml/min un 72% no presentaba albuminuria vs. un 28% que sí la presentaba (Fig. 2).

Al comparar los grupos de pacientes sin o con nefropatía (Tabla 3) se puede apreciar que lo más relevante es el mayor número de años de diagnóstico, 10.4 ± 9.7 vs. 12.5 ± 10 ($p = 0.095$); mayor descontrol glucémico, 8.3 ± 2.2 vs. 9.2 ± 2.3 ($p = 0.004$), y mayor deterioro del perfil lipídico con valores de colesterol total 186.9 ± 48.4 vs. 195 ± 5 ; c-LDL 107.8 ± 34.8 vs. 112.7 ± 41 ($p = 0.305$) y triglicéridos 189.6 ± 214 vs. 268 ± 416 ($p = 0.037$).

Al correlacionar el CAC con las diferentes variables cuantitativas con la prueba de Pearson encontramos una correlación positiva entre la albuminuria y la HbA1c ($r: 0.168$; $p = 0.004$), así como para el valor de los triglicéridos ($r: 0.124$; $p = 0.037$). Por su parte, se observó una correlación negativa para el FG ($r: -0.321$; $p = 0.000$) (Fig. 3). Además del sexo, en donde el hallazgo fue con una correlación positiva con la prueba de Spearman ($r: 0.126$) estadísticamente significativa ($p = 0.002$). Ninguna otra variable mostró correlación con el valor del CAC ni asociación significativamente estadística (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La nefropatía diabética se asocia con frecuencia con DMT2 y es la principal causa de ERC y enfermedad renal en etapa terminal, pero su prevalencia varía ampliamente alrededor del mundo⁹. No hay estadísticas robustas en Latinoamérica acerca de la prevalencia de ERC o de la enfermedad renal diabética en México, al igual que en otros países de Latinoamérica donde estos datos no son reportados de manera sistemática en las estadísticas de salud, además del hecho de que la mayor parte de los datos toman en cuenta un aproximado a partir de la incidencia y prevalencia de paciente en tratamiento sustitutivo de la función renal, lo cual infraestima los índices de ERC en estos países en desarrollo, ya que muchas personas nunca reciben o tiene que suspender su tratamiento por diversas razones¹⁹. Esto lo podemos observar en los resultados de la Encuesta Nacional de salud Medio Camino 2016, en donde la prevalencia de la ERC diabética se reportó tomado en cuenta a los pacientes en tratamiento con diálisis y se reportó en el 1.2%²⁰.

Con este trabajo pretendíamos estimar, de inicio, la prevalencia de nefropatía diabética en nuestra unidad y compararla con otros estudios similares

TABLA 2. Características entre los grupos sin nefropatía y con nefropatía. Los valores están representados con la proporción o medias dependiendo de la variable. Se muestra la significancia estadística de la comparación de medias con la t de Student para las variables cuantitativas y la χ^2 para las categóricas. Las pruebas fueron significativas para el sexo, filtrado glomerular, la hemoglobina glucosilada y los triglicéridos para un intervalo de confianza del 95%

Características	Sin nefropatía diabética (n = 198)	Con nefropatía diabética (n = 86)	p
Edad (años)	58.3 ± 11.3	55.6 ± 12.7	0.780
Sexo (femenino/masculino)	139/59	44/42	0.002
IMC m ² /superficie corporal	30.4 ± 6.2	30. ± 7.57	0.783
Filtrado glomerular n (%)	95.4 ± 20	76.6 ± 35.1	0.000
Tiempo de diagnóstico de DM n (años)	10.4 ± 9.7	12.5 ± 10	0.095
Hemoglobina glucosilada (%)	8.3 ± 2.2	9.2 ± 2.3	0.004
Colesterol total (mg/dl)	186.9 ± 48.4	195.2 ± 57.5	0.210
Colesterol de baja densidad mg/dl	107.8 ± 34.8	112.7 ± 41	0.305
Triglicéridos (mg/dl)	189.6 ± 214	268.2 ± 416	0.037

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

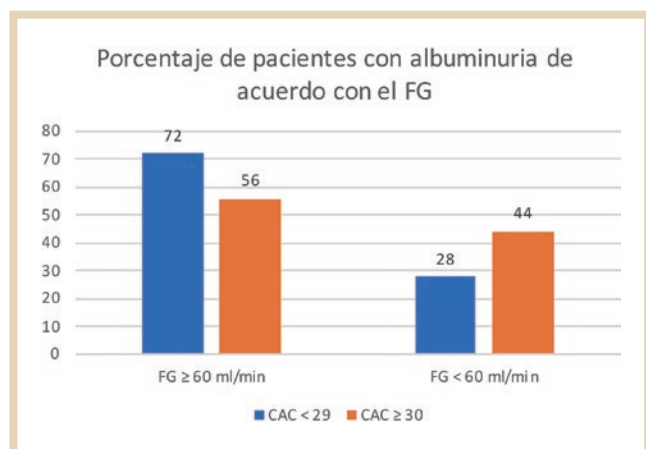


FIGURA 2. Muestra los valores expresados en porcentaje del CAC de acuerdo con el FG. Se aprecia que el grupo de pacientes con FG < 60 ml/min presenta mayor proporción de albuminuria que el grupo con FG ≥ 60 ml/min. CAC: cociente albúmina:creatinina; FG: filtrado glomerular.

realizados en México. La prevalencia estimada de nefropatía diabética fue del 30.2%; este dato es similar a otros estudios retrospectivos realizados en México en los cuales se encontró una prevalencia de nefropatía diabética similar, de alrededor del 32%²¹⁻²⁴ y también en los hallazgos del *United*

Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en donde, después de una media de 15 años, un 38% de los pacientes enrolados desarrollaron albuminuria²⁵.

El porcentaje de pacientes de acuerdo con la clasificación por FG fue similar a otros estudios publicados en México^{21,26} y es preocupante como, al tomar en cuenta los criterios marcados de por las guías clínicas internacionales⁷, el diagnóstico de ERC es de hasta un 46%, lo que podría significar que casi la mitad de la población con diabetes de este estudio se encuentra en riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal a lo largo de los siguientes cinco años¹⁶ y este porcentaje concuerda con lo publicado en un documento en la *American Journal Kidney Disease*, en el cual se explicaba el panorama de la ERC en América Latina, describiendo a México como el país latinoamericano con la incidencia y prevalencia más alta en Latinoamérica, esta última alrededor del 45%¹⁹.

Al describir la distribución de los niveles de albuminuria y el FG pudimos observar que a más se incrementaban los porcentajes de albuminuria, descendía

TABLA 3. Distribución de los niveles de albuminuria respecto al FG en la población. Los valores se expresan en porcentaje. El área sombreada de verde muestra los individuos con ERC de acuerdo con los criterios de la KDIGO y el recuadro grueso aquellos con albuminuria

FG ml/min/1.73 m ²	Prevalencia	Grado de albuminuria de acuerdo con el FG			Estadio de ERC
		Normal	Moderadamente elevada	Severamente elevada	
		< 29 mg/g	30-299 mg/g	300	
≤ 90	62.7	77.5	16.9	5.6	1
60-89	21.5	70.5	21.3	8.2	2
59-45	8.1	47.8	34.8	17.4	3a
44-30	3.9	36.4	18.2	45.5	3b
29-15	1.8	0	60	40	4
< 15	2.1	69	20	10.9	5
Total		70	20	10	

FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

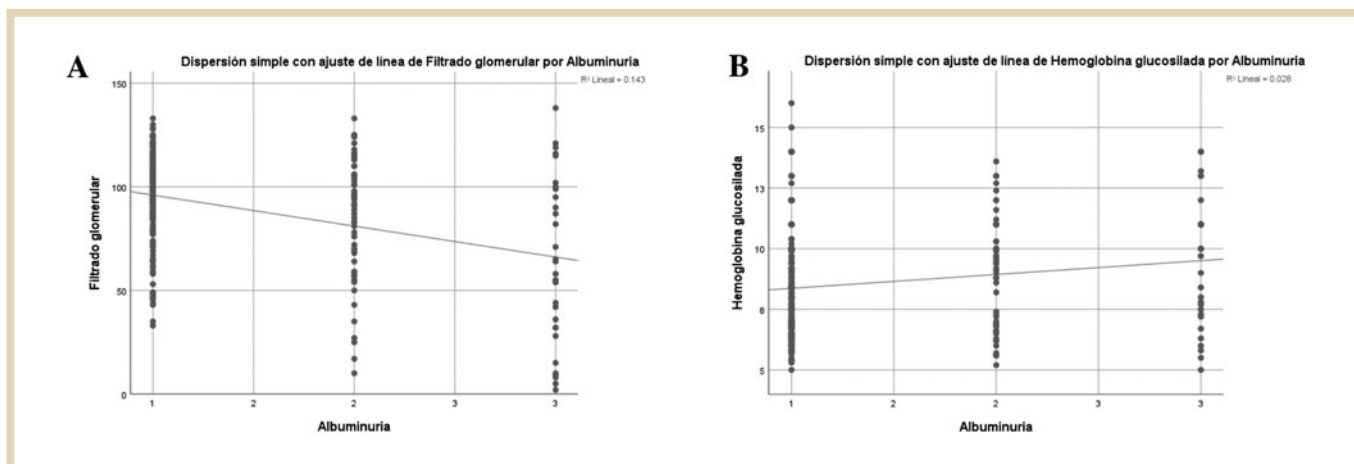


FIGURA 3. A: correlación entre el FG calculado con la fórmula CKD-EPI y el CAC. La línea media representa el comportamiento del CAC conforme el FG (n = 284; r: -0.321; p = 0.000 con IC 95%). **B:** correlación entre la HbA1c y el CAC. La línea media representa el comportamiento del CAC conforme la HbA1c (n = 284; r: -0.169; p = 0.004 con IC 95%). En ambos casos el grupo fue dividido con base en el CAC: normal < 30 mg/g (normoalbuminuria), anormal 30-300 mg/g (moderadamente elevada) y severamente elevada > 300 mg/g. La línea media representa el comportamiento del CAC conforme el FG (n = 284; r: -0.321; p = 0.000). CAC: cociente albúmina:creatinina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; FG: filtrado glomerular; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

la FG, siendo el grupo de pacientes con estadio 4 de ERC el que mayor porcentaje tenía de albuminuria. También fue posible describir un porcentaje alto (56%) de pacientes con disfunción renal que no presentaba albuminuria. Datos similares fueron

descritos en el UKPDS²⁵; esta última situación ha sido considerada por algunos autores como nefropatía diabética no proteinúrica^{27,28}, la cual se refiere a una proporción de pacientes en los cuales el FG disminuye debido a lesiones directamente relacionadas con

TABLA 4. Se muestran los resultados de la correlación del CAC con las diferentes variables. Las variables numéricas se calcularon con la prueba de Pearson y las categóricas* con la prueba de Spearman. Se encontró una correlación positiva para la HbA1c y para los triglicéridos significativa en el nivel 0.05 (bilateral) y una correlación negativa para el FG significativa en el nivel de 0.01 (bilateral). Para el sexo se encontró una correlación positiva significativa al correlacionar con el CAC

Variables	r	P
Edad	-0.100	0.930
Sexo*	0.183	0.002
Índice de masa corporal	0.016	0.783
Tiempo de diagnóstico de la DM	0.099	0.950
Hemoglobina glucosilada	0.169	0.004
Filtrado glomerular	-0.321	0.000
Colesterol total	0.750	0.210
Colesterol de baja densidad	0.610	0.305
Triglicéridos	0.124	0.370

DM: diabetes mellitus; CAC: cociente albúmina:creatinina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; FG: filtrado glomerular.

alteraciones tubulares, conservando valores de albuminuria bajos o incluso normales. Podemos inferir con base en la literatura que quizá este grupo de pacientes curse con esta situación. Sin embargo, hay que considerar también que la edad, tratamientos previos y otros factores pueden alterar el desarrollo de albuminuria²⁹. Además de que estas discrepancias pueden estar determinadas por la gran heterogeneidad en la evolución de la nefropatía diabética que presentan los pacientes con DMT2³⁰.

Por su parte, cuando correlacionados el FG con el CAC encontramos una correlación negativa con significancia estadística ($p = 0.000$) al observar que el FG reducía conforme aumentaba el grado de albuminuria; lo cual concuerda con la evolución habitual de la enfermedad descrita en la literatura^{27,31} y también con los resultados de Sánchez et al. en un

estudio realizado en una clínica hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en Guanajuato²².

En nuestro estudio observamos que los pacientes con nefropatía diabética tenían más años de diagnóstico, mayor descontrol de la glucosa y mayores alteraciones en el perfil de lípidos; todos estos factores han sido descritos como factores de riesgo y progresión para la ERC³⁰ y uno de los más importantes es la hiperglucemia²⁹. En el estudio encontramos una relación positiva estadísticamente significativa ($p = 0.004$) entre el valor del CAC y el valor de la HbA1c; así que, mientras más alta la HbA1c el incremento de la albuminuria era mayor. Una gran cantidad de estudios han descrito la importancia en el control glucémico y la prevención de complicaciones, entre ellas la nefropatía diabética³⁰ y nuestros resultados concuerdan con los de otros estudios que encontraron una correlación positiva entre el grado de control glucémico y el desarrollo de albuminuria^{23,24,32}; sin embargo, hay que tomar en cuenta que en nuestro estudio, al ser transversal, no estamos tomando en cuenta la historia de control del paciente o el impacto que el deterioro de la función renal tiene sobre el control glucémico^{29,33,34}.

No encontramos ninguna otra correlación estadísticamente significativa a excepción del valor de triglicéridos, pero no fue estadísticamente significativa ($p = 0.037$) y en la literatura se menciona que son pocos los datos del perfil lipídico y su relación con la ERC, encontrándolos poco significativos o con una relación compleja³⁰.

Es verdad que una limitante importante del estudio es su carácter retrospectivo y transversal, por lo cual no podemos asegurar la presencia de nefropatía diabética establecida de acuerdo con los criterios de la KDIGO, los cuales mencionan que la albuminuria debe de persistir por más de tres meses⁷,

ya que es posible que estén presentes otros factores que puedan contribuir a su presencia, como la hipertensión arterial³³, y tampoco consideramos el impacto del tratamiento antidiabético y el uso de antihipertensivos que podrían reducir la albuminuria, como son aquellos con acción en el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{35,36}.

CONCLUSIÓN

Aun con sus limitantes, este estudio demostró que la prevalencia de ERC en nuestra población de estudio se compara a la de otros estudios realizados en México y otros países. La HbA_{1c} es un factor importante en la progresión de la albuminuria y esta última está relacionada con el deterioro de la función renal en pacientes con diabetes, tal como está descrito en la literatura y se ha demostrado en otros estudios en el mundo. Este trabajo representa uno de los pocos estudios realizados directamente en una unidad de atención primaria y representa un punto de partida para el desarrollo de estudios más grandes de tipo longitudinal y prospectivos que nos puedan proporcionar más información para entender el desarrollo y evolución de la nefropatía diabética y la ERC en la población de Yucatán.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Marín Marrufo, director del Centro de Salud Urbano de Mérida y a los compañeros de la unidad de laboratorio.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses y cumplir con los códigos éticos de su institución.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDF Diabetes Atlas. Bruselas: International Diabetes Federation; 2015.
2. Secretaría de Salud de México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino: Informe final de resultados. México: Secretaría de Salud; 31 de octubre de 2016.
3. Secretaría de Salud de México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: Resultados por entidad federativa. Yucatán. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
4. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453.
5. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):224-32.
6. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(15):S16-S92.
8. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018;96(6):414-422.
9. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121-32.
10. Chávez-Gómez NL, Cabello-López A, Gopar-Nieto R, Guilar-Madrid G, Marín-López KS, Aceves-Valdez M, et al. Enfermedad renal y metales pesados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;6(55):725-34.

