



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSTGRADOS E INVESTIGACIÓN

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE
OCCIDENTE, IMSS**

***Alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con
diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el
tiempo de evolución***

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTA

Dra. Alicia Jiménez Álvarez

TUTOR

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano

Profesora Titular del Curso de Especialización de Endocrinología Pediátrica del
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

GUADALAJARA, JALISCO. FEBRERO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	4
Marco teórico	6
Planteamiento del Problema	28
Justificación	29
Objetivos	
General	31
Específicos	31
Hipótesis	32
Material y Métodos	
Diseño	33
Universo	33
Tamaño de la muestra	33
Criterios de selección	34
Variables	35
Estrategia de trabajo	37
Recursos	38
Aspectos éticos	39
Análisis estadístico	40
Resultados	41
Discusión	52
Conclusiones	56
Anexos	
Valores de velocidad de conducción nerviosa, amplitud del potencial de acción y latencia del potencial de acción del nervio sural en niños de acuerdo a edad	58
Hoja de recolección de datos	61
Consentimiento informado	63
Referencias bibliográficas	65

RESUMEN

La neuropatía periférica tiene una prevalencia por estudios de neuroconducción del 30 al 68.4% en niños con diabetes mellitus tipo 1(DM1) y se asocia con los niveles de hemoglobina glucosilada(HBA1c) y tiempo de evolución.

Material y métodos: Se realizó electroneurografía de ambos nervios surales a 56 niños con DM1, determinándose velocidad de conducción sensorial, amplitud y latencia del potencial de acción clasificándola como normal o anormal si estaban fuera de rangos para edad.

Resultados: El 55% fueron niñas, con edad al diagnóstico de 7.55 ± 3.17 años y un tiempo de evolución de la DM1 de 3.98 ± 3.20 años. El 95% tenían tratamiento intensivo y el 28.5% tenían buen control. El promedio deHBA1C registrada mostró una media de $8.98 \pm 2.17\%$. Las alteraciones en la neuroconducción se demostraron en el 64% de los casos. El 50% tuvo anormalidad en velocidad de conducción sensorial derecha y el 47% izquierda. La amplitud del potencial de acción fue anormal en el 13% de los casos en el derecho y 15% izquierdo; la latencia del potencial de acción fue anormal en el 2% tanto derecho como izquierdo. No se encontró una asociación estadísticamente significativa de las alteraciones de neuroconducción con la HBA1C ni con el tiempo de evolución de la DM1.

Conclusiones. Las alteraciones de la neuroconducción del nervio sural son frecuentes en los niños con DM1 inclusive en aquellos con menos de 5 años de evolución. No existe asociación entre las alteraciones del nervio sural con el tiempo de evolución de la DM1 ni con el control metabólico.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de insulina o ambas (1). De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) en México existe una prevalencia de 8 millones de personas con este padecimiento (2).

En la población pediátrica, la prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 1 hasta el año 2010 era de 440 000 niños menores de 14 años con una tasa anual de incremento alrededor del 3% particularmente en menores de 5 años. Se estima un incremento de la prevalencia en un 70% entre los años 2005 y 2020 (3). La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica cuenta con un censo nacional de niños con diabetes y hasta agosto de 2013 se encuentran registrados 1470 casos, siendo 1172 con diabetes mellitus tipo 1.

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus son frecuentes y una de ellas es la neuropatía periférica que afecta a cerca del 60% de los pacientes con esta enfermedad en países occidentales y es causante de hasta el 80% de las amputaciones de miembros pélvicos (4).

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, la polineuropatía distal simétrica es definida como la presencia de signos o síntomas de disfunción de nervios periféricos en personas con diabetes una vez excluidas otras causas; y su confirmación debe ser establecida con electrofisiología cuantitativa y exámenes de función autonómica y sensorial; siendo la velocidad

de conducción nerviosa el estándar de oro para la detección de esta complicación, aún en pacientes asintomáticos (5).

Los niveles de hemoglobina glucosilada es el factor de riesgo que más se ha asociado para el desarrollo de esta complicación (4).

En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se ha identificado una prevalencia del 30 hasta del 68.4% de polineuropatía diabética periférica por estudios de neuroconducción, existen reportes de su asociación con la edad al momento del diagnóstico de la diabetes. (8,9,10,11,12,14)

Así pues, ante la alta prevalencia de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y debido a la morbimortalidad que genera la polineuropatía diabética distal, es preciso determinar su incidencia en niños y adolescentes antes de la aparición de manifestaciones clínicas con la finalidad de concientizar a los pacientes y al cuidador de la importancia de tener un adecuado control metabólico y de tratar oportunamente la neuropatía en caso de presentarla.

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de insulina o ambas (1,6).

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes mellitus se clasifica de la siguiente manera (6):

- Diabetes tipo 1. Resulta de destrucción de células beta pancreáticas, dando lugar a una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2. Resulta de un defecto progresivo de la secreción de insulina en un contexto de resistencia a la insulina.
- Otros tipos de específicos. Defectos genéticos en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exógeno, endocrinopatías, química o farmacológicamente inducida, infecciosa, formas no comunes de diabetes mediada por autoinmunidad, otros síndromes genéticos algunas veces asociados a diabetes mellitus.
- Diabetes mellitus gestacional.

El diagnóstico de la diabetes mellitus se realiza con alguno de los siguientes criterios (1,6):

- Hemoglobina A1C \geq 6.5%. El examen debe ser realizado en un laboratorio usando un método que es certificado por NGSP y estandarizado al estudio de DCCT.

- Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL (7mmol/L). Ayuno es definido como ausencia de ingesta calórica por lo menos de 8 horas.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L) 2 horas posterior al examen de tolerancia de glucosa oral.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L) en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

Complicaciones más frecuentes

La hiperglucemia crónica en la diabetes está asociada a lesión, disfunción y falla de diferentes órganos. Las complicaciones agudas de una diabetes descontrolada son hiperglucemia con cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía con la pérdida de la visión; la nefropatía que da lugar a enfermedad renal terminal; la neuropatía periférica con riesgo de amputaciones y articulación de Charcot; y la neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción eréctil (6).

El estudio conocido como "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" constituye un marco de referencia internacional de estudios multicéntricos diseñados para comprobar la hipótesis de que las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 están correlacionadas con la elevación de los niveles plasmáticos de glucosa (4).

Estudio DCCT

En el año de 1993 se publicó por el Diabetes Control and Complications Trial Research Group los resultados del efecto del tratamiento intensivo de la diabetes en el desarrollo y progresión de las complicaciones a largo plazo en diabetes mellitus tipo 1. Un total de 1441 fueron incluidos en el estudio con edad de 27 +/- 7 años. 726 pacientes no tenían diagnóstico de retinopatía y 715 presentaban retinopatía leve los cuales fueron asignados aleatoriamente a una terapia de tratamiento intensiva (bomba de infusión de insulina o aplicación de 3 o más dosis de insulina de acuerdo a monitorización de glucemias); o bien a una terapia convencional con una o dos aplicaciones de insulina. Los pacientes fueron seguidos por un periodo de 6.5 años y la aparición o progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía fueron determinadas regularmente (4).

El DCCT define a la neuropatía clínica como la presencia de neuropatía sensoriomotora periférica a la exploración física además de conducción nerviosa anormal o bien un examen anormal en al menos dos nervios autonómicos (4).

En los pacientes de la cohorte de prevención primaria en quienes no se documentó neuropatía desde el inicio, el tratamiento intensivo redujo la aparición de neuropatía a 5 años en un 69% (3% vs 10% con terapia convencional). En la cohorte de intervención secundaria; el tratamiento intensivo redujo la aparición de neuropatía a 5 años en un 57% (7% vs 16% con terapia convencional) (4).

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es el tipo de neuropatía más frecuente en los países occidentales, afectando cerca del 60% de los pacientes con diabetes mellitus (5).

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, la polineuropatía distal simétrica es definida como la presencia de signos o síntomas de disfunción de nervios periféricos en personas con diabetes tras exclusión de otras causas y su confirmación debe ser establecida con electrofisiología cuantitativa y exámenes de función autonómica y sensorial (5).

Más del 50% de la polineuropatía distal simétrica es asintomática y es en estos pacientes en que existe riesgo de lesión indolora de pies ya que más del 80% de las amputaciones son precedidas de lesión o úlcera en miembros pélvicos (5).

La neuropatía diabética se clasifica de la siguiente manera: (5)

- Polineuropatías simétricas generalizadas
 1. Sensorial aguda
 2. Sensoriomotoras crónicas
 3. Autonómicas
- Neuropatías focales y multifocales
 1. Craneales
 2. Troncales
 3. Miembros focales
 4. Motor proximal

5. Coexistente con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La polineuropatía simétrica distal sensoriomotora crónica es la neuropatía más frecuente en pacientes con diabetes mellitus y más de la mitad de los pacientes suelen ser asintomáticos. El examen de los miembros pélvicos usualmente revela pérdida de la sensación de vibración, presión, dolor y percepción de la temperatura; así como la ausencia de reflejos aquíleos. La disfunción autonómica incluye pie frío o caliente, piel seca y dilatación venosa de pies. La polineuropatía simétrica distal se debe tamizar anualmente mediante el examen de pica y toca, temperatura, percepción de vibración con diapasón de 128 Hz, sensación de percepción con monofilamento y examen de reflejos aquíleos. Una combinación de más de uno tiene una sensibilidad mayor al 87% en detectar polineuropatía simétrica distal (5,6).

Las neuropatías focales y multifocales pueden tener un inicio súbito y pueden involucrar el nervio mediano (5-8%), nervio ulnar (2.1%), nervio radial (0.6%) y nervios peroneos comunes. Las neuropatías craneales son raras (0.05%) y afectan a nervios craneales III, IV, VI y VII y generalmente ocurren secundariamente a microinfartos. Los estudios electromiográficos muestran una reducción de la conducción nerviosa y en la amplitud sugiriendo una demielinización y degeneración axonal (5).

Fisiopatología de neuropatía diabética

La hiperglucemia causa anormalidades en el flujo sanguíneo e incrementa la permeabilidad vascular. Esto refleja el descenso de la actividad

de los vasodilatadores como óxido nítrico; incrementa la actividad de los vasoconstrictores como angiotensina II y endotelina I; y elaboración de factores de permeabilidad como factor de crecimiento vascular endotelial (7,8,9).