11. Conn HF, Bope ET, Kellerman R. Conn's current therapy: Latest approved methods of treatment for the practicing physician. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2013.
12. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S151-S167.
13. Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, Peña-García R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Med Int Mex*. 2018;34(4):536-50.
14. Raja P, Maxwell AP, Brazil DP. The potential of albuminuria as a biomarker of diabetic complications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):455-66.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
16. Martínez-Castelao A, Górriz JL, La Segura-de Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
17. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
18. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 6):468-76.
19. Obrador GT, Rubilar X, Agazzi E, Estefan J. The challenge of providing renal replacement therapy in developing countries: The Latin American perspective. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):499-506.
20. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.
21. López-Leal J, Cueto-Manzano AM, Martínez-Torres J, La O-Peña D de, Téllez-Agraz EU, Cortés-Sanabria L. Prevalencia de enfermedad renal crónica y factores de riesgo en el programa de atención DiabetIMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(Suppl. 2):S210-8.
22. Sánchez Becerra D, Cuéllar Mata P, Delgadillo Mejía MA, Durán Castro E, Deveze Álvarez MA. Prevalencia de daño renal en pacientes diabéticos y/o hipertensos mediante prueba tamiz (RAC) en una clínica de Guanajuato. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2012;1(59):28-34.
23. Polanco-Flores NA, Rodríguez-Castellanos F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. *Med Int Mex*. 2019;35(4).
24. Sana MA, Chaudhry M, Malik A, Iqbal N, Zakiuddin A, Abdullah M. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2020;12(12):e12318.
25. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-9.
26. Calvo-Vázquez I, Sánchez-Luna O, Yáñez-Sosa AL. Prevalencia de enfermedad renal crónica no diagnosticada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria a la salud. *Med Int Mex*. 2015;31(1).
27. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(7):573-81.
28. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-91.
29. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-45.
30. Radcliffe NJ, Seah J-M, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig*. 2017;8(1):6-18.
31. Galcerán Gui JM. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular [Internet]. Sociedad Española de Nefrología, Nefrología al día; 2016. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-106>
32. Shikata K, Kodera R, Utsunomiya K, Koya D, Nishimura R, Miyamoto S, et al. Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):325-32.
33. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian X-J, Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol Metab*. 2019;30:250-63.
34. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018;1(38):65-83.
35. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
36. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de diabetes, obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. Estudio Venado Tuerto 3 (VT3)

Prevalence of diabetes, obesity and other cardiovascular risk factors. Venado Tuerto Study 3 (VT3)

Raúl Corna¹, Adolfo Fox¹, Carlos Ranalli¹, Martín Ranalli¹, Silvana Sandrigo¹, Claudia Belbuzi¹, Fernando Maestu¹, Mariela Bolognesa¹, Elena Río¹, Rocío Medina¹, Mariela Allovatti¹, Pedro Bustos¹, Jorge Vilariño^{1†}, Teresita Durando^{1†}, Raúl Lodeiro^{1†}, Gloria Cerrone², Andrea Millán², Claudio González³ y Gustavo Frechtel^{1,2*}

¹Grupo de Estudio Venado Tuerto, Santa Fe; ²Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires; ³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Instituto CEMIC, Ciudad de Buenos Aires. Argentina

[†]Autores fallecidos en el 2021

RESUMEN

Introducción: La tasa de prevalencia poblacional de diabetes presenta un incremento constante, acompañando el de obesidad. Esta característica puede variar en las diferentes regiones, en Latinoamérica (LA) no contamos con estudios realizados en forma sistemática en la misma población. **Material y métodos:** En Argentina hemos llevado cabo el estudio Venado Tuerto 3 (VT3), con un diseño de muestreo probabilístico y multietápico, estratificado, y lo comparamos con los resultados de los estudios VT1 y VT2. Se incluyeron 1,006 personas. Se tomaron medidas antropométricas y se realizaron estudios bioquímicos. **Resultados y discusión:** La tasa de prevalencia de diabetes fue del 11.9% y la de obesidad del 37.2%, mostrando un incremento con respecto a VT2; la prevalencia se incrementó con el aumento de la edad. La presencia de diabetes presentó una asociación positiva con el aumento del índice de masa corporal, de triglicéridos y con la edad. Con respecto a los otros factores de riesgo cardiovascular, hubo un incremento de los niveles de colesterol total, los niveles de triglicéridos se mantuvieron estables y hubo un descenso significativo del hábito de fumar. Contamos con una base constituida por la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población de VT, así podremos escalar a estudios epidemiológicos y de intervención a nivel nacional y latinoamericano.

Palabras clave: Diabetes. Obesidad. Estudio epidemiológico. Riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: The population prevalence rate of Diabetes shows a constant increase, accompanying that of obesity. This characteristic may vary in different regions, in Latin America (LA) we do not have studies carried out systematically in the same population. **Material and methods:** In Argentina we have carried out the Venado Tuerto 3 (VT3) study, with a probabilistic and multistage, stratified sampling design, and we compared it with the results of the VT1 and VT2 studies. We included 1006 individuals. Anthropometric measurements were taken and biochemical studies were carried out. **Results and discussion:** The prevalence rate of diabetes was 11.9%, that of obesity was 37.2%, showing an increase with respect to VT2, the prevalence increased with increasing age. The presence of diabetes was positively associated with an increase in BMI, TG and with age. Regarding the other cardiovascular risk factors, there was an increase in total cholesterol levels, triglycerides levels remained stable, and there was a significant decrease in smoking. We have a base constituted by the prevalence of cardiovascular risk factors in the VT population, thus we can escalate to epidemiological and intervention studies at the national and LA level.

Keywords: Diabetes. Obesity. Epidemiological Study. Cardiovascular risk.

Correspondencia:

*Gustavo Frechtel
E-mail: gfrechtel@yahoo.com

Fecha de recepción: 20-07-2021
Fecha de aceptación: 06-12-2021
DOI: 10.24875/ALAD.21000020

Disponible en internet: 01-04-2022
Rev ALAD. 2021;11:101-9

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica con una alta prevalencia poblacional que representa un alto costo para el sistema de salud¹. La tasa de prevalencia de la enfermedad presenta un permanente incremento, aunque puede variar de acuerdo con algunas características propias de cada país o región. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de presentación clínica, corresponde al 90% de los diferentes tipos de diabetes y su curva de crecimiento poblacional es similar al aumento de la tasa de obesidad². Un incremento del 5% del peso significa un incremento del 33% en la prevalencia de DM2, y el incremento de una vez y media del índice de masa corporal (IMC) se asoció con un aumento de 90 y 40 veces la incidencia en mujeres y hombres respectivamente^{3,4}. Un estudio reciente en EE.UU. estableció la prevalencia de DM2 en diferentes grupos étnicos que viven en ese país, siendo en asiáticos del sur del 27% y en blancos no hispanos del 8%, con un significativo incremento del 68% en el primer grupo en el periodo comprendido entre 2011 y 2016⁵. Este aumento progresivo en la prevalencia de DM2 es extensivo de manera global; en 2017 la Federación Internacional de Diabetes determinó en 425 millones el número de personas diagnosticadas con ese tipo de diabetes en todo el mundo y se proyecta un incremento a 629 millones en 2045⁶. En ese mismo sentido la Organización Mundial de Salud informó un incremento en la tasa de diabetes desde el 4.7% en 1980 a un 13.7% en 2016⁷. En América Latina una revisión reciente reporta una prevalencia de diabetes global en América del Sur y el Caribe del 9.4% con importantes diferencias entre las regiones, ya que se registran prevalencias de hasta un 15% en países del Caribe. En la población latina también se ha reconocido una clara asociación entre obesidad y DM2^{8,9}. La población latinoamericana que vive en EE.UU. presenta una DM2 con peores resultados comparados con la población autóctona, que incluso puede

duplicar la enfermedad cardiovascular (ECV). Son varias las posibles causas, entre ellas el acceso al sistema de salud, la barrera idiomática, el menor poder adquisitivo, etc.¹⁰. La DM2 es un importante factor de riesgo para ECV, que lidera la morbimortalidad en el mundo entero. En América Latina la tasa de mortalidad por ECV es del 33.7%^{11,12}. La complicación microangiopática más frecuente que acompaña la ECV en pacientes con DM2 es la nefropatía diabética, la cual se presenta en un 25% de ellos. Además, la diabetes aporta el 50% de los casos de enfermedad renal terminal^{13,14}. La presencia de microalbuminuria se considera un marcador de enfermedad renal, pero también es un marcador de ECV. Debido al curso insidioso de la DM2, es de suma importancia la valoración de la microalbuminuria al diagnóstico de la enfermedad¹⁵. De ahí la importancia de promover acciones orientadas a disminuir la tasa de la enfermedad con cambios en el estilo de vida, como alimentación adecuada y actividad física que permitirán un descenso en los niveles de obesidad, de DM2 y una disminución económica significativa al sistema de salud. Son múltiples los estudios de intervención, revisiones y metaanálisis que demuestran el retraso o la prevención de la DM2 en población con prediabetes con modificación en el estilo de vida^{16,17}.

En nuestro país se realizó en el año 2018 la cuarta encuesta nacional de factores de riesgo cardiovascular, la cual se lleva a cabo desde el año 2005 y cada cuatro años. Se trata de una encuesta telefónica que en el año 2018 incluyó 29,224 individuos. El autorreporte determinó una prevalencia de hiperglucemia/diabetes del 12.7%, y una prevalencia de obesidad del 25.7%. Ambos registros demuestran desde la primera encuesta realizada en el año 2005 un incremento significativo y paralelo de ambas enfermedades metabólicas¹⁸.

En Latinoamérica, pocos estudios transversales de prevalencia de diabetes han sido llevados a cabo en

campo, fundados en técnicas de muestreo probabilístico y multietápico de unidades habitacionales de áreas geográficas definidas según datos censales correspondientes, incluyendo datos de la analítica bioquímica sistemática de la muestra incluida. La situación no es diferente en Argentina. Y, en general, pocos estudios de estas características se han llevado a cabo de manera reiterada sobre individuos de las mismas poblaciones. Una excepción notable la constituye el Programa Venado Tuerto (VT), llevado a cabo en la misma ciudad, que proporciona datos de tres cortes transversales correspondientes a los años 1997, 2010 y 2017 (VT1, VT2 y VT3, respectivamente)¹⁹.

El objetivo general del presente trabajo de investigación es pues, actualizar la prevalencia de diabetes en la ciudad de Venado Tuerto obtenida entre 2017 y 2019, comparándolas con las tasas obtenidas en los años 1997 y 2010. Como objetivo secundario, las prevalencias de obesidad fueron obtenidas y comparadas con los resultados hallados en las encuestas de 1997 y 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta en la población de la ciudad de Venado Tuerto (Provincia de Santa Fe, Argentina, una importante ciudad del departamento General López, ubicada al sudoeste de la Provincia de Santa Fe, Argentina, muy próxima al centro geográfico del país, siendo la más importante en cuanto a cantidad de población en esa región). Venado Tuerto fue fundada en 1884 y se convirtió en ciudad en 1935. Cuenta actualmente con una población de 76,400 habitantes.

Es un destacado centro económico de la región, tanto por la importancia de la producción agropecuaria como por el desarrollo industrial, y forma parte de

la así llamada «Pampa húmeda». El estudio se desarrolló entre los meses de junio de 2017 y noviembre de 2019, y formó parte del Programa Venado Tuerto que estableció la prevalencia de diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular en dos cortes transversales previos (siguiendo similar metodología), llevados a cabo en los años 1997 y 2010.

Como en las anteriores oportunidades, el estudio presenta un diseño de muestreo probabilístico y multietápico, estratificado, y por conglomerados de unidades habitacionales basado en información del censo de población y vivienda de 2010.

En el estudio de 2017 se encuestaron 1,006 personas con vivienda permanente en la ciudad mayores de 20 años, que constituyen una muestra representativa de la población de Venado, el censo nacional poblacional de 2010 (último censo realizado en Argentina, que se lleva a cabo cada 10 años) determinó que la población de Venado Tuerto era de 75,432 habitantes y el de 1991 60,308 (el censo más cercano a VT1 en 1997). En cuanto a la población reclutada en los estudios previos fue: VT1 381 y VT2 758. Fueron entrevistados en sus domicilios para recabar datos demográficos y los antecedentes clínicos familiares y personales. Los individuos incluidos informaron su edad y sexo, se realizaron mediciones antropométricas (altura, peso y de presión arterial y análisis de sangre estandarizados después de 12 horas de ayuno). Estos procedimientos se llevaron a cabo en centros sanitarios de la ciudad. La presión arterial se midió con tensiómetros Omrom dos veces (con 10 minutos de diferencia) y se registró la segunda medición. La talla y el peso se determinaron con los sujetos vestidos con ropa ligera y sin calzado. El IMC se calculó como el peso (kg)/altura (m)².

La hemoglobina glucosilada se hizo por cromatografía líquida de alta eficacia. Colesterol total, método

CE/CO/HPO/DEA-HCL/AAP, marca reactivo Dimension Siemens; creatinina, método JAFFE CIN. S/DESPROT, marca reactivo Dimension Siemens; glucemia, método H, marca reactivo Dimension Siemens; colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad, método homogéneo, marca reactivo Dimension Siemens; colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad, método homogéneo, marca reactivo Dimension Siemens; triglicéridos, método lipasa/glicerolcínasa/GPO, marca reactivo Dimension Siemens. Los criterios diagnósticos para enfermedades cardiometabólicas fueron:

- Para diabetes un valor en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl y/o medicamentos indicados para esta (las dos versiones previas del estudio VT emplearon la definición que incluye tratamiento, VT3 mantuvo el mismo criterio, a efectos de mantener la consistencia a efectos de evaluación de los resultados sucesivos).
- Glucemia alterada en ayunas entre 110 mg/dl y 125 mg/dl; para sobrepeso un IMC \geq 25, para obesidad un IMC \geq 30 kg/m².
- Hipertensión arterial \geq 140/90 mmHg y/o tratamiento.
- Para dislipidemia, colesterol total \geq 200 mg/dl y/o medicamentos indicados para esta y un valor de triglicéridos (TG) \geq 150 mg/dl y /o tratamiento.

El protocolo fue aprobado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe y el Comité de Ética de la provincia aprobó el consentimiento informado, que fue firmado por todos los participantes incluidos en el protocolo. Los investigadores respetaron las normas bioéticas nacionales (Disposición ANMAT 5330/97 y la Ley de Protección de Datos Personales N.º 25.326) e internacionales (Declaración de Helsinki en su última versión, Fortaleza 2013,

Código de Núremberg y Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos).