La pérdida de células ocurre como resultado de la muerte celular programada y existe una oclusión capilar debido a la sobreproducción de la matriz extracelular inducida por factores de crecimiento como factor de crecimiento transformador B (TGF B) y al depósito de la extravasación periódica de proteínas del plasma positivas a ácido Schiff. La hiperglucemia asimismo induce la disminución de la producción de factores tróficos de células endoteliales y neuronales (7,8,9).

En conjunto, los cambios anteriores dan lugar a edema, isquemia y a neovascularización en retina inducida por hipoxia; proteinuria, expansión de la matriz mesangial y glomerulosclerosis renal; así como degeneración axonal y degeneración de nervios periféricos (7,8,9).

Son varios los mecanismos descritos a través de los cuales se induce el daño por hiperglucemia.

Incremento de la vía de los polioles

La aldosa reductasa es la primer enzima en la vía de los polioles, la cual tiene poca afinidad por la glucosa y en condiciones de euglucemia el metabolismo de la glucosa por esta vía es muy escaso; sin embargo, en condiciones de hiperglucemia, el incremento de glucosa intracelular resulta en una conversión enzimática de glucosa a sorbitol polialcohol con descenso de NADPH concomitante. En la vía de los polioles, el sorbitol es oxidado a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa con NAD⁺ reducido a NADH. El sorbitol induce

estrés osmótico, disminución de la actividad de la bomba Na K ATPasa, un incremento de la relación citosólica de NADH/NAD⁺ y un descenso citosólico de NADPH. Asimismo el sorbitol no difunde adecuadamente a través de las membranas celulares por lo que se ha sugerido una lesión celular osmótica (7, 9).

Como resultado de la disminución de la actividad de la bomba Na K ATPasa, hay un descenso en la síntesis de fosfatidilinositol con la consiguiente activación de proteincinasa C y a su vez, ésta incrementa la actividad de fosfolipasa A2 citosólica y así la producción de ácido araquidónico y prostaglandina E2, ambos inhibidores de la bomba Na K ATPasa (7,9).

La disminución del índice citosólico NADH/NAD⁺ inhibe la actividad de la enzima 3 gliceraldehido fosfato deshidrogenasa (GAPDH) incrementándose la concentración de triosa fosfato, el cual eleva los niveles de metilglozal, un precursor de productos finales de la glucosilación avanzada, y diacilglicerol (DAG) tras activar proteincinasa C (PKC) (7,9).

La reducción de glucosa a sorbitol por NADPH disminuye dicha sustancia, la cual es necesaria para la regeneración del glutatión reducido produciendo un incremento en el estrés oxidativo (7,9).

Incremento de la glucosilación avanzada y la formación de sus productos terminales

Los productos finales de la glucosilación avanzada se incrementan como resultado de la auto oxidación de glucosa a glicoxal; de la descomposición de

producto Amadori a 3 deoxiglucosona y la fragmentación de 3 fosfato gliceraldehido y fosfato dihidroxiacetona a metigloxal. El glioxal, 3 deoxiglucosona y el metigloxal reaccionan con los grupos amino de las proteínas intra y extracelulares para formar productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) (7,8).

Los AGEs generan daño celular por tres mecanismos: 1) Las proteínas intracelulares modificadas por los AGEs tienen una función alterada. 2) Los componentes de la matriz extracelular modificados por AGEs interactúan anormalmente con los otros componentes y con los receptores para las proteínas de la matriz en la célula. 3) Las proteínas del plasma modificadas por los precursores de AGEs se ligan a los receptores de los mismos en células endoteliales, células mesangiales, y macrófagos, dando lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno mediadas por receptor. Asimismo, la unión de AGEs a su receptor activa la transcripción pleiotrópica de NF- κ B causando cambios patológicos en la expresión génica (7,8).

Los AGEs afectan el factor de crecimiento básico de fibroblastos en las células endoteliales y a las proteínas encargadas de endocitosis, Asimismo, los AGEs afectan la función de las moléculas de la matriz celular, incluyendo al colágeno tipo I y colágeno tipo IV. Las modificaciones de los dominios de unión celular del colágeno tipo IV disminuyen la adhesión de células endoteliales; y la modificación por AGEs de secuencias promotoras de crecimiento en la molécula de laminina reducen el crecimiento neurítico. Los AGEs disminuyen la elasticidad de los vasos largos (7,8,9).

Los receptores de AGEs modifican la expresión de citocinas y factores de crecimiento de macrófagos y células mesangiales (IL-1, IGF-1, TNF α , TGF- β , factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos y factor de crecimiento derivado de plaquetas). Y expresión de moléculas procoagulantes y proinflamatorias en células endoteliales (trombomodulina, factor tisular y moléculas de adhesión celular) (7,8,9).

Activación de las isoformas de protein cinasa C

La activación de PKC en hiperglucemia se induce por la síntesis de novo de DAG y las isoformas de PKC se activan indirectamente por la vía de los polioles ante el incremento de las especies reactivas de oxígeno por los ligandos de AGEs (7).