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se expresan como medias y sus correspondientes desvíos estándar. Los datos cualitativos se expresan como porcentajes. Las prevalencias de diabetes y obesidad se expresan bajo sus formas «cruda» y ajustada por sexo, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (binomiales exactos). Las diferencias entre grupos de datos cuantitativos se exploró mediante ANOVA (prueba *post hoc* de Tukey); las diferencias en términos de datos cualitativos, con la prueba de chi cuadrada con corrección de Yates. Los cambios en el tiempo en las citadas prevalencias de diabetes y obesidad (en VT1, VT2 y VT3) fueron también explorados por medio de pruebas de tendencia lineal. La asociación entre la presencia de diabetes y los valores de IMC y trigliceridemia, ajustada por edad, fue explorada mediante regresión logística múltiple (máxima verosimilitud, técnica Quasi-Newton). Todo valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el estudio VT3 el 64.6% de la población perteneció al sexo femenino, obteniéndose un mayor reclutamiento que en los dos estudios previos, con diferencias estadísticamente significativas, siendo la edad media de 46.1 años sin diferencias con los dos estudios anteriores. El IMC se mantuvo estable con respecto al reclutamiento anterior (VT2), siendo ambos más altos con respecto al primer estudio (VT1). Con respecto al perfil lipídico, hubo un aumento significativo del nivel de colesterol en VT3, mientras que los niveles de TG se mantuvieron estables. Se

TABLA 1. Características generales de las muestras

	Encuesta 1997 (n = 381)	Encuesta 2010 (n = 758)	Encuesta 2017 (n = 1,006)	Valor p
Sexo (M/F)	169/212	315/443	356/650	0.0023
Media de edad en años (DE)	47.1 (15.6)	45.4 (15.3)	46.1 (15.7)	0.260
Distribución por edad y sexos (%)				
Hombres, 20-40 años	18.1	19.7	12.9	
Mujeres, 20-40 años	19.9	21.5	24.5	
Hombres, 40-60 años	17.6	14.4	13.6	
Mujeres, 40-60 años	21.5	24.4	27.2	
Hombres, 60 +	8.7	7.5	8,9	
Mujeres, 60 +	14.2	12.5	12.9	< 0.01
Otras variables de interés				
IMC, kg/m ² (DE)	26,9 (6,3)	28,8 (6,4)	28,9 (6,6)	0,001
Colesterol total, mg/dl (DE)	184,8 (31,9)	190,7 (38,1)	201,0 (43,4)	0,001
c-HDL, mg/dl (DE)	47,3 (10,6)	51,8 (18,5)	52,3 (14,0)	0,001
Triglicéridos, mg/dl (DE)	136,6 (115,0)	133,1 (98,1)	131,1 (110,1)	0,690
Glucemia en ayunas, mg/dl (DE)	101,2 (24,2)	99,1 (32,4)	106,5 (36,8)	0,001
Hábito de fumar (%)	27,7	25,6	20,4	0,001
PAS, mmHg (DE)	127,8 (21,6)	124,9 (21,7)	124,9 (21,3)	0,058
PAD, mmHg (DE)	76,4 (12,7)	77,1 (13,7)	80,7(13,0)	0,001

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

registró un aumento significativo de glucemia en VT3 con respecto a VT1 y VT2. Se mantuvieron estables a lo largo de los tres estudios los valores de presión arterial sistólica, con un incremento de la diastólica en VT3. Hubo un significativo descenso del hábito de fumar en VT3 con respecto a los dos anteriores (Tabla 1). La tasa de prevalencia de diabetes fue del 11.9%, lo que representa un aumento numéricamente menor con respecto a VT2 que lo que había representado el aumento de la prevalencia entre VT1 y VT2 (Tabla 2). La prevalencia de diabetes entre los que conocían previamente su enfermedad fue del 9.29%. La diabetes se presentó en el 10.30% de las mujeres y en el 14.8% de los hombres. La prevalencia de diabetes se incrementó con el

aumento de la edad cuando la población fue dividida por décadas hasta los 70 años, aumento que se pierde en la década entre los 70 y 80 años. El 9.9% de la población presentó una glucemia alterada en ayunas. La prevalencia de obesidad en VT3 fue del 37.2%, acompañando el incremento de la diabetes, y al igual que en esa enfermedad, el incremento de la prevalencia con respecto a VT2 fue numéricamente menor que entre VT1 y VT2 (Tabla 2). La tasa de sobrepeso fue del 33.2%, de esta manera solo el 28% de la población se encontraba en la franja saludable del normopeso. La presencia de diabetes presentó una asociación positiva con el aumento del IMC, con el nivel de TG y con la edad en el análisis multivariante. Esta misma asociación se repitió en los dos

TABLA 2. Tasas de prevalencia de diabetes y obesidad

	Encuesta 1997 (n = 381)	Encuesta 2010 (n = 758)	Encuesta 2017 (n = 1,006)	Valor p
Tasas de diabetes (IC 95%)				
Cruda (%)	7.9 (5.0-10.7)	10.8 (8.5-13.1)	11.9 (9.9-14.0)	0.001
Cruda en hombres (%)	9.5	13.0	14.8	
Cruda en mujeres (%)	6.6	9.3	10.3	
Tasa ajustada por edad y sexo (%)	7.7 (5.0-10.5)	10.9 (8.6-13.3)	11.4 (9.33-13.5)	0.001
Tasas de obesidad (IC 95%)				
Cruda (%)	26.7 (22.2-31.3)	33.1 (26.7-36.5)	37.2 (34.1-40.2)	0.001
Cruda en hombres (%)	28.4	31.5	35.7	
Cruda en mujeres (%)	25.5	34.3	40.0	
Tasa ajustada por edad y sexo (%)	26.5 (21.4-31.7)	33.3 (29.1-37.4)	37.6 (34.5-40.6)	0.001

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

TABLA 3. Asociación entre diabetes y otras covariables. Análisis multivariantes

Venado Tuerto 1 (1997)			
	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (por año)	1.05	1.02-1.09	0.002
IMC (por kg/m ²)	1.06	1.00-1.14	0.048
Niveles de triglicéridos (mg/dl)	1.006	1.003-1.010	0.0005
Venado Tuerto 2 (2010)			
	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (por año)	1.04	1.03-1.06	0.0001
IMC (por kg/m ²)	1.10	1.7-1.14	0.0001
Niveles de triglicéridos (mg/dl)	1.004	1.002-1.006	0.0002
Venado Tuerto 3 (2017)			
	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (por año)	1.06	1.04-1.08	0.0001
IMC (por kg/m ²)	1.13	1.09-1.17	0.0001
Niveles de triglicéridos (mg/dl)	1.005	1.003-1.007	0.0001

IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

estudios Venado Tuerto previos y con fuerzas similares (Tabla 3). El sexo masculino se asocia con un incremento de riesgo del 32.4%, pero que resultó no significativo.

DISCUSIÓN

La frecuencia de diabetes se ha incrementado en forma global, impactando en forma contundente en el aspecto social, económico y de salud. Es significativo el incremento de la prevalencia paralela de obesidad y diabetes en todo el mundo. Si bien contamos con datos de esta epidemia global aportados por países de Europa, el Norte de América, y últimamente el sudeste asiático, son menos frecuentes las cifras aportadas por países de América Latina y en menor medida el aporte que presentamos en este trabajo sobre la evolución de la prevalencia de diabetes y obesidad, medida en tres oportunidades diferentes, a lo largo de 20 años analizando la población de una misma ciudad y con la misma metodología, realizando los análisis bioquímicos

también con la misma metodología y en los mismos laboratorios. De esta manera, el presente trabajo de investigación presenta ciertas ventajas sobre los estudios de prevalencia basados en autorreporte, los cuales pueden representar sobreestimaciones debido a la presencia de sesgos²⁰. Es conocido que la mayor prevalencia de diabetes y obesidad se presenta en ciudades urbanas con mayor frecuencia que en zonas rurales, aunque otros estudios han reportado resultados contradictorios y basados en autorreportes²¹. El presente estudio fue realizado en una ciudad que presenta características mixtas de ciudad urbana y rural. En nuestro estudio pudimos comprobar a lo largo de 20 años un significativo incremento en el IMC, de la glucemia y de la presión arterial, del nivel de colesterol, coincidentemente con un aumento de la prevalencia de diabetes y obesidad. La prevalencia de diabetes tuvo un incremento del 50% entre VT1 en 2007 y VT3 en 2017, acompañado por un incremento del 42% de obesidad en el mismo periodo. En VT2 y VT3 se verificó una mayor tasa de obesidad en mujeres que en hombres y una mayor tasa de diabetes hombres que en mujeres; este aumento de obesidad en mujeres se ha venido observando, sin embargo, esa diferencia no resulta estadísticamente significativa cuando se ajusta por multiplicidad.

Se comprobó una disminución del hábito tabáquico coincidente con los registros de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular¹⁸. Recientemente se ha publicado una prevalencia de diabetes en América Central y Sudamérica del 9.4%, de los cuales el 39% estaba sin diagnosticar²². En nuestro estudio VT3 el 22% desconocía previamente su enfermedad, siendo esta cifra menor, lo cual está definiendo un aspecto positivo del sistema de salud comparado con otros países de América Latina. En forma global la Federación Internacional de Diabetes (IDF) informó que el 9.3% de la población mundial padece diabetes, previendo en ese informe un incremento en 25 años del 55% en general y del

59.8% en particular para la región de Sudamérica y América Central (SACA) entre los años 2013 y 2035, similar al 50% reportado entre VT1 y VT3. En ese mismo informe la IDF presenta un menor porcentaje de mujeres con diabetes con respecto a los hombres (9% y 9,6% respectivamente), en VT3 también fue menos frecuente la prevalencia en mujeres, pero con una diferencia más amplia (10,3% y 14,8% respectivamente). Para la región SACA la IDF informa una tasa cruda del 9.4% de diabetes y del 8.5% ajustado por edad, siendo los resultados de VT3 11.9% y 11.4% ajustado por edad y sexo. En VT3 registramos un 9.9% de glucemia alterada en ayunas, en línea con lo hallado en países de ingresos altos, la IDF informa un 11.4% de tolerancia anormal a la glucosa, un 6.5% en países de ingresos medios y un 8.3% en países con ingresos bajos²³. La falta de registros de prevalencia de diabetes en región SACA y de registros continuos de vigilancia epidemiológica que permitan hacer mediciones más precisas dificulta la realización de medidas de prevención y la correspondiente evaluación sobre medidas de intervención. También debemos considerar las diferencias en el diseño de las encuestas, en la toma de las muestras, la falta de realización de adecuados exámenes de laboratorio, las diferencias étnicas y genéticas. En nuestro país la cuarta encuesta de factores de riesgo cardiovascular (2018), realizada mediante autorreferencia telefónica, informa una prevalencia del 12.7% de diabetes, un 61% de exceso de peso con un 25.4% de obesidad, considerando un significativo incremento desde la primera encuesta en 2005 cuando la prevalencia de diabetes era del 8.4% y la de obesidad un 14.6%²⁴. En otros países de la región como Uruguay en un estudio de factores de riesgo cardiovascular en más de 74,000 individuos (solicitantes del carnet de salud entre los años 2008 y 2011) se estimó la prevalencia de diabetes en un 6.8% (7.4% en hombres y 6.1% en mujeres)²⁵. Un buen ejemplo de lo anterior, tomando estudios publicados sobre prevalencia de diabetes en Brasil,

desde 1992 hasta 2009, con diferentes tamaños muestrales y metodologías, la prevalencia de diabetes osciló entre el 2.3 y el 17.9%²⁶. En el mismo país, un estudio posterior realizado en 2014, de cohorte en más de 15,000 funcionarios de instituciones públicas de seis capitales de tres regiones de Brasil, consideró la prevalencia de diabetes en un 19.7% y de intolerancia a la glucosa en el rango de 16.1-52.6%²⁷. En nuestro estudio hallamos una correlación positiva entre la prevalencia de diabetes con el aumento de la edad, el IMC y el nivel de TG, corroborando el hallazgo de varios estudios, entre ellos el llevado a cabo en más de 6,000 individuos mexicanos en los cuales se construye un modelo predictivo de diabetes tipo 2 que incluye como componentes peso, edad, nivel de TG, obesidad e hipertensión, el cual resultó presentar mayor precisión comparado con Findrisc²⁸. La ECV presenta mayor severidad cuando se presenta en personas con diabetes y los latinos/hispanos en EE.UU. presentan mayor riesgo y severidad cardiovascular^{29,30}. En este sentido en VT3 con respecto a VT1 y VT2 encontramos un significativo incremento de otros factores de riesgo cardiovasculares como el colesterol total y la presión arterial diastólica, que sumados a la alta prevalencia de obesidad y diabetes ponen en severo riesgo a nuestra población.

CONCLUSIONES

A partir de lo anterior destacamos la importancia de estudios epidemiológicos como el VT3, realizado en América Latina a lo largo de 20 años, con tres mediciones sucesivas utilizando en todas ellas la misma metodología, en la misma ciudad y seleccionando a la población reclutada por sorteo con base en el censo poblacional nacional. Contamos con una base fundamental constituida por la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la población de VT, lo que nos permitiría comenzar a

aplicar medidas de intervención y poder medir su costo/beneficio con base en los datos aportados por los estudios VT. De esta manera podremos escalar a estudios epidemiológicos y de intervención a nivel nacional y latinoamericano tomando la metodología utilizada en los estudios VT.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro Regional para el Desarrollo Sur de Santa Fe.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Birabakaran M, Strunk A, Martin TCS. Burden of hypertension, diabetes, cardiovascular disease, and lung disease among women living with human immunodeficiency virus (HIV) in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):169-70.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Galuska DA, Serdula MK. Geographic variation in the prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related behaviors. *Obes Res*. 2005;13:118-22.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1278-83.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-6.
- Cheng YJ, Kanaya AM, Araneta MRG, Saydah SH, Kahn HS, Gregg EW, et al. Prevalence of diabetes by race and ethnicity in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2019;322:2389-98.
- Global Report on Diabetes [Database on the Internet]. World Health Organization; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
- Karuranga S, Fernandes JDR, Huang Y, Malanda B. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2017.
- Correa R, Harsha Tella S, Elshimy G, Davidson JA. The status of diabetes and its complications in Latin American population: A review article. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108274.
- Irazola V, Rubinstein A, Bazzano L, Calandrelli M, Chung-Shuan C, Elorriaga N, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes and impaired fasting glucose in the Southern Cone of Latin America. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183953.
- Kershaw KN, Osypuk TL, Do DP, de Chavez PJ, Diez Roux AV. Neighborhood-level racial/ethnic residential segregation and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*.; 2015;131(2):141-8.
- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444-52.
- Lanas F, Seron P, Lanás A. Coronary heart disease and risk factors in Latin America. *Glob Heart*. 2013;8(4):341-8.
- Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1984-90.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-83.
- Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1366-73.
- Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué i Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD003054.
- Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;58:242-54.
- 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos [Internet]. Argentina: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; octubre de 2019. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
- Villariño J, Gonzalez C, Damiano M, Frechtel G, Costa Gil J, Ranalli C, et al. Aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en la zona central de Argentina (1997-2010). Un estudio multietápico sistemático de base demográfica. *Revista ALAD*. 2014;4(4):140-7.
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. The emerging risk factors C, diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
- O'Connor A, Wellenius G. Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and coronary heart disease. *Public Health*. 2012;126:813-20.
- Correa R, Harsha Tella S, Elshimy G, Davidson JA. The status of diabetes and its complications in Latin-American population: A review article. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108274.
- International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2019.
- Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 Portal del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disponible en: https://www.msal.gov.ar/index.php/component/bses_contenidos/?filter_problematika=64&filter_soporte=0&start=260
- Fort Z, Portos A, Castro M, Piñeyro C, Ciganda C, Bermúdez Y, et al. Factores de riesgo cardiovascular en 74.420 solicitantes de carné de salud. *Rev Urug Cardiol*. 2012;27:150-61.
- Bertoldi AD, Kanavos P, França GV, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: A comprehensive literature review. *Global Health*. 2013;9:62.
- Schmidt MI, Hoffmann JF, Sander Diniz MF, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123.
- Arellano-Campos O, Gómez-Velasco DV, Bello-Chavolla OY, Cruz-Bautista I, Melgarejo-Hernandez MA, Muñoz-Hernandez L, et al. Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):41.
- Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, Labarthe DR, et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes*. 1994;43(7):897-902.
- Rodríguez F, Hu J, Kershaw K, Hastings KG, Lopez L, Cullen MR, et al. County-level Hispanic ethnic density and cardiovascular disease mortality. 2018;7(19):e009107.