La activación de las isoformas de PKC tienen diversas consecuencias:
(7)

- Disminuye la producción de óxido nítrico e incrementa la actividad de la endotelina 1 causando anomalías en el flujo sanguíneo.
- Incrementa el factor de crecimiento vascular endotelial favoreciendo angiogénesis y permeabilidad vascular
- Incrementa el factor de crecimiento transformador beta y con esto el aumento de colágeno tipo IV y fibronectina y la secundaria oclusión capilar
- Incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, con disminución de fibrinólisis y oclusión vascular

- Aumento de NF-kB con la expresión secundaria de genes proinflamatorios
- Incremento de NADH oxidasas con aumento secundario de especies reactivas de oxígeno

Incremento de la vía de la hexosamina

La activación de la vía de la hexosamina por hiperglucemia puede resultar en cambios en la expresión de genes y en la transcripción de TGF- α y TGF- β ; así como en la función de proteínas (7).

Los cuatro mecanismos descritos anteriormente ocasionan una sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte mitocondrial de electrones disminuyendo con esto la actividad de GAPDH en un 66%. Al disminuir GAPDH, se incrementan los precursores del metabolismo de la glucosa y se perpetúa la vía del sorbitol, la vía de la hexosamina, la vía de la PKC y la vía de los AGEs. Por otra parte la hiperglucemia induce mutaciones en el ADN mitocondrial, por lo que las subunidades defectuosas en los complejos que codifican el transporte de electrones pueden incrementar la producción de superóxidos aun en periodos de euglucemia perpetuando las cuatro vías de lesión celular. (7,8,9)

Hiperglucemia y daño neural

Las neuropatías autonómicas y somáticas tienen una etiopatogénesis común. En ambas, la glucosilación de mielina es reconocida por receptores específicos y endocitada por macrófagos. Asimismo, los AGEs modifican la

tubulina, la actina y neurofilamento. Dichas modificaciones en las proteínas del citoesqueleto dan lugar a atrofia axonal, degeneración y transporte axonal defectuoso; mientras que la glucosilación de laminina resulta en actividad regenerativa defectuosa (7,8,9,12).

Los nervios de los pacientes con diabetes se tornan isquémicos ante la inflamación y disfunción de los vasos sanguíneos endoneuriales, perineuriales y epineuriales. Este descenso de la tensión de oxígeno endoneurial se relacionan con la reducción de la velocidad de conducción nerviosa, del contenido de mioinositol, del transporte axoplásmico y de la actividad de la bomba Na K ATPasa. Estas anomalías pueden resultar en isquemia local y exceso en la síntesis de endotelina. Los receptores de endotelina se encuentran en la vasa nervorum y en la diabetes, la vasoconstricción por endotelina produce isquemia neural prolongada e infarto (7,8,9,12).

Las variaciones genéticas que afectan la actividad o la expresión de las enzimas antioxidantes pueden estar asociadas con la susceptibilidad a la neuropatía. La autoinmunidad juega un rol importante. En los niños con diabetes mellitus tipo 1, se han encontrado niveles séricos elevados de anticuerpos antielastina relacionados con neuropatía diabética. Asimismo, las alteraciones del metabolismo del ácido linoléico dan lugar a cambios en la membrana fosfolipídica y a alteraciones en la microcirculación (8,10).

Diversos estudios han documentado la implicación de fibras cortas y largas en la neuropatía diabética. La mayoría de las publicaciones concluyen que las anomalías de la función de las fibras amielínicas (dolor y sensación térmica) precede la de las fibras largas (sensación de vibración) (5,8).

Aun en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, en un periodo cercano al diagnóstico, las fibras cortas se encuentran dañadas a pesar del tratamiento de la hiperglucemia y la cetoacidosis (8,11).

Ha habido estudios en los que se especifica que en los pacientes asintomáticos, la neuropatía diabética puede involucrar fibras cortas y largas de manera independiente o combinadas (8,11)

Dyck y colaboradores reportaron que las anomalías en la discriminación de la sensación de vibración eran más frecuentes que las alteraciones en la discriminación de detección térmica en pacientes con neuropatía diabética leve; mientras que en los casos severos de neuropatía, todas las fibras nerviosas están dañadas (13).

Los principales nervios afectados son los de extremidades inferiores, seguidos de miembros torácicos (5,14).

Hemoglobina glucosilada

El estudio de A1C expresa el porcentaje de la hemoglobina que es glicada. Tal como fue evidenciado en DCCT, los niveles de hemoglobina glucosilada están relacionados directamente con el desarrollo de complicaciones crónicas en la diabetes mellitus (15,16,17).

La ADA establece que la determinación de HbA1c se debe realizar por lo menos dos veces al año en pacientes que cumplen los criterios de tratamiento y en quienes los niveles de glucosa se mantienen estables. En los pacientes en

quienes no se alcanzan los objetivos glucémicos o en quienes la terapia ha cambiado, se recomienda la determinación de HbA1c cada 4 meses (6).

En el estudio ADAG (A1c Derived Average Glucosa) se estudiaron 507 sujetos de 10 centros internacionales de los cuales 268 tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1; 159 con diabetes mellitus tipo 2 y 80 sin diabetes. Los niveles de A1C obtenidos al final de un periodo de 3 meses y medidos en un laboratorio central, fueron comparados con el promedio de glucosas de los 3 meses previos. El promedio de glucosa fue calculado de al menos 4 mediciones de 2 días de monitorización de glucosa, con siete mediciones diarias de glucometría capilar realizada por el paciente por lo menos 3 días por semana. Aproximadamente 2700 valores de glucosa fueron obtenidos por cada sujeto por el periodo de 3 meses y se determinó una regresión lineal entre A1C y promedio de glucosas para establecer un promedio de glucosa estimada para un valor de A1C (17).