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis provincial de la mortalidad por diabetes en Costa Rica 2007-2017

Analysis of diabetes mortality by province in Costa Rica 2007-2017

Mayra L. Villegas-Barakat^{1*} y José G. Jiménez-Montero^{1,2,3}

¹Escuela de Nutrición, Universidad de Ciencias Médicas; ²Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas; ³Servicio de Endocrinología, Hospital CIMA. San José, Costa Rica

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus es un problema de salud pública y representa una carga para los sistemas de salud. El objetivo de este estudio fue analizar la tasa específica de mortalidad por diabetes (TEMD) por provincia en Costa Rica de 2007-2017 y las posibles causas. **Métodos:** Se analizó la mortalidad total y la TEMD empleando certificados de muerte (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10) obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y Censos por año, sexo, edad y provincia. La TEMD se comparó con las metas de control metabólico a nivel de atención primaria. **Resultados:** La TEMD fue estable de 2007 a 2014, pero en los últimos tres años mostró un aumento estadísticamente significativo. Fue mayor según la edad, en mujeres y en provincias con predominio de áreas rurales. **Discusión:** El aumento en la TEMD es preocupante y debe ser analizado más a fondo en estudios futuros.

Palabras clave: Tasa específica de mortalidad por diabetes. Complicaciones de la diabetes. Control metabólico.

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a public health problem and represents a burden for health care systems. The research objective was to analyze the specific diabetes mortality rate (SDMR) by province in Costa Rica from 2007-2017 and their potential causes. **Methods:** Death certificates (International classification of diseases; ICD-10) were obtained from the Instituto Nacional de Estadística y Censos. All-cause mortality and SDMR were analyzed by year, gender, age and province. SDMR was related to goals of metabolic control at the primary care level. **Results:** SDMR remained stable from 2007 to 2014, however during the last three years of observation it had a significant statistical increase. It was higher in older people, in females and in provinces with larger rural areas. **Discussion:** The increased in SDMR is worrisome and must be deeply analyzed in future studies.

Keywords: Diabetes mortality rate. Diabetes complications. Metabolic control.

Correspondencia:

*Mayra L. Villegas-Barakat
E-mail: villegasmb@ucimed.com

Fecha de recepción: 22-07-2021
Fecha de aceptación: 06-12-2021
DOI: 10.24875/ALAD.21000021

Disponible en internet: 01-04-2022
Rev ALAD. 2021;11:110-7

INTRODUCCIÓN

En Costa Rica la prevalencia de diabetes ha experimentado un aumento gradual, alcanzando un 14.8%, y representa un importante problema de salud pública¹⁻³. Se ha demostrado que el 20% de la población de tercera edad tienen diabetes y que la diabetes aumenta los costos de atención en un 51%⁴. Otros reportes demostraron que en este país 6 de cada 10 adultos tienen sobrepeso u obesidad⁵ y el síndrome metabólico es altamente prevalente⁶. Todos estos factores posiblemente han influenciado los cambios en la prevalencia de diabetes en Costa Rica y sus consecuencias²⁻⁴. Aún más, se ha observado que los indicadores de control metabólico se han deteriorado y las complicaciones crónicas en personas con diabetes aumentaron en Costa Rica⁷⁻¹⁰.

En el mundo más de cinco millones de personas mueren por complicaciones asociadas a la diabetes¹¹. En EE.UU., al igual que en otros países desarrollados, los eventos cardiovasculares asociados a la diabetes y la mortalidad por diabetes han disminuido¹²⁻¹⁵. No obstante, en América Latina la mortalidad por todas las causas en personas con diabetes es el doble comparada con las personas no diabéticas¹⁵. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud¹⁶ en Costa Rica la mortalidad proporcional se debe principalmente a enfermedades crónicas no transmisibles. De ellas la enfermedad cardiovascular representa el 29.0%, el cáncer el 23.0%, otras enfermedades no transmisibles el 20.0%, traumas el 10.0%, la enfermedad respiratoria crónica el 7.0%, las causas maternas/perinatales el 6.0% y las muertes asociadas a la diabetes representaron el 4.0%¹⁷. Un estudio reveló que en algunas áreas rurales de Costa Rica la tasa de muerte prematura por diabetes era de 13.8 por 100,000 habitantes³ y más recientemente nuestro grupo encontró que la mortalidad por diabetes aumentó¹⁸. Sin embargo, se desconocía si el comportamiento de la mortalidad por diabetes

fue similar en todas las provincias. El presente reporte amplía el estudio previo¹⁸ evaluando los cambios de la mortalidad por diabetes por provincia y explora las posibles determinantes de este cambio.

MÉTODOS

Los certificados de muerte se codificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)¹⁹. La mortalidad total se trazó del 2007 a 2017 empleando la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC)²⁰. Se analizó la tasa específica de mortalidad por diabetes (TEMD) (CIE-10: E100-E149), según edad, quinquenio (2007-2011, 2012-2016), provincia, asociada a enfermedad de la circulación periférica (E105, E115, E125, E135, E145), asociada a complicaciones renales (E102, E112, E122, E132, E142), asociada a múltiples complicaciones (E107, E117, E127, E137, E147), otras complicaciones específicas (E106, E116, E126, E136, E146) y complicaciones agudas como hipoglucemia (E162), expresándose como tasa por 100,000 habitantes. Además, se estudió la tasa de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón (I200-I259) y enfermedad cerebrovascular (I600-I672) por 100,000 habitantes.

Para tener una idea de los niveles de pobreza analizamos la relación concentración-distribución de la mortalidad específica por diabetes según índice de desarrollo humano por cantón 2007-2014. Para esto se empleó el coeficiente de Gini, que es una medida de concentración del ingreso económico entre los individuos de una región, en un determinado periodo. Esta medida está ligada a la curva de Lorenz. Toma valores entre 0 y 1, donde 0 indica que todos los individuos tienen el mismo ingreso y 1 indica que solo un individuo tiene todo el ingreso. Esto mide el grado de desigualdad de la distribución del ingreso económico o la desigualdad de la riqueza de una región²¹.

TABLA 1. Tasa de mortalidad general y específicas por enfermedad isquémica y cerebrovascular × 100,000 habitantes, por sexo, durante 2007-2017. Costa Rica

Año	Población total			Tasa de mortalidad								
	Total	H	M	Total			Por enfermedad isquémica del corazón			Por enfermedad cerebrovascular		
	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
2007	4,340,390	2,195,780	2,144,610	393.3	448.4	336.8	53.6	63.2	43.8	15.3	13.9	16.7
2008	4,404,090	2,227,563	2,176,527	409.2	470.1	346.9	54.8	64.4	44.9	14.6	14.3	14.8
2009	4,469,337	2,260,174	2,209,163	415.3	473.7	355.5	56.1	68.5	43.5	15.8	14.9	16.7
2010	4,533,894	2,292,322	2,241,572	420.8	475.9	364.4	57.2	66.2	48.0	16.3	16.5	16.2
2011	4,592,149	2,321,360	2,270,789	409.4	459.5	358.2	55.3	65.6	44.7	15.6	14.8	16.4
2012	4,652,459	2,351,032	2,301,427	412.7	459.6	364.7	58.1	70.4	45.5	16.1	15.1	17.1
2013	4,713,168	2,380,850	2,332,318	416.8	464.2	368.4	58.5	67.2	49.7	14.9	14.4	15.3
2014	4,773,130	2,410,323	2,362,807	430.7	483.8	376.6	63.6	75.8	51.2	16.5	16.3	16.7
2015	4,832,234	2,439,333	2,392,901	435.4	496.5	373.1	56.9	69.0	44.5	13.4	13.7	13.2
2016	4,890,379	2,467,829	2,422,551	462.2	519.0	404.2	57.3	68.0	46.5	13.1	12.4	13.8
2017	4,947,481	2,495,770	2,451,720	469.9	524.8	414.1	57.0	67.8	46.0	14.8	16.0	13.6

H: hombres; M: mujeres.

Se empleó un reporte técnico de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) para relacionar la TEMD con las metas de control metabólico y la cobertura médica de personas con diabetes a nivel de atención primaria; consistió en la evaluación de 7,280 expedientes digitales en los años 2016-2017¹⁰. Los datos del reporte no pueden ser correlacionados con la mortalidad, puesto que la fuente de los datos representó el análisis de expedientes clínicos y no corresponden en tiempo y persona con los datos de mortalidad. No obstante, los autores consideraron usar esta información con el fin de elaborar posibles explicaciones asociadas a los hallazgos de mortalidad por diabetes. El informe técnico precisó como metas de control: hemoglobina glucosilada (HbA1c) menor del 7.0%, presión arterial menos de 140/80 mmHg y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de menos de 100 mg/dl; si la concentración de los triglicéridos era mayor de 400 mg/dl la meta lipídica debía ser menor a 130 mg/dl. En personas mayores de 80 años, la meta de HbA1c

era menos del 8.0% y la presión arterial menos de 150/90 mmHg¹⁷.

RESULTADOS

Durante 2007-2017 la población promedio de Costa Rica fue de 4,649,878.8 ± 201,105.4 habitantes. La tabla 1 ilustra la tasa de mortalidad total, la tasa específica de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón y la tasa específica de mortalidad por enfermedad cerebrovascular por 100,000 habitantes durante 2007-2017. La TEMD se muestra en la figura 1. Se observa que esta se mantuvo estable de 2007 a 2014, no obstante, durante los últimos tres años presentó un aumento estadísticamente significativo³. Las tasas de mortalidad asociadas a enfermedad vascular periférica e hipoglucemia fueron muy bajas a lo largo del periodo estudiado. Para analizar las diferencias en la mortalidad por diabetes por provincia se calculó la tasa estandarizada de

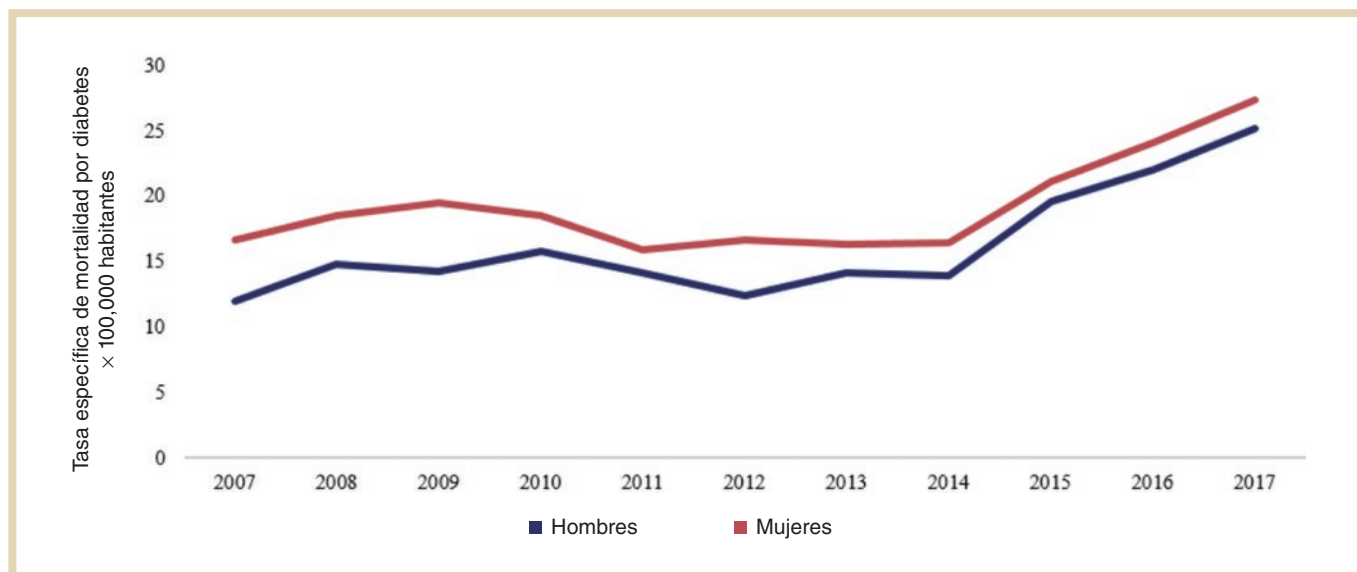


FIGURA 1. Tasa específica de mortalidad por diabetes por sexo, 2007-2017. Costa Rica.

TABLA 2. Tasa de la mortalidad estandarizada por diabetes por sexo por provincia 2007-2017. Costa Rica

Año	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
San José	12.7	10.3	16.2	12.8	16.0	14.5	16.9	11.0	11.3	10.2	17.8	12.0	12.4	10.6	14.1	11.7	19.9	15.4	22.5	18.1	25.1	22.9
Alajuela	11.9	15.0	15.2	18.8	16.3	19.0	14.6	19.5	15.6	17.0	12.5	15.7	15.9	17.2	15.9	16.6	23.4	20.6	22.6	21.3	28.0	21.7
Cartago	16.5	15.1	17.3	18.2	13.7	19.5	14.8	17.8	16.8	15.6	7.6	12.8	17.4	15.1	14.5	15.3	24.1	20.9	29.7	24.7	30.8	23.1
Heredia	10.7	16.2	11.7	16.6	15.0	14.3	18.4	15.8	15.0	15.4	14.5	16.2	17.8	14.5	16.5	12.2	19.2	13.8	26.1	18.4	30.7	28.6
Guanacaste	17.4	32.8	15.3	24.8	10.5	22.7	20.1	31.8	21.9	24.0	16.3	26.8	13.9	25.6	19.0	23.4	24.7	31.8	23.6	29.7	24.0	35.6
Puntarenas	9.4	20.1	15.5	21.5	14.8	21.9	21.4	26.7	15.9	18.9	10.5	20.1	17.4	16.6	9.5	22.3	14.4	26.6	21.8	27.7	20.7	26.6
Limón	13.1	28.7	21.5	30.1	16.5	38.7	16.0	26.0	22.7	22.6	18.6	26.0	26.9	30.2	17.6	25.2	23.7	29.8	23.1	29.5	33.4	39.5

H: hombres; M: mujeres.

mortalidad. La tabla 2 ilustra la tasa estandarizada por diabetes por provincia y por sexo. Guanacaste, Puntarenas y Limón tuvieron la mortalidad estandarizada más alta durante el periodo de observación y fue mayor en mujeres que en hombres.