El consenso mundial del 2007 de las sociedades EASD (European Association for the Study of Diabetes), ADA (American Diabetes Association), IDF (International Diabetes Federation) y la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), acordaron avalar estos resultados y emitirlos reportando los niveles de HbA1C en unidades relacionadas con el DCCT (%) de acuerdo al trabajo del National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) en Estados Unidos (16).

De acuerdo a esto, la correlación de A1C con el promedio de glucosa es la que sigue (6,15):

Hb A1C (%)	Promedio de glucosa	
	mg/Dl	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

La ADA establece los siguientes objetivos de HbA1C en niños con diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo al grupo etario. (6)

Grupo etario (años)	HbA1C
Infantes y preescolares (0-6)	>7.5% y <8.5%
Escolares (6-12)	<8%
Adolescentes y adultos jóvenes (13-19)	<7.5%

Velocidad de conducción nerviosa

El consenso de la conferencia de San Antonio de la Asociación Americana de Diabetes y de la Academia Americana de Neurología recomienda al menos un parámetro de las siguientes categorías para establecer el diagnóstico de neuropatía diabética: historial de síntomas,

examen neurológica, examen sensorial cuantitativo, estudios de conducción nerviosa y estudios cuantitativos de función autonómica (8).

El método más confiable para el diagnóstico de neuropatía diabética, aun estando asintomático el paciente, es la evaluación de la velocidad de conducción nerviosa que puede ser estimado por estudios de neuroconducción que constituye el o estándar de oro para la detección de la neuropatía periférica siendo un estudio sensible, objetivo, reproducible e independiente de la cooperación del paciente (8).

La electroneurografía es el registro y estudio de los potenciales de acción de nervios periféricos e incluye el estudio de neuroconducción (18).

El estudio de conducción nerviosa consiste en el estudio de los nervios sensitivos, motores y mixtos, con determinación de las amplitudes, las áreas, latencias proximales y distales así como las velocidades de conducción (8,18).

Los estudios de electrodiagnóstico, pueden proporcionar información precisa acerca de la localización y severidad de la lesión y permiten estudiar diferentes niveles de afección en los padecimientos neuromusculares (8,18).

El registro de la actividad eléctrica de los nervios, sean motores, mixtos o sensoriales, se lleva a cabo mediante la determinación de las velocidades de neuroconducción sensorial y motora. Las velocidades motoras se obtienen a través de la estimulación de nervios motores o mixtos y la respuesta se recoge en uno de los músculos que inerva (8,18).

Los estudios de neuroconducción solo evalúan los nervios mielinizados y la estimulación de los nervios produce un potencial de acción. (8,18).

Existen diferentes tipos de estudios de neuroconducción (ENC) (18)

- ENC Motora: Examina los axones motores y se registra en milivolts
- ENC Sensitiva: Realiza una evaluación directa de los axones sensitivos con amplitud pequeña y se registran en microvolts
- ENC Mixto: evalúa los componentes motor y sensitivo de los nervios mixtos.

Para la estimulación se coloca el electroestimulador sobre la piel por encima del nervio en diversos lugares. Cada polo emite un impulso eléctrico que estimula el nervio. La actividad eléctrica resultante del nervio es registrada por los otros electrodos. La duración del estímulo debe ser de 100 μ s o 0.1 ms con un rango de 50 -100 μ s y el voltaje: entre 100 y 300 v o 5 a 25 ma. El cátodo o polo - produce un potencial negativo en la región en la que está localizado (despolariza). El ánodo o polo + produce un potencial positivo (polariza). El cátodo produce un impulso despolarizante suficiente para que exceda el voltaje transmembrana y produce una activación del Na y se propaga un potencial de acción. (18)

Se requieren 3 electrodos para obtener la respuesta

- 1.- Electrodo activo o E1 (punto motor)
- 2.- El electrodo de referencia o E2 localizado a alguna distancia del activo (zona inactiva)
- 3.- Electrodo de tierra

Los electrodos pueden ser localizados en la superficie de la piel próximo a un punto motor o nervioso. Ocurre una reacción química entre la piel y el electrodo y esta separación de cargas es lo que genera el potencial (18,20).

El potencial de acción se forma de la siguiente manera: Los axones poseen una membrana semipermeable que separa los fluidos intra y extracelulares con diferente concentración iónica, lo cual origina un potencial transmembrana. El espacio intracelular posee K y otros aminoácidos en su mayoría. En el espacio extracelular predomina el Na y Cl. Esto mantiene un potencial transmembrana de unos -70 a -90 mV. Potenciales eléctricos de suficiente intensidad en la membrana inducen cambios en la actividad de los canales de Na. Se producen potenciales de acción que invierten las cargas en ambos lados y la sitúan en +30 mV. Los potenciales de acción sobre los tejidos excitables se pueden registrar mediante electrodos y amplificarse en un osciloscopio para su medición (18,20)

La velocidad de propagación del impulso depende de la resistencia interna de la fibra, de su capacitancia y de su conductancia. La resistencia está muy relacionada con su diámetro y la facilidad para el flujo de corriente. En las fibras amielínicas, entre 0.4 y 3 micras, la velocidad de conducción depende casi exclusivamente de su diámetro, siendo ésta muy lenta. En las fibras mielinizadas la propagación se produce a saltos entre los segmentos "amielínicos" de los nodos. Existe una proporción ideal entre el tamaño del axón y el grosor de la mielina (diámetro de la fibra nerviosa completa) que permite una conducción óptima y esto permite que sea medible (18,20).