Los indicadores de desarrollo humano, incluyendo el coeficiente de Gini y la curva de Lorenz²¹ a nivel cantonal, no mostraron correlación con la mortalidad por diabetes como se observa en la figura 2 A y B (valores entre 0 y 1). Con el fin de explorar otras causas potenciales de los cambios en la mortalidad por diabetes,

se relacionó la mortalidad específica con el alcance de las metas de cobertura de atención pública de personas con diabetes, e indicadores de control metabólico (HbA_{1c}, c-LDL y presión arterial) analizados en un estudio transversal de la CCSS a nivel de atención primaria¹⁰, como se observa en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron que en el tiempo de observación la TEMD presentó un aumento

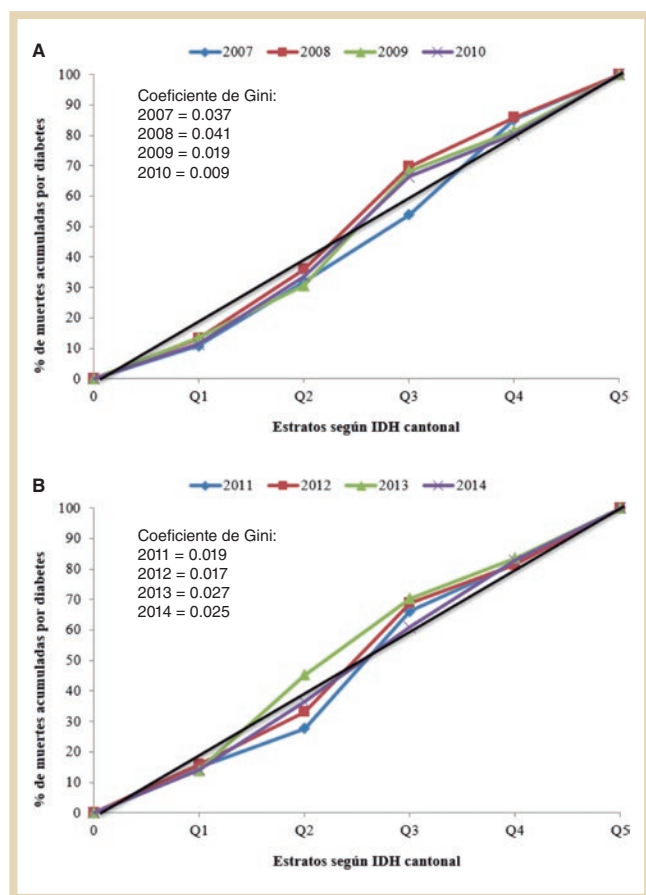


FIGURA 2. Relación entre el índice concentración-distribución de la mortalidad específica por diabetes según índice de desarrollo humano por cantón 2007-2014. Costa Rica. **A:** periodo 2007-2010. **B:** periodo 2011-2014.

IDH: índice de desarrollo humano.

Fuente: Caja Costarricense del Seguro Social, 2017¹⁰.

estadísticamente significativo después del año 2014. La tasa de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón y por enfermedad cerebrovascular se mantuvo estable. Los cambios en la TEMD fueron impulsados por eventos renales y otras complicaciones específicas asociadas a la diabetes. Este hallazgo es consistente con lo observado en México, donde el riesgo de muerte asociado a la diabetes se atribuye a causas renales¹². Como se observa en la figura 1, la TEMD es mayor en mujeres que en hombres durante todo el periodo. Nuestros resultados se parecen a los reportados en Colombia, donde la mortalidad por diabetes fue más alta en mujeres y

opuesta a la observada en México, Chile y Argentina^{22,23}. Adicionalmente, las provincias con mayor proporción de áreas rurales tenían la TEMD más alta, es decir, que las diferencias en la mortalidad por diabetes entre sexos se redujeron en las provincias más populosas y urbanizadas. Para comprender estas divergencias se sugiere profundizar en el estudio de otros factores que podrían estar vinculados con el exceso de mortalidad por complicaciones renales y en áreas rurales en Costa Rica. En EE.UU. se reportó que la mortalidad por diabetes se redujo en las últimas décadas, lo cual se asoció a una disminución en las complicaciones cardiovasculares¹²⁻¹⁵. Sin embargo, más recientemente se demostró un resurgimiento de complicaciones de la diabetes, incluyendo las crisis hiperglucémicas, amputaciones, hospitalización y muerte²⁴. El riesgo de muerte por cualquier causa en personas con diabetes aumenta con un inadecuado control glucémico y con la edad de aparición de la diabetes²⁵⁻³³. No obstante, la mortalidad en personas con diabetes sin otros factores de riesgo fue similar a la de no diabéticos, a excepción de aquella debida a insuficiencia cardíaca³⁴. En Costa Rica, el estudio CRELES (Costa Rica Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable)⁴ señaló que en diabéticos la hipertensión arterial fue un 18% mayor comparada con la población no diabética y la enfermedad aterosclerótica fue más prevalente (24.3 y 14.6% respectivamente) en diabéticos. Cuando se analizan otros estudios realizados en Latinoamérica, que involucró a pacientes de Costa Rica, se observa que el promedio de HbA1c fue del 8.5% y las complicaciones microvasculares y macrovasculares eran notoriamente altas¹⁰.

Debido a que las TEMD por región de salud encontradas abarcan únicamente el periodo 2016-2017, es imposible establecer una relación clara en la evolución de la TEMD, los indicadores de control metabólico y la cobertura de atención. No obstante, las regiones de salud que atienden personas con diabetes en las

TABLA 3. Tasa específica de mortalidad por diabetes (TEMĐ) por áreas de salud, su distribución por provincia y porcentaje del alcance de las metas de control 2016-2017. Costa Rica

TEMĐ por región por 100,000 habitantes	Región de salud	Provincias por región	Número de áreas de salud por provincia	Cobertura de atención médica (%)	Control glucémico (%)	Presión arterial (mmHg) (%)	c-LDL (mg/dl) (%)	Control óptico global (%)
23,1	Institucional	NA	104	41	41	52	35	11
27,3	Central Sur	San José	23	44	46	56	39	13
		Cartago	9					
26,2	Central Norte	San José	3	38	43	50	34	12
		Alajuela	12					
		Heredia	11					
26,2	Pacífico Central	Alajuela	1	54	37	50	30	9
		Puntarenas	10					
28,3	Huetar Atlántica	Limón	8	33	29	54	31	8
29,9	Chorotega	Guanacaste	12	42	34	47	34	7
		Alajuela	1					
19,0	Brunca	San José	1	39	37	49	32	6
		Puntarenas	5					
19,9	Huetar Norte	Alajuela	8	37	30	51	27	5

c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; NA: no aplica.

Fuente: Caja Costarricense del Seguro Social, 2017¹⁰.

provincias de Guanacaste, Limón, Puntarenas y las áreas de Alajuela ubicadas en la zona rural (Huétar Norte) reportaron los niveles más bajos de control metabólico global en comparación con los alcanzados a nivel institucional, como se muestra en la tabla 3.

Con el afán de buscar otras explicaciones potencialmente se investigó la tasa específica de mortalidad asociada a hipoglucemia. Los datos obtenidos de nuestro análisis no revelaron un aumento de mortalidad por esa causa. A pesar de este hallazgo, la hipoglucemia debe considerarse como determinante de desenlaces fatales. Las complicaciones asociadas a hipoglucemia no necesariamente ocurren en forma inmediata y más bien pueden presentarse días o semanas después de haber ocurrido el episodio, lo que dificulta su identificación como causante de muerte. La posibilidad de que la hipoglucemia

haya jugado algún papel en el cambio en la mortalidad obedece a que en Costa Rica se ha intensificado el tratamiento de la diabetes^{35,36} y con esta estrategia el riesgo de eventos hipoglucémicos es de dos a tres veces más alto³⁷⁻³⁹. Existe evidencia de la presencia de hipoglucemias severas, tanto en los atendidos en servicios de emergencia como en los atendidos de forma ambulatoria, que reciben tratamiento con insulina en Costa Rica^{40,41}, esta es un área que explorar en nuevos estudios.

En nuestro análisis relacionamos la TEMĐ con desigualdad social y económica empleando el coeficiente de Gini y la ecuación de Lorenz desglosada a nivel cantonal. Estos estimadores no demostraron relación con la mortalidad por diabetes, sugiriendo que deben de estudiarse otros factores que expliquen la mortalidad por diabetes a nivel provincial.

Hemos encontrado que la TEMD aumentó en Costa Rica, es mayor en mujeres y en provincias con menor área urbana. Estos resultados deben alertar a las autoridades de salud para encontrar estrategias orientadas a mejorar la atención de la salud a nivel primario en regiones con mayor mortalidad por diabetes. Costa Rica tiene un sistema de salud reconocido como uno de los más desarrollados en la región latinoamericana⁴². No obstante, los hallazgos señalan la necesidad de poner en práctica las recomendaciones internacionalmente avaladas para un abordaje terapéutico moderno y un cuidado más comprensivo que incluya educación a la persona con diabetes, su familia y/o su cuidador^{43,44}.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen el aporte de MSc. Juan Carlos Vanegas-Pissa en la captación y análisis de datos.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue patrocinado por UCIMED, Asociación Nacional para el Estudio de la Diabetes y Enfermedades Metabólicas y Novo Nordisk.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rhys W, Karuranga S, Belma Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072.
2. Barcelo A, Gregg EW, Gerzoff RB, Wong R, Perez E, Ramirez M, et al. Prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia among adults from the first multinational study of noncommunicable diseases in six central American Countries. The Central America Diabetes Initiative (CAMDI). *Diabetes Care.* 2012;35(4):738-40.
3. Ministerio de Salud (CR). Análisis de la situación de salud 2018. Memoria Institucional. 2019 [Internet]. Ministerio de Salud de Costa Rica; 2019 [citado: abril 2020]. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf
4. Santamaría-Ulloa C, Montero-López M. Projected impact of diabetes on the Costa Rican healthcare system. *Int J Equity Health.* 2020;19(1):172.
5. Ávila ML. Encuesta Nacional de Nutrición Costa Rica, 2008-2009 [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 8 de octubre de 2009. Disponible en: <https://www.paho.org/costa-rica/dmdocuments/ENN.COR.2008-2009a.pdf>
6. Wong R, Gregg EW, Barceló A, Lee K, Abarca L, Sanabria L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Central America: a cross-sectional population-based study. *Rev Panam Salud Publica.* 2015;38(3):202-8.
7. Lopez G, Tambascia M, Guzmán J, Etchegoyen F, Ortega J, Artemenko S. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2007;22(1):12-20.
8. Brenes-Camacho G, Rosero-Bixby L. Metabolic control in a nationally representative diabetic elderly sample in Costa Rica: patients at community health centers vs patients at other health care settings. *BMC Int Health Hum Rights.* 2008;8:5.
9. Chen-Ku CH, Gonzalez G, Vásquez M, Fuente G, Arruda M, Silva A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and comorbidities in 6 countries of Latin America (A Cohort of the DISCOVER STUDY PROGRAM). *Endocr Pract.* 2019;25(10):994-1002.
10. Caja Costarricense del Seguro Social. Informe de resultados de la evaluación de la prestación de servicios de salud 2016 [Internet]. Caja Costarricense del Seguro Social; 2017 [citado: abril 2020]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/serviciosdesalud/2016.pdf>
11. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Greg E, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108086.
12. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows N, Ali M, Rolka D, et al. Changes in diabetes related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014;370:1514-23.

13. Rios-Burrows N, Li YF, Gregg EW, Geiss LS. Declining rates of hospitalization for selected cardiovascular disease conditions among adults aged ≥ 35 years with diagnosed diabetes, U.S. 1998-2014. *Diabetes Care*. 2018;41:293-302.
14. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.
15. Kim D, Li AA, Cholankeil G, Kim SH, Ingelsson E, Knowles J, et al. Trends in overall, cardiovascular and cancer-related mortality among individuals with diabetes reported on death certificates in the United States between 2007-2017. *Diabetologia*. 2019;62(7):1185-94.
16. Carrillo R, Bernabe A, Pozzilli P. The risk of mortality among peoples with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3139.
17. Costa Rica Pan American Health Organization. Salud en las Américas. Resumen: Panorama regional y perfiles de país. Publicación científica y técnica n.º 642 [Internet]. Pan American Health Organization; 2017 [citado: abril 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/wp-content/uploads/2017/09/Print-Version-Spanish.pdf>
18. Jiménez JG, Villegas M. Diabetes mortality in Costa Rica 2007-2017. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;174:108749.
19. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Décima revisión. Volumen 1 [Internet]. Washington: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2015 [citado: abril 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-cie-10-10ma-revision.pdf>
20. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estimaciones y proyecciones de población por sexo y edad 1950-2050 [Internet]. Costa Rica: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2013 [citado: abril 2020]. Disponible en: https://www.inec.cr/sites/default/files/documentos/poblacion/estimaciones_y_proyecciones_de_poblacion/publicaciones/repoblacion1950-2050-01.pdf
21. Medina F. Consideraciones sobre el índice de Gini para medir la concentración del ingreso [Internet]. Santiago de Chile: División de Estadística y Proyecciones Económicas, CEPAL, Naciones Unidas. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/4788/S01020119_es.pdf
22. Alegre J, Herrington W, López M, Gnatiuss L. Diabetes and cause specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med*. 2016;375:1961-71.
23. Aguedelo M, Dávila C. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gac Sanit*. 2015;29:172-7.
24. Gregg E, Hora I, Benoit S. Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA*. 2019;321:1867-8.
25. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
26. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:32-7.
27. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM. Excess Mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
29. Holman R, Paul SK, Bethel AM, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1565-76.
30. Nathan D, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Advances and contributions. *Diabetes*. 2013;62:3976-86.
31. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study. Effects of intensive lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
32. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:120-39.
33. Huo L, Magliano DJ, Rancière F, Harding JL, Nanayakkara N, Shaw JE, et al. Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997-2011. *Diabetologia*. 2018;61:1055-63.
34. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633-44.
35. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S1-S2.
36. Caja Costarricense del Seguro Social. Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2. Tercera edición [Internet]. Costa Rica: Caja Costarricense del Seguro Social, Gerencia Médica Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud, Área de Atención Integral a las personas; 2020 [citado: abril 2020]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/3487/Gu%C3%ADaDM.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
37. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:711-22.
38. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013;36:1107-10.
39. Mahoney GK, Henk HJ, McCoy RG. Severe hypoglycemia attributable to intensive glucose-lowering therapy among US adults with diabetes: Population-based modeling study, 2011-2014. *Mayo Clin Proc*. 2020;94:1731-42.
40. Jiménez JG, Hernández I, Cob A. Severe hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica. *Diabetes Complications*. 2019;3(2):1-5.
41. Jiménez JG, Carvajal ML, Villegas M. Reduction of recurrent severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness in type 2 diabetes by treatment modification and diabetes education. *J Diabetes Complications*. 2020;4(2):2-7.
42. Sáenz ML, Acosta M, Muiser J, Bermudez JL. Sistema de salud de Costa Rica. *Salud Pública Méx*. 2011;53(Suppl 2):s156-s167.
43. Mechanick JI, Harrel RM, Allende-Vigo M, Alvayero C, Arita-Melzer O, Aschner P, et al. AACE/ACE Transculturalization Recommendations for Developing Latin American Clinical Practice Algorithms in Endocrinology-Proceedings of the 2015 Pan-American Workshop by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocrine Practice*. 2016;2:476-501.
44. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019 [Internet]. Asociación Latinoamericana de Diabetes; 2019. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acciones para reducir la incidencia del pie diabético en Latinoamérica

Actions to reduce the incidence of diabetic foot in Latin America

Sergio Hernández-Jiménez¹, Ana C. García-Ulloa^{1*} y Carlos A. Aguilar-Salinas^{2,3}

¹Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México;

²Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, N.L. México

RESUMEN

El pie diabético es una complicación incapacitante de gran impacto individual, familiar, social y económico. Se han realizado varios esfuerzos en países latinoamericanos para reducir la incidencia de hospitalizaciones y amputaciones por esta condición. El abordaje de los aspectos educativos constituye la base para su prevención. Los programas de entrenamiento preventivo dirigidos a profesionales de la salud, pacientes y familiares han mostrado reducir la aparición de úlceras en pie y amputación. Dichos programas han generado importante material para profesionales de la salud y pacientes basados en la práctica clínica con la finalidad de disminuir los factores de riesgo y cuidar el pie del paciente con diabetes. En el abordaje del tratamiento de diabetes, el manejo integral y multidisciplinario incluye necesariamente la atención del pie de personas con diabetes. Con la implementación de estos modelos, es factible la revisión y tratamiento oportuno a una mayor proporción de pacientes. Con estas estrategias se ha logrado reducir la incidencia de las complicaciones en pies. Sin embargo, aún se requiere fortalecer y difundir el concepto de reducir al máximo las amputaciones por pie diabético.

Palabras clave: Acciones. Latinoamérica. Pie diabético. Amputaciones.

ABSTRACT

Diabetic foot is a disabling complication of great individual, family, social and economic impact. Several efforts have been made in Latin American countries to reduce the incidence of hospitalizations and amputations for this condition. The approach to educational aspects constitutes the basis for its prevention. Preventive training programs aimed at health professionals, patients and their families have shown to reduce the appearance of foot ulcers and amputation. These programs have generated important material for health professionals and patients based on clinical practice in order to reduce risk factors and take care of the foot of patients with diabetes. In the approach to diabetes treatment, comprehensive and multidisciplinary treatment necessarily includes foot care for people with diabetes. With the implementation of these models, timely review and treatment of a greater proportion of patients is feasible. With these strategies, it has been possible to reduce the incidence of foot complications. However, the concept of reducing diabetic foot amputations as much as possible is still required to be strengthened and disseminated.

Keywords: Actions. Latin America. Diabetic foot. Amputations.

Correspondencia:

*Ana C. García-Ulloa
 E-mail: dra_ulloa@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 23-04-2021

Fecha de aceptación: 06-10-2021

DOI: 10.24875/ALAD.21000010

Disponible en internet: 01-04-2022

Rev ALAD. 2021;11:118-21

De acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético, cada 20 segundos una persona con diabetes padece alguna amputación. Sin embargo, se ha estimado que el 85% de esos eventos pudo haberse evitado¹.

En América Latina viven cerca de 32 millones de personas con diabetes. La prevalencia ha ido aumentando constantemente en toda la región, siendo mayor en México, Haití y Puerto Rico². Esto desafortunadamente se acompaña de un alto índice de complicaciones, entre las cuales el pie diabético tiene un gran impacto individual, familiar y social. Por ello, se han desarrollado varios esfuerzos dirigidos a la reducción de eventos en pie en los que han destacado la medición del impacto local de esta complicación, la creación de programas de educación preventiva y la implementación de modelos de atención integral y multidisciplinaria.

DIAGNÓSTICO SITUACIONAL

Las amputaciones de extremidades inferiores constituyen una causa mayor de incapacidad y un 70% de ellas son atribuibles a la diabetes. Las cifras de hospitalizaciones, úlceras y amputaciones reportadas en países latinoamericanos se encuentran muy elevadas en comparación con países desarrollados³. En un estudio que analizó datos de 11,357 pacientes con diabetes hospitalizados en 135 centros en nueve países de Latinoamérica (Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador, México, Nicaragua, Perú, Uruguay y Venezuela), la tasa de pacientes con pie diabético en clasificación de Wagner ≥ 1 representó el 27.3% de los hospitalizados con diabetes⁴.

En México, las Encuestas Nacionales de Salud (ENSANUT) reportaron un incremento de la presencia de úlceras del 7.2 al 9.1% y amputaciones del 2.0 al 5.4%⁵ en el periodo del 2012 al 2016. Pero también

se ha evidenciado un aumento en la proporción de pacientes que han referido al menos una revisión de pies en el año previo a la realización de la encuesta. El porcentaje de pacientes revisados aumentó del 4.4 al 15.5% en 2006⁶, el 14.6% en 2012⁷, el 20.9% en 2016⁵ y el 26.3% en 2018⁸. Es relevante señalar que en estas encuestas se ha incluido el registro de indicadores importantes de medidas preventivas como la distinción de la revisión por parte del paciente (autocuidado), la revisión del pie por parte del equipo médico, e inclusive la descripción de la proporción de la población que evita calzado que pueda lesionar sus pies. Al respecto, este indicador fue del 12.3% en 2016 al 18%⁸ en 2018. Con esta información se pueden elaborar estrategias específicas dirigidas a los problemas identificados.

EDUCACIÓN BASADA EN DESARROLLO DE COMPETENCIAS PARA PROFESIONALES DE LA SALUD, PACIENTES Y FAMILIARES

En estudios clínicos aleatorizados se ha mostrado una reducción en la incidencia de úlceras en pie (riesgo relativo [RR]: 0.31; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.14-0.66) y amputación (RR: 0.33; IC 95%: 0.15-0.76) en un seguimiento a un año de pacientes con alto riesgo de lesiones después de ser incorporados a una sesión grupal educativa⁹. Con esta intervención mejoró de manera importante el conocimiento de los pacientes a corto plazo, así como las medidas de autocuidado reportadas, las cuales tuvieron una influencia positiva en los desenlaces¹⁰.

Una de las intervenciones exitosas que ha mostrado reducción en la incidencia de ulceraciones y amputaciones por pie diabético es el programa «Paso a paso» originado en Tanzania, proyecto dirigido al desarrollo de competencias en el cuidado básico y

avanzado, basado en la premisa de «entrenar a entrenadores»¹¹. Este programa ha sido impulsado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético (IWGDF). En diciembre del 2012 se llevó a cabo el curso para la región de América del Sur y Central (SACA), derivado del cual 14 países han desarrollado su programa de implementación, con capacitación a más de 3,000 profesionales de la salud^{2,12}. Este programa continúa vigente en varios países latinoamericanos.

En Brasil se implementó el proyecto «Salven el pie diabético», el cual en más de una década redujo la tasa de amputaciones, aumentó el abastecimiento de plantillas y generó cambios en la percepción y manejo del pie diabético¹³.

Por otro lado, se ha producido importante acervo bibliográfico conformado en infografías, videos, mensajes a población abierta, cursos virtuales, guías, consensos y documentos de postura que sirven de sustento desde la práctica clínica individual hasta la recopilación de evidencia indiscutible para la creación de políticas públicas sobre el tema¹⁴⁻¹⁶. Aún se requiere el fortalecimiento de su implementación, estandarización de los principales indicadores que registrar y la sistematización de programas de auditoría para evaluar el impacto de las intervenciones.

ENFOQUE INTEGRAL Y MULTIDISCIPLINARIO

En las últimas décadas se han desarrollado clínicas de atención integral y multidisciplinaria en diabetes. En la estructura de estos programas se establecen objetivos esenciales (Tabla 1) y la evaluación de pies como una intervención altamente factible que permite la revisión de la totalidad de los pacientes. Asimismo, se puede lograr entrenamiento en el

TABLA 1. Objetivos en la atención del pie diabético

- Concienciar a pacientes, familiares y profesionales de la salud sobre la importancia de revisar los pies de pacientes con diabetes
- Capacitación a profesionales de la salud
- Aumentar la proporción de revisión de pies en todas las consultas de pacientes con diabetes (meta > 80%)
- Tratamiento inmediato y referencia temprana
- Implementar en la clínica los indicadores estandarizados para evaluación y seguimiento de los aspectos dermatológicos, vasculares, neurológicos, anatómicos y calzado
- Generar una base de datos a nivel local y nacional con indicadores estandarizados de pie diabético para identificar características de pacientes

autocuidado, la identificación de indicadores indispensables de seguimiento para el cuidado de pie mediante sistemas electrónicos específicos y el tratamiento temprano de lesiones¹⁷⁻¹⁹. Con estas estrategias se ha logrado evitar amputaciones por pie diabético en su seguimiento a largo plazo²⁰.

CONCLUSIONES

Existe una imperativa necesidad de generar conciencia e implementar estrategias para el cuidado de pie, prevenir las lesiones e implementar eficientemente el tratamiento de esta condición. Los programas educativos de pie diabético impulsan a los clínicos a utilizar herramientas diagnósticas, evaluar y manejar el pie diabético de manera orientada a las características individuales de cada paciente. Es deseable que todo clínico, en su entorno de atención individual y grupal, fomente la revisión de pies en cada consulta, imparta educación preventiva, registre indicadores estándares para evaluar la calidad en la atención, atienda inmediatamente cualquier lesión y realice referencias a los especialistas pertinentes. Lo más importantes es conceptualizar que no deben darse las amputaciones por pie diabético: «no durante mis cuidados».

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no ha recibido ningún financiamiento de los sectores públicos o privados para su realización.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Acker K. Diabetic foot disease: When the alarm to action is missing. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(3):551-2.
2. Avilés-Santa ML, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, Lindberg NM. Current state of diabetes mellitus prevalence, awareness, treatment, and control in Latin America: Challenges and innovative solutions to improve health outcomes across the continent. *Curr Diab Rep.* 2020;20(11):62.
3. Bello-Chavilla OY, Aguilar-Salinas CA. Diabetes in Latin America. En: Sam Dagogo J, editor. *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities.* Springer; 2017. pp. 101-126.
4. Carro GV, Saurral R, Sagúez FS, Witman EL. Pie diabético en pacientes internados en hospitales de Latinoamérica. *Medicina.* 2018;78:243-51.
5. Rojas-Martínez R, Basto-Abrau A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60:224-32.
6. González-Villalpando C, López-Ridauro R, Campuzano JC, González-Villalpando ME. The status of diabetes care in Mexican population: Are we making a difference? Results of the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 2010;52(Suppl 1):S36-S43.
7. Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Publica Mex.* 2013;55(Supl 2):S137-S143.
8. Villalobos A, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, Mendoza-Alvarado LR, Flores-Luna ML, et al. Atención médica y acciones de autocuidado en personas que viven con diabetes, según nivel socioeconómico. *Salud Publica Mex.* 2019;61:876-87.
9. Das A, Pendsey S, Abhyankar M, Malabade R. Management of diabetic foot in an Indian clinical setup: An opinion survey. *Cureus.* 2020;12(6):e8636.
10. Pendsey S, Abbas Z. Reducing diabetic foot problems: a model for the developing world. *Current Diabetes Reports.* 2007;7:425-8.
11. Abass ZG. The "Step by Step" Diabetic Foot Project in Tanzania, 2004-2010. *Int Wound J.* 2011;8:169.
12. European Train The Foot Trainers Program to implement the Step by Step footproject [Internet]. International Diabetes Federation; 2015. Disponible en: <https://na.eventscloud.com/ehome/ttft/213245/>
13. Pedrosa H, Leme L, Novaes C, Saigg M, Sena F, Gomes EB, et al. The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian Save the Diabetic Foot Project. *International Diabetes Monitor.* 2004;16:10-7.
14. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, Calleja JM, Espejel A, Flores J, et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex.* 2009;25(6):481-526.
15. Luján D, Orduz A, González AL, Aragón-Carreño MP, Buelvas W, Calderón CA, et al. Panel de expertos sobre la atención inicial del pie diabético. *Rev ALAD.* 2018;8:22-34.
16. Hinojosa-Becerril CA, Lozano-Corona R. Pie diabético. Acciones en México para reducción de amputaciones. Documento de Postura. Primera edición. México: Intersistemas; 2020.
17. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Bello-Chavolla OY, Aguilar-Salinas CA, Kershenobich-Stalnikowitz D, for the Group of Study CAIPa-Di. Long-term effectiveness of a type 2 diabetes comprehensive care program. The CAIPaDi model. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:128-37.
18. Antonio-Villa NE, Palma-Moreno BG, Rodríguez-Dávila FM, Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Jiménez S, et al. Use of an electronic integral monitoring system for patients with diabetes to identify factors associated with an adequate glycemic goal and to measure quality of care. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):162-8.
19. Hernández-Jiménez S, García-Ulloa C, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Kershenobich-Stalnikowitz D. Tratamiento multidisciplinario del pie diabético. En: Hinojosa-Becerril CA, Lozano-Corona R. Pie diabético. Acciones en México para reducción de amputaciones. Documento de Postura. Primera edición. México: Intersistemas; 2020.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Participación potencial del sistema inmunitario adaptativo en el desarrollo de neuropatía diabética

Potential involvement of the adaptive immune system in the development of diabetic neuropathy

Saul E. Cifuentes-Mendiola^{1,3}, Ana L. García-Hernández^{1,3} e Isaac O. Pérez Martínez^{2,3*}

¹Sección de Osteoimmunología e Inmunidad Oral, Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala; ²Sección de Neurobiología de las Sensaciones y Movimientos Orales, Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala; ³Posgrado en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

RESUMEN

La neuropatía diabética (ND) tiene una prevalencia alta y es una de las principales comorbilidades de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La ND se asocia con una disminución de la calidad de vida y con el incremento de la tasa de mortalidad en los diabéticos. La hiperglucemia se ha reconocido como la causa principal en el desarrollo de ND; sin embargo, los mecanismos involucrados en su fisiopatología no se comprenden completamente. La neuroinflamación es un mecanismo crucial en el desarrollo y severidad de esta enfermedad, debido a que está presente en todos los tipos de ND. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la activación de las células de la inmunidad adaptativa a nivel sistémico puede agravar la ND al incrementar la inflamación sistémica que se sabe que afecta a los nervios periféricos. Además, la presencia de linfocitos T hallada en biopsias de nervios periféricos de pacientes con DM2 sugiere que estas células podrían potenciar la neuroinflamación y la disfunción neuronal al favorecer un microambiente inflamatorio. Por ello en esta revisión nos enfocamos en analizar y discutir los hallazgos reportados sobre la participación de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de la ND, para tener una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos que la subyacen.