En los estudios de neuroconducción se miden los siguientes parámetros:

- Amplitud: Es la altura de la respuesta provocada. Se expresa en mv o μ v y se determina desde la línea basal hasta el valor negativo máximo de los potenciales de acción de membrana. Es una medición semicuantitativa del número de axones que conducen los impulsos desde el punto de estimulación al punto de registro. Son indicadores de la eficiencia de la trasmisión neuromuscular. Representa el componente más importante del ENC en forma global. Es el único que tiene una relación directa con los síntomas clínicos (18,20)
- Latencia: Es una medición de tiempo y se expresa en ms. Es el intervalo de tiempo que existe entre el momento de la estimulación nerviosa y el inicio del PAM o PAS resultante. Se mide en forma distal y proximal. La latencia distal y proximal se utilizan para calcular la velocidad de conducción del nervio en este segmento. Las latencias motoras reflejan el tiempo necesario para el paso de los impulsos por los nervios motores para la transmisión neuromuscular y para el inicio del potencial de acción. Se mide desde el inicio del PAM. Las latencias sensitivas reflejan el tiempo que necesitan los impulsos nerviosos para discurrir entre el punto de estimulación y el de registro y se mide desde el inicio has que alcanza su valor máximo (18,20).
- Duración. Es el intervalo de tiempo durante el cual tiene lugar la respuesta y se expresa en ms. Es el periodo que va desde el comienzo de la 1 deflexión al final de la siguiente (18,20).
- Velocidad de conducción. Mide la velocidad de conducción del impulso nervioso en 2 puntos de su trayecto. Se expresa en ms. Permite la comparación de la rapidez de propagación del impulso a lo largo de los

diferentes nervios. Es necesario estimular en una región distal y una proximal del tronco nervioso estudiado (18,20).

Existen diversos mecanismos de lesión de los axones del SNP y de acuerdo al tipo de lesión existirá un patrón de neuroconducción determinado.
(18)

- Patrón de fallo de conducción: Es secundario a la degeneración axonal y en él existe afección de las amplitudes en todos los puntos de estimulación. Las repuestas evocadas son indetectables o de amplitud baja. La lesión se localiza en cualquier punto del axón desde las células del asta anterior hasta las neuronas distal. Las latencias no se afectan ya que solo determina los axones que han sobrevivido cuyos parámetros de conducción son normales
- Alteraciones de la mielina. Se asocian con enlentecimiento de la velocidad de conducción, prolongación de la latencia distal y relativa preservación de la amplitud del potencial motor evocado. Este patrón se observa en alteraciones focales de la conducción solo en la zona de lesión. La mayor parte se debe a desmielinización focal. En las neuropatías desmielinizantes, las lesiones focales pueden ser causa de interrupción de la conducción, lo que se traduce en la aparición de bloqueo. Existe disminución importante de la amplitud en la estimulación proximal comparada con la distal. Aparece cuando algunos o todos los impulsos no pueden atravesar la zona de lesión.
- Las respuestas tardías son estudios que reflejan la conducción nerviosa que entre y sale de la médula espinal. Se deben a la activación de las

neuronas motoras y se denomina respuestas tardías ya que su respuesta es mayor a la respuesta motora.

Las velocidades de conducción son determinadas por la mielinización, por el diámetro de la fibra y las diferencias internodales. Las velocidades de conducción incrementan en proporción directa con el diámetro de las fibras, así como por el diámetro del axón y el grosor de la capa de mielina. Así pues, en la edad pediátrica existen valores de referencia por edad de la velocidad de conducción de los nervios y la amplitud del potencial de acción de estos. (Ver tablas en anexo 1) (18,20)

Neuropatía diabética en niños

A pesar de que las complicaciones clínicas de la diabetes raramente son vistas en niños, hay evidencia de que la patogénesis y los signos tempranos de neuropatía periférica se desarrollan en la infancia y se aceleran durante la pubertad. (8,12,14)

Los síntomas y signos tempranos de la neuropatía diabética se han reportado en el 10% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 y usualmente incluyen dolor de miembros pélvicos, parestesias e hiperhidrosis (8).

La prevalencia de neuropatía en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 a través de las velocidades de conducción sensorial y motoras en todos los nervios examinados han sido reportadas en 57 a 68.4% de los pacientes. Por otra parte, la evidencia de polineuropatía ha sido encontrada en

42.4% de los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus (8,9,10,11,12,14).

Solders y colaboradores realizaron un estudio de seguimiento a 10 años de 144 niños con diabetes mellitus tipo 1 recién diagnosticada y encontraron una baja velocidad de conducción sensorial en 25% de los niños en el momento de inicio de enfermedad con una mejoría en los primeros 2 años con posterior deterioro de las velocidades de conducción motora y sensorial. La edad de inicio de enfermedad se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de neuropatía diabética periférica subclínica. Se ha descrito que en pacientes entre 5 y 14 años en el momento del diagnóstico tienen un riesgo incrementado de complicaciones comparados con los que inician a más temprana edad o posterior a la pubertad (15).