Palabras clave: Neuropatía diabética. Sistema inmunitario adaptativo. Neuropatía diabética periférica. Neuropatía difusa. Mononeuropatía. Radiculopatía.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) has a high prevalence and is one of the main comorbidities of type 2 diabetes mellitus (DM2). DN is associated with a decrease in the quality of life and an increase in the mortality rate in diabetics. Hyperglycemia has been recognized as the primary cause of DN development; however, the mechanisms involved in its pathophysiology are not fully understood. Neuroinflammation is an essential mechanism in the development and severity of DN. Preclinical and clinical studies suggest that activation of adaptive immunity cells at the systemic level may aggravate DN by increasing systemic inflammation known to affect peripheral nerves. Furthermore, the presence of T lymphocytes found in peripheral nerve biopsies from patients with DM2 suggests that these cells could enhance neuroinflammation and neuronal dysfunction by promoting an inflammatory microenvironment. Therefore, in this review, we focus on analyzing and discussing the reported findings on the participation of adaptive immunity in DN's pathophysiology to understand their immunological mechanisms better.

Keywords: Diabetic neuropathy. Adaptive immunity. Diabetic peripheral neuropathy. Diffuse neuropathy. Mononeuropathy. Radiculopathy.

Correspondencia:

*Isaac O. Pérez-Martínez
E-mail: isaac.perez@unam.mx

Fecha de recepción: 20-06-2021
Fecha de aceptación: 06-10-2021
DOI: 10.24875/ALAD.21000015

Disponible en internet: 01-04-2022
Rev ALAD. 2021;11:122-30

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina y por un déficit relativo en la secreción de esta hormona, lo que conduce a hiperglucemia crónica. La DM2 tiene una creciente incidencia, con 463 millones de casos activos, lo que representa el 9.3% de la población mundial, además de presentar una alta tasa de mortalidad, con 4.2 millones de defunciones reportadas en el año 2019¹.

La alta tasa de mortalidad en la DM2 se ha asociado al desarrollo de comorbilidades macrovasculares y microvasculares que reducen la calidad y la esperanza de vida de quien las padece. Entre estas comorbilidades se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal, la neuropatía, la retinopatía y la osteopatía diabética¹.

Dentro del conjunto de comorbilidades en la DM2, las neuropatías son las más prevalentes. Se presentan en al menos la mitad de los pacientes con DM2 y son causadas por el daño difuso y focal del sistema nervioso periférico y autónomo². Los tipos de neuropatía en la DM2 son la neuropatía periférica, la neuropatía autónoma, la neuropatía proximal y la neuropatía focal³.

Aunque a la fecha no se entienden bien los mecanismos que conducen al desarrollo de la neuropatía diabética (ND), se reconoce que su desarrollo es multifactorial, en donde la hiperglucemia juega un papel central. La hiperglucemia daña los axones y las células de Schwann por medio de mecanismos intrínsecos que en conjunto conducen al daño neurológico. Estos mecanismos incluyen el incremento en la actividad de la vía de los polioles, la activación de la vía de las hexosaminas, el incremento de la glicación de proteínas, la sobreproducción intracelular de especies reactivas de

oxígeno y la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias².

Pese a que la ND no se considera una enfermedad inflamatoria, existe evidencia que sugiere una fuerte participación del sistema inmunitario en su patogénesis. Por ejemplo, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es crucial en el desarrollo de neuropatía en ratones diabéticos⁴. Así mismo, otras citocinas inflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6, el interferón gamma (INF- γ) y la proteína C reactiva (PCR) se asocian a la degeneración neuronal y progresión de la ND⁵. El incremento de estos mediadores proinflamatorios y las alteraciones nerviosas en la DM2 pueden estar potenciados por la inmunidad celular, debido a que en roedores diabéticos con ND se ha encontrado un incremento sistémico de quimiocinas como el ligando de quimiocinas con motivo CXC (CXCL) 1, el ligando de quimiocina con motivo CC (CCL) 2, CCL3, CCL5 y CCL20, que inducen el reclutamiento de células inmunitarias inflamatorias^{6,7}.

Existe evidencia que sugiere una participación del sistema inmunitario adaptativo en la ND. El incremento de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en sueros de pacientes con DM2 y neuropatía ha sugerido una posible participación de linfocitos T en el daño neural⁸, los cuales se han encontrado en biopsias de nervio sural de pacientes diabéticos^{9,10}. Además, los linfocitos TCD8 han mostrado acelerar el daño neuronal al inducir estrés oxidativo en las células de Schwann¹¹.

En relación con los linfocitos B, se han detectado anticuerpos dirigidos a proteínas gliales como la proteína ácida fibrilar glial en pacientes con DM2¹², lo que podría indicar una mayor respuesta inflamatoria y en consecuencia mayor daño neuronal, sin embargo, los estudios enfocados a investigar esta población celular en la neuropatía de la DM2 son escasos (Fig. 1).

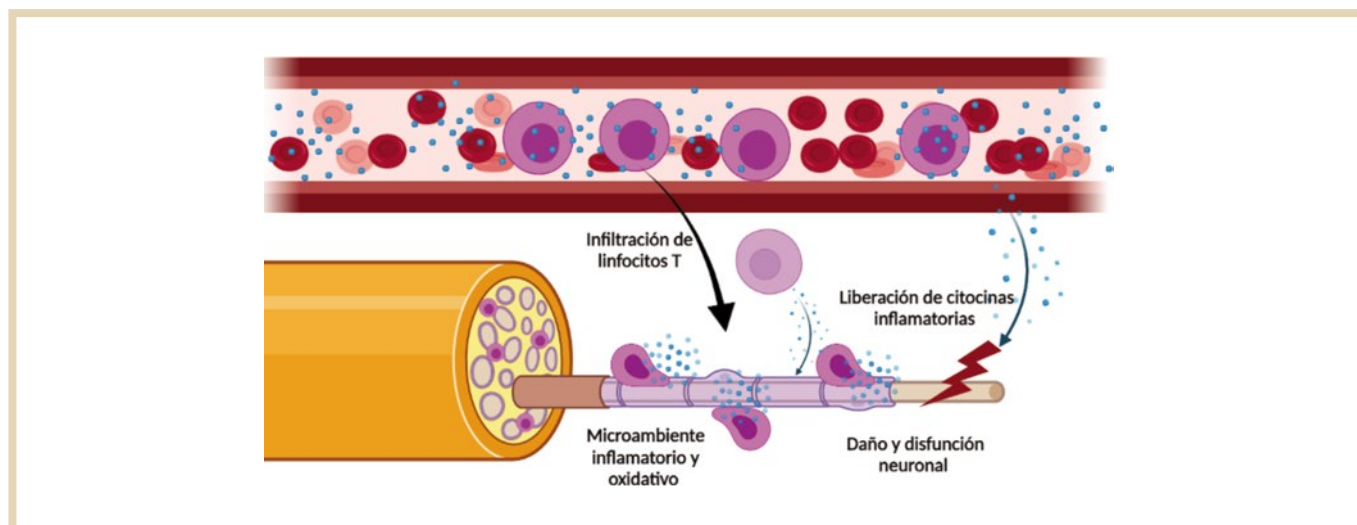


FIGURA 1. En la diabetes mellitus tipo 2 se presenta un incremento de linfocitos T proinflamatorios que secretan citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina (IL) 17, la IL6 y el interferón gamma, que favorecen la inflamación sistémica y se asocian con el daño de los nervios periféricos. Adicionalmente, los linfocitos T inflamatorios pueden infiltrarse en las fibras nerviosas periféricas induciendo un microambiente inflamatorio y oxidativo, provocando la muerte celular, la disfunción nerviosa y el daño neurológico, lo que puede conducir al desarrollo y severidad de la neuropatía diabética.

Es posible que en la DM2 el sistema inmunitario adaptativo esté involucrado en el daño neuronal y en el desarrollo de ND, al potenciar el daño inflamatorio y oxidativo que se sabe conduce al deterioro neuronal. Por lo que en esta revisión discutimos la participación de las células de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de los principales tipos de ND.

NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA

La ND es un trastorno neurodegenerativo de los nervios periféricos que se dirige a los axones sensoriales, autónomos y a los axones motores². La neuropatía en la diabetes puede ser central¹³ o periférica (NDP), también llamada «difusa», siendo esta última la más frecuente en los pacientes con DM2. La NDP conduce a diversos grados de entumecimiento, hormigueo y ardor en las extremidades y es la principal causa de ulceración del pie diabético y amputaciones no traumáticas, lo que incrementan la morbimortalidad en los diabéticos².

De acuerdo con diversos estudios, los pacientes con DM2 presentan una alta prevalencia de ND. En el estudio de cohorte *SEARCH for diabetes in youth*, en donde se siguió a 70 pacientes jóvenes con DM2, se encontró una prevalencia del 25.7%, más alta que la observado en los pacientes con diabetes tipo 1 en la misma cohorte¹⁴. En adultos con DM2 se encontró una prevalencia del 42% en el ensayo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*¹⁵, y del 51% al inicio del ensayo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D)*¹⁶. Esto indica que la prevalencia de la neuropatía periférica en la DM2 se incrementa con la edad y la duración de la diabetes.

Entre los factores de riesgo para desarrollar NDP destacan la duración de la diabetes, el incremento en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), la resistencia a la insulina, la hipertensión y la obesidad, que han mostrado estar correlacionados con la presencia de neuropatía periférica en la DM2².

Dentro del grupo de las NDP destacan la polineuropatía simétrica distal (PSD), la neuropatía predominante de fibras pequeñas principalmente. Otros tipos de ND son la radiculopatía, la mononeuropatía y la neuropatía autonómica. A continuación, describiremos estos tipos de neuropatía, ya que se ha descrito su asociación con la inflamación y la inmunidad adaptativa.

POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL

La DM2 es la principal causa de PSD, condición que afecta los nervios sensoriales y motores de las extremidades. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes representa el 75% de las neuropatías, al estar presente en al menos el 10% de los pacientes con DM2 recién diagnosticada y en el 50% después de 10 años con DM2¹⁷.

Los pacientes con PSD presentan entumecimiento, hormigueo, dolor y/o debilidad que comienzan en los dedos de los pies y progresa proximalmente en una distribución de media y guante¹⁷. La PSD es la causa más importante de ulceración del pie y precede el desarrollo de la artropatía de Charcot, condición que conduce a destrucción ósea y severas alteraciones musculares¹⁸. La PSD puede provocar dolor neuropático, incluyendo dolor ardiente, punzante o lancinante, que puede ser espontáneo o evocado frente a un estímulo doloroso (hiperalgesia) o a un estímulo inocuo (alodinia)¹⁸.

Los principales factores de riesgo para desarrollar la PSD incluyen la edad, el inadecuado control glucémico, la extensión temporal de la diabetes y comorbilidades como hipertensión, dislipidemia, obesidad y tabaquismo; además de presentar también comorbilidad con nefropatía, retinopatía, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular y depresión¹⁷.

Los mecanismos que conducen al desarrollo de PSD no se comprenden bien, lo que resulta en una limitante para su prevención y tratamiento; sin embargo, se ha propuesto como principales mecanismos a la glucotoxicidad, el estrés oxidativo y a los procesos inflamatorios¹⁸.

Existe evidencia que sugiere que la inflamación podría ser un proceso importante en el desarrollo de PSD en la DM2 e incluso contener mecanismos que pudieran servir como un blanco terapéutico.

En 2013, Herder et al.¹⁹ encontraron en la cohorte KORA F4/FF4 un incremento en las concentraciones séricas del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), IL-6 e IL-18, en pacientes diabéticos con PSD. En 2015 y 2017 se encontró una asociación entre el incremento de IL-6, TNF- α , el IL-1RA, la molécula de adhesión intercelular soluble y la disminución de adiponectina con el desarrollo de PSD dolorosa y no dolorosa^{20,21}. En 2019, Schlesinger et al.²² observaron una asociación entre el incremento de las quimiocinas CCL7 y CXCL10 con la PSD en la misma cohorte. Estas observaciones sugieren que la inflamación sistémica puede ser un predictor del inicio y de la progresión de PSD en pacientes con DM2 de edad avanzada, de tal forma que su modulación podría ser relevante para prevenir o tratar la DSP²⁰.

La inflamación asociada a la PSD deriva en parte de la activación del sistema inmunitario adaptativo. En el estudio Maastricht se analizaron las poblaciones de leucocitos en sangre periférica de 850 individuos con diabetes o prediabetes con PSD. Se encontró una asociación directa entre una menor velocidad de conducción nerviosa en nervios motores periféricos (tibial y peroneo) y del nervio sensorial sural con el incremento de linfocitos CD4. Por otro lado, también se encontró una asociación entre el incremento de la velocidad de conducción nerviosa y el incremento de linfocitos CD8²³.

Se ha observado un infiltrado de linfocitos CD4 y CD8 en biopsias de nervio sural de pacientes con neuropatía periférica asociada a DM2^{9,10}. Además, estos linfocitos T infiltrados pueden activarse directamente en las fibras nerviosas por las células de Schwann cuando hay lesión neuropática²⁴, lo que sugiere que los linfocitos T participan en la generación de microambiente inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria local; procesos que favorecen el daño nervioso en nervios periféricos.

NEUROPATÍA DE FIBRAS PEQUEÑAS

La neuropatía sensorial de fibras pequeñas (NSFP) afecta a las fibras A δ y a las fibras C. Se caracteriza por dolor neuropático, una mayor sensibilidad al calor y parestesia incapacitante, pero generalmente sin debilidad motora o ataxia de la marcha. Dentro de las neuropatías periféricas la NSFP es poco frecuente; sin embargo, la diabetes parece ser el principal factor de riesgo, aunque esto puede variar de acuerdo con la etnia, la ubicación geográfica, factores ambientales y el trasfondo genético²⁵.

En pacientes diabéticos, el dolor neuropático está presente en entre el 20 y 30% de los pacientes y la diabetes representa entre del 4.5 al 30% de todos los casos de NSFP²⁶. Entre las causas de la alta incidencia en diabéticos se encuentran la intolerancia a la glucosa y el incremento de HbA1c²⁵.

Tanto la inflamación como la inmunidad celular parecen participar en el desarrollo de este tipo de neuropatía. Al menos en la NSFP idiopática, es frecuente el incremento de sedimentación globular, de autoanticuerpos asociados al síndrome de Sjögren y celiacos y de la proteína C3 del complemento, indicando que la NSFP idiopática está mediada por alteraciones inmunológicas y autoinmunes²⁷.

En pacientes con DM2 y NSFP se ha encontrado una correlación positiva entre el dolor neuropático provocado por NSFP y los niveles de la proteína a unión a lipopolisacáridos y PCR en suero, los cuales se asocian a la activación de respuestas inmunitarias innatas; además, se observó una correlación positiva con marcadores de estrés oxidativo y de productos finales de glicación avanzada (AGE), que pueden desencadenar respuestas inflamatorias²⁸.

En estudios preclínicos se ha observado que el agotamiento del gangliósido GM3 revierte por completo el dolor neuropático y la NSFP en ratones con DM2²⁹, lo cual sugiere que el GM3 puede ser uno de los responsables del desarrollo de la NSFP. Se propuso también que la intervención tópica o sistémica con el objetivo de disminuir el GM3 podría prevenir el desarrollo de NSFP protegiendo de la degeneración de fibras y terminales nerviosas. Es muy interesante destacar que se ha reportado que el incremento en la expresión de GM3 esta mediado por citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β , ambas secretadas por células de la inmunidad innata^{30,31}. Lo anterior proporciona nuevos abordajes para el estudio, tratamiento y prevención de esta enfermedad común e intratable.

RADICULOPATÍA

La radiculopatía diabética, también conocida como miotrofia diabética, es la causa más común de dolor y fatiga subaguda progresiva en las extremidades inferiores en los pacientes con DM2. La radiculopatía se puede presentar en otras regiones anatómicas como las radiculopatías torácicas, lumbares y cervicales e incluso se han reportado radiculopatías en las extremidades superiores combinadas con capsulitis en el hombro³².

El dolor asociado con la radiculopatía crónica es causado por la compresión o lesión física o química de

una raíz dorsal o su ganglio y a diferencia de otras neuropatías se caracteriza por ataques de dolor severo y dolor inducido por presión en combinación con dolor leve espontáneo, alodinia mecánica leve e hiperalgesia térmica³³.

La fisiología del dolor en la radiculopatía tiene un trasfondo inflamatorio que involucra el incremento de fosfolipasa A2, la prostaglandina E2, la IL-1 y el óxido nítrico. De hecho, al inhibir estas vías inflamatorias con inyecciones de corticosteroides hay una mejora significativa del dolor y de la función nerviosa en los pacientes diabéticos y no diabéticos con radiculopatía cervical³⁴.

En estudios preclínicos se ha observado una asociación entre la inflamación crónica y el dolor de tipo radicular. Por ejemplo, Kameda et al. en 2017³⁵ encontraron que el dolor continuo crónico en ratas diabéticas con radiculopatía inducida por la aplicación de un núcleo pulposo en la raíz dorsal estaba mediado por la neuroinflamación provocada por el incremento de TNF- α secretado por macrófagos de la raíz dorsal, posiblemente en consecuencia de la sobreexpresión de los receptores de productos finales de glicación avanzada (RAGE), capaces de activar vías proinflamatorias en los macrófagos. Estos hallazgos concuerdan con otro estudio en donde utilizando la misma estrategia para inducir radiculopatía en ratas se demostró que el TNF- α era producido por células gliales satélite y macrófagos endoneurales³⁶, lo que indica que el sistema inmunitario y la inflamación crónica participan de forma activa en la fisiopatología de la radiculopatía diabética.

Aunque no se ha estudiado el papel de la inmunidad adaptativa en la radiculopatía diabética, se ha documentado su participación en radiculopatías con etiologías diferentes a la DM2. Por ejemplo, en pacientes con radiculopatía lumbar no diabética se encontró un incremento de IL-6, IL-17, TNF- α y de

linfocitos proinflamatorios Th17 a nivel sistémico, en comparación con pacientes con dolor neuropático no asociado a radiculopatía³⁷ y en pacientes con VIH y radiculopatía lumbar motora se observó pleocitosis con un incremento de linfocitos CD4, que disminuyó con el tratamiento con corticosteroides³⁸.

MONONEUROPATÍA

Las formas focales o multifocales de la neuropatía como las mononeuropatías, ya sea múltiple, o de pares craneales son poco frecuentes y suelen ocurrir en pacientes diabéticos de edad avanzada. La causa más común para el desarrollo de las mononeuropatías es la obstrucción vascular y se desarrollan de forma aguda, son autolimitantes y se acompañan de dolor, aunque en algunos pacientes con DM2 se pueden presentar de manera asintomática³⁹.

Dentro de las mononeuropatías en la DM2, la forma más frecuente es la múltiple, seguida de la bilateral y la unilateral, y generalmente se asocian a problemas aterioescleróticos⁴⁰. Se reconoce que la DM2 es el factor de riesgo más frecuente de la mononeuropatía múltiple, la cual involucra dos o más troncos nerviosos periféricos y parece ser mediada por procesos inflamatorios y la presencia de linfocitos T perivasculares en los vasos sanguíneos epineurales⁴¹.

Otro tipo de mononeuropatía es la craneal, en donde el tercer par craneal es el más afectado, seguido del sexto y el séptimo. En la DM2 suele aparecer parálisis del tercer par de forma repentina, asociado con dolor en la órbita ocular, cefalea frontal, diplopía y ptosis con preservación pupilar⁴².

En la mononeuropatía craneal en la DM2, la inflamación juega un papel importante en el daño nervioso, al observarse un incremento de TNF- α en el suero de estos pacientes⁴³ y se han observado similitudes a la

mononeuropatía craneal de origen infeccioso, en donde se sabe que el componente inflamatorio juega un papel importante en la degeneración axonal⁴⁴.

En el caso de la mononeuropatía unilateral y bilateral, el síndrome del túnel carpiano es la que presenta una mayor incidencia en la DM2 que va desde el 30⁴⁵ hasta el 82% de los casos⁴⁶. Se desarrolla por compresión sintomática del nervio mediano a nivel de la muñeca y en general es la neuropatía compresiva más común que afecta a las extremidades superiores. Cabe destacar que en la DM2 el síndrome del túnel carpiano es más severo en comparación con el de origen idiopático, al presentar un mayor edema y una mayor proliferación vascular y engrosamiento de la pared vascular⁴⁴.

El síndrome del túnel carpiano tiene un trasfondo inflamatorio, al encontrarse una relación con el incremento de citocinas como la IL-6, la IL-1 β y la IL-2, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar este síndrome⁴⁷. El incremento de IL-2 es particularmente interesante debido a que induce la proliferación linfoide, lo que puede sugerir la participación de los linfocitos en la fisiopatología del síndrome del túnel carpiano.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una de las principales complicaciones neuronales que reducen la calidad y esperanza de vida del paciente diabético debido a que afecta las fibras vasomotoras, visceromotoras y sensoriales de todo el sistema nervioso autónomo⁴⁸.

La fisiopatología de la NAD no se entiende completamente; sin embargo, se reconocen distintos mecanismos que incluyen la activación de la vía de los polioles en respuesta a la hiperglucemia, el daño

metabólico a las fibras nerviosas, insuficiencia neurovascular, daño autoinmune y deficiencia del factor de crecimiento neurohormonal. Se han implicado varios factores en su desarrollo, como el incremento en la activación de la PCR, la disminución del flujo sanguíneo neuronal, el estrés oxidativo, la reducción de los factores de crecimiento neurotróficos, la deficiencia de ácidos grasos esenciales, la formación de AGE, hipoxia nerviosa y la inflamación sistémica que en conjunto pueden resultar en la alteración de la función nerviosa, necrosis celular y activación de genes implicados en el daño neuronal⁴⁸.

El sistema nervioso autónomo es muy sensible a los procesos inflamatorios, de hecho, se ha observado el deterioro funcional del sistema nervioso simpático por el incremento de TNF- α y de IL-1 en enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide, la obesidad y la DM2⁴⁹.

El desarrollo de la neuropatía autonómica cardíaca en la DM2 ocurre en consecuencia al ambiente inflamatorio y oxidativo, que conducen al deterioro simpático y parasimpático⁴⁹. Además, la inflamación neuronal parece ser un mecanismo subyacente en la neuropatía autonómica, al observarse una correlación negativa entre la IL-18 y la función eferente vagal y entre la adiponectina y la disminución de la actividad simpática en pacientes con DM2⁵⁰. Aunque la inflamación parece tener un papel central en la fisiopatología de la NAD, no hay suficientes estudios que sugieran la participación de los linfocitos.

CONSIDERACIONES FINALES

La ND es una de las principales comorbilidades de la DM2. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos, aún no queda claro cuáles son los procesos y mecanismos que conducen a su desarrollo y cronicidad.

Los hallazgos reportados hasta el momento sugieren que la ND tiene un mecanismo inflamatorio, ya que la inflamación metabólica exacerba la disfunción neuronal y que el incremento de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17 se correlaciona con el desarrollo de los diferentes tipos de ND. Además, se ha encontrado la presencia de linfocitos CD4 en biopsias de nervios periféricos de pacientes con DM2 y NDP, y diferentes estudios han sugerido una participación de los linfocitos CD4 y CD8 en el desarrollo y cronicidad de los diferentes tipos de ND.

Cabe destacar que, con los años, los linfocitos T han mostrado tener una participación importante en la fisiopatología de la DM2 y en el desarrollo de varias de sus comorbilidades. Por lo que sería interesante realizar estudios enfocados en investigar de manera directa la participación de los linfocitos T en la fisiopatología de la ND, lo que podría resultar en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento con inmunomoduladores para disminuir la severidad de los síntomas de la ND y la salud nerviosa, y de esta manera mejorar la calidad y la esperanza de vida en los pacientes con DM2.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por inducir estas actividades académicas de colaboración. Al Programa de apoyo a proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que recibieron apoyo del PAPIIT IN223619 e IN219720 y del CONACyT para estancias sabáticas CVU-176060 y CVU-252381; para beca de doctorado CVU-697428.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2019.
2. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):42.
3. Totsch SK, Sorge RE. Immune system involvement in specific pain conditions. *Mol Pain.* 2017;13:1744806917724559.
4. Yamakawa I, Kojima H, Terashima T, Katagi M, Oi J, Urabe H, et al. Inactivation of TNF- α ameliorates diabetic neuropathy in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(5):E844-52.
5. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):536-46.
6. Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender M. Impact of cytokines on the pathomechanism of diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol.* 2007;45(2):78-81.
7. Bhangoo S, Ren D, Miller RJ, Henry KJ, Lineswala J, Hamdouchi C, et al. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain.* 2007;3:38.
8. Herder C, Kannenberg JM, Carstensen-Kirberg M, Strom A, Bönhoff GJ, Rathmann W, et al. A systemic inflammatory signature reflecting cross talk between innate and adaptive immunity is associated with incident polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. *Diabetes.* 2018;67(11):2434-42.
9. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Peripheral nerve immunohistochemistry in diabetic neuropathy. *Semin Neurol.* 1996;16(2):139-42.
10. Cornblath DR, Griffin DE, Welch D, Griffin JW, McArthur JC. Quantitative analysis of endoneurial T-cells in human sural nerve biopsies. *J Neuroimmunol.* 1990;26(2):113-8.
11. Tang W, Lv Q, Chen X, Zou J, Liu Z, Shi Y. CD8(+) T cell-mediated cytotoxicity toward Schwann cells promotes diabetic peripheral neuropathy. *Cell Physiol Biochem.* 2013;32(4):827-37.
12. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011;17(5):610-7.
13. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):310-22.
14. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1

- and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903-8.
15. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9739):419-30.
 16. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TLZ. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(1):1-13.
 17. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
 18. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019;40(1):153-92.
 19. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3663-70.
 20. Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, Koenig W, et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):569-76.
 21. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015;38(1):91-6.
 22. Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, et al. General and abdominal obesity and incident distal sensorimotor polyneuropathy: Insights into inflammatory biomarkers as potential mediators in the KORA F4/FF4 cohort. *Diabetes Care*. 2019;42(2):240-7.
 23. Maalmi H, Wouters K, Savelberg HHCM, van der Velde JHPM, Reulen JPH, Mess W, et al. Associations of cells from both innate and adaptive immunity with lower nerve conduction velocity: the Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001698.
 24. Hartlehnert M, Derksen A, Hagenacker T, Kindermann D, Schäfers M, Pawlak M, et al. Schwann cells promote post-traumatic nerve inflammation and neuropathic pain through MHC class II. *Sci Rep*. 2017;7(1):12518.
 25. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016;53(5):671-82.
 26. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):553-9.
 27. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol*. 2016;263(12):2515-27.
 28. Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, Fuke N, Osonoi S, Takeuchi Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001739.
 29. Menichella DM, Jayaraj ND, Wilson HM, Ren D, Flood K, Wang X-Q, et al. Ganglioside GM3 synthase depletion reverses neuropathic pain and small fiber neuropathy in diet-induced diabetic mice. *Mol Pain*. 2016;12:1744806916666284.
 30. Tagami S, Inokuchi Ji J, Kabayama K, Yoshimura H, Kitamura F, Uemura S, et al. Ganglioside GM3 participates in the pathological conditions of insulin resistance. *J Biol Chem*. 2002;277(5):3085-92.
 31. Nagafuku M, Sato T, Sato S, Shimizu K, Taira T, Inokuchi J-I. Control of homeostatic and pathogenic balance in adipose tissue by ganglioside GM3. *Glycobiology*. 2015;25(3):303-18.
 32. Seo J-H, Park S-H. Diabetic cervical radiculopathy with adhesive capsulitis of the shoulder. *Yonsei Med J*. 2003;44(6):1114-8.
 33. Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, Brosz M, Freyhagen R, Tölle TR, et al. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS One*. 2011;6(5):e18018.
 34. Ma V, Shakir A. The impact of type 2 diabetes on numeric pain score reduction following cervical transforaminal epidural steroid injections. *Skeletal Radiol*. 2013;42(11):1543-7.
 35. Kameda T, Sekiguchi M, Kaneuchi Y, Konno S-I. Investigation of the effect of diabetes on radiculopathy induced by nucleus pulposus application to the drg in a spontaneously diabetic rat model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(23):1749-56.
 36. Otsoshi K, Kikuchi S, Konno S, Sekiguchi M. The reactions of glial cells and endoneurial macrophages in the dorsal root ganglion and their contribution to pain-related behavior after application of nucleus pulposus onto the nerve root in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(1):10-7.
 37. Shamji MF, Guha D, Paul D, Shcharinsky A. Systemic inflammatory and Th17 immune activation among patients treated for lumbar radiculopathy exceeds that of patients treated for persistent postoperative neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2017;81(3):537-44.
 38. Moodley K, Bill PLA, Patel VB. Motor lumbosacral radiculopathy in HIV-infected patients. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):992.
 39. Stamboulis E, Voumvourakis K, Andrikopoulou A, Koutsis G, Tentolouris N, Kodounis A, et al. Association between asymptomatic median mononeuropathy and diabetic polyneuropathy severity in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):41-3.
 40. Takahashi O, Sakakibara R, Tateno F, Aiba Y. Diabetic neuropathy: Distribution pattern revisited. *Case Rep Neurol*. 2020;12(2):160-4.
 41. Kelkar P, Parry GJ. Mononeuritis multiplex in diabetes mellitus: evidence for underlying immune pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):803-6.
 42. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472-523.
 43. Ristikj-Stomnaroska D, Risteska-Nejashmiki V, Papazova M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(14):2267-70.
 44. Tekin F, Sürmeli M, Şimşek H, Ceran C, Tezcan S, Taner ÖF, et al. Comparison of the histopathological findings of patients with diabetic and idiopathic carpal tunnel syndrome. *Int Orthop*. 2015;39(12):2395-401.
 45. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-9.
 46. Bertora P, Valla P, Dezuanni E, Osio M, Mantica D, Bevilacqua M, et al. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. *J Neurol*. 1998;245(2):81-6.
 47. Sharma D, Jaggi AS, Bali A. Clinical evidence and mechanisms of growth factors in idiopathic and diabetes-induced carpal tunnel syndrome. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:156-63.
 48. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
 49. Bakkar N-MZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheer Y, El-Yazbi AF. Cardiac autonomic neuropathy: A progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9005.
 50. Herder C, Schamarek I, Nowotny B, Carstensen-Kirberg M, Straßburger K, Nowotny P, et al. Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes. *Heart*. 2017;103(1):63-70.