Blankenburg y colaboradores estudiaron a 62 niños mayores de 6 años con diabetes mellitus tipo 1 de más de 3 años de evolución y sin otra patología crónica asociada. Se recolectó la información de control bioquímico de 2 años previos al estudio. A todos los niños se les realizó una historia clínica completa, un examen físico detallado por un neurólogo pediatra y se les aplicó el cuestionario "German pain questionnaire for children". Realizándoles una velocidad de conducción sensorial y amplitud de nervio sural derecho. Las velocidades de conducción sensorial debajo de 41 m/s y las amplitudes debajo de 5mV fueron identificados como anormales. Ninguno de los pacientes manifestaron dolor u otro síntoma neuropático. En 5 de los pacientes (11%) no se completaron los potenciales de acción por referir dolor y tensión muscular durante la estimulación eléctrica. El 70% (28 pacientes) tenían velocidades de conducción nerviosa y amplitudes normales; mientras que el 30% (12

pacientes) tenían velocidades de conducción nerviosa debajo de 41 m/s y 5 de ellos tenían amplitud debajo de 5mcV. (11)

Lee y colaboradores estudiaron prospectivamente los cambios en la conducción nerviosa periférica en niños con diabetes mellitus tipo 1 desde su diagnóstico. Incluyeron 37 pacientes (14 hombres y 23 mujeres) entre 3 y 19 años de edad con reciente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Se sometieron anualmente a estudios de conducción nerviosa bilateral de los nervios mediano, ulnar, tibial posterior, peroneal y sural por un periodo de 5 años. Se evidencio que el 32.4% (12 pacientes) mostraban al momento del diagnóstico polineuropatía en al menos dos nervios incluyendo el nervio sural. El 54% de los pacientes tuvo múltiples (mayor o igual a 2) parámetros de anomalía en los estudios de neuroconducción. El parámetro anormal más común al momento del diagnóstico fueron las velocidades de conducción del nervio peroneal motor y nervio sural. En los 5 años de seguimiento el porcentaje de anomalías de velocidad de conducción se incrementó excepto en el nervio sural. La duración de la diabetes y pobre control glucémico fueron los principales factores de riesgo asociados (14).

En un estudio de 112 niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, la pubertad tardía probó ser un factor independiente para las anomalías sensoriales periféricas, ya que la pubertad modifica la correlación del grosor de la membrana basal del músculo capilar con los niveles de HbA1C. Asimismo, el género masculino ha sido considerado como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de neuropatía diabética periférica ya que el incremento de la producción de sorbitol y el descenso de mioinositol son aparentemente dependientes de hormonas sexuales (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía diabética es una complicación frecuente en personas con diabetes mellitus tipo 1 evidenciándose en niños de un 30 a 68.4% por alteraciones en la neuroconducción.

El control metabólico medido a través de la hemoglobina glucosilada y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus son los factores que se han relacionado con la prevalencia de la neuropatía diabética contribuyendo significativamente en la morbimortalidad de estos pacientes. La detección oportuna de alteraciones nerviosas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es imprescindible para ofrecer un tratamiento oportuno y dirigido,

Por otra parte no se cuenta con publicaciones en la República Mexicana que describan de alteraciones nerviosas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Por lo anterior nos realizamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el tiempo de evolución?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud

Como consecuencia de la patología microvascular, la diabetes es la principal causa de neuropatía. Las alteraciones nerviosas son comunes en niños con diabetes mellitus, describiéndose entre el 30 y hasta 68.4% de los casos. El descontrol metabólico y el tiempo de evolución son los factores mayormente asociados con dicha complicación.

Trascendencia

El conocer puntual y objetivamente las alteraciones de la neuroconducción del nervio sural nos permite establecer un diagnóstico oportuno e instaurar un tratamiento previo a la aparición de las manifestaciones clínicas a fin de disminuir la morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Factibilidad

El servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMNO cuenta con una población de 249 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

A pesar de la grande población pediátrica portadora de esta patología no se cuenta con descripciones de la complicación nerviosa en dicho grupo.

Asimismo, en la UMAE, Hospital de Pediatría de CMNO existen los recursos humanos y la infraestructura para la determinación de las alteraciones de neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1.

Vulnerabilidad

Al ser un estudio transversal no es posible establecer los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neuropatía diabética en niños con diabetes mellitus tipo 1. Por otra parte, debido a que los estudios de neuroconducción únicamente valoran la función de las fibras nerviosas largas, no será posible evaluar las fibras cortas o amielínicas; también afectadas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

OBJETIVOS

General

Determinar la frecuencia de las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el tiempo de evolución

Específicos

1. Determinar la frecuencia de alteraciones en la velocidad de conducción sensorial del nervio sural por electroneurografía en niños con diabetes mellitus tipo 1.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones en la amplitud del potencial de acción del nervio sural por electroneurografía en niños con diabetes mellitus tipo 1
3. Determinar la frecuencia de alteraciones en la latencia del potencial de acción del nervio sural por electroneurografía en niños con diabetes mellitus tipo 1
4. Relacionar las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 con el tiempo de evolución en años desde su diagnóstico.
5. Investigar la relación de las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 con el control metabólico a través del promedio de Hemoglobinas glucosiladas desde el diagnóstico de la diabetes mellitus.

HIPÓTESIS

La prevalencia de alteraciones de la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 es directamente proporcional con el tiempo de evolución y de los niveles de hemoglobina glucosilada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Transversal analítico

Universo

Niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO

Tamaño de muestra

De acuerdo a la prevalencia de neuropatía diabética diagnosticada por velocidad de conducción nerviosa en niños con diabetes mellitus tipo 1 determinada en estudios previos (68%), se realiza el cálculo de tamaño de muestra con la siguiente fórmula:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p) (q)}{\delta^2}$$

N = Tamaño de la muestra que se requiere

P = Proporción de sujetos portadores del fenómeno de estudio (0.68)

q = 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio) (0.32)

δ = Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar (0.1)

Zα = Distancia de la media del valor de significación propuesto. (1.96)

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.68) (0.32)}{0.1^2}$$

Se determina un tamaño de muestra de 56 niños.

Criterios de selección

Inclusión

- Determinaciones de hemoglobina registradas en el expediente clínico
- Niños que acepten realizarse electroneurografía
- Consentimiento informado firmado por padres o tutores

No inclusión

- Niños con lesiones graves en piel que impidan realización de estudio de electroneurografía

Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Peso	Cuantitativo	Continua	Kg	Masa de una persona
Talla	Cuantitativo	Continua	Cm	Longitud de una persona de la cabeza a los pies
Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus	Cuantitativo	Continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de Diabetes Mellitus
Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico de la diabetes
Pubertad al momento del diagnóstico de diabetes	Cualitativa	Nominal	Prepuberal/ Puberal	Prepuberal: Mujeres menores de 8 años y varones menores

mellitus tipo 1				de 9 años Puberal. Mujeres ≥8 años y varones ≥9 años
Tipo de terapia de insulina	Cualitativa	Nominal	Convencional / Intensiva	Intensivo. Bomba de infusión de insulina o aplicación de 3 o más dosis de insulina de acuerdo a monitorización de glucemias. Convencional. Una o dos aplicaciones de insulina.
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Promedio de hemoglobinas glucosiladas desde el momento del diagnóstico
Velocidad de conducción sensorial del nervio sural	Cualitativa	Dicotómica	Normal / Anormal	Anormal cuando la velocidad de conducción del nervio sural medida en m/s se encuentren fuera de rangos de referencia establecidos para la edad del paciente. (Tabla 1 de Anexo 1)
Amplitud del	Cualitativa	Dicotómica	Normal /	Anormal cuando la

potencial de acción del nervio sural			Anormal	amplitud del potencial de acción del nervio sural medida en mcV se encuentre fuera de rangos de referencia establecidos para la edad del paciente. (Tabla 2 de Anexo 1)
Latencia del potencial de acción del nervio sural	Cualitativa	Dicotómica	Normal / Anormal	Anormal cuando la latencia del potencial de acción del nervio sural medida en ms se encuentre fuera de rangos de referencia establecidos para la edad del paciente (Tabla 3 de Anexo 1)

Estrategia de trabajo

Los niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que cumplieron los criterios de inclusión ya descritos fueron citados al consultorio de Medicina Física y Rehabilitación de acuerdo a disponibilidad de agenda.

El tesista determinó las variables demográficas, el tiempo de evolución en años de la enfermedad y el promedio de las hemoglobinas glucosiladas registradas en el expediente clínico.

El investigador asociado; especialista en Medicina Física y Rehabilitación, realizó una electroneurografía a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, y determinó la velocidad de conducción nerviosa, la amplitud y la latencia del potencial de acción del nervio sural derecho e izquierdo y las registró en la hoja de recolección de datos (Anexo 2).

Recursos

Humanos

- Tesista. Dra. Alicia Jiménez Alvarez. Residente de la Sub- especialidad de Endocrinología Pediatría de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO
- Director de tesis. Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano. Médico Endocrinólogo adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO
- Investigadores asociados. Dra. Margarita Ríos Cervantes y Dra. Luz Adela Radillo Jiménez. Especialistas en Medicina Física y Rehabilitación adscritos al servicio de Medicina Física y Rehabilitación de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO
- Asesor metodológico. D.C. Juan Carlos Barrera de León. Director de Educación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO

- Niños con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría, CMNO

Materiales

- Hojas, bolígrafos, computadora, impresora
- Electromiógrafo marca XLTEK Modelo Neuro Max 1004
- Software Microsoft Office, Windows XP (Word, Excel y Power Point)
- SSPS/PC versión 20

Aspectos éticos

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud.

De acuerdo a la clasificación de investigación se consideró un estudio con riesgo mayor al mínimo por lo que se solicitó a los padres o tutores el consentimiento informado previo a la realización del estudio.

Se siguieron las recomendaciones internacionales de Helsinsky.

Los pacientes que resultaron con alteraciones en las neuroconducción del nervio sural se enviaron al servicio de Medicina Física y Rehabilitación para realización de electromiografía de nervios sensitivos y motores de las cuatro extremidades para diagnóstico de polineuropatía diabética.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se describieron medidas de tendencia central y de dispersión.

Para variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes

Para datos cuantitativos de acuerdo a la curva, se determinaron medias y desviaciones estándar en caso de curva normal y medianas y rangos en caso de curva no simétrica.

La asociación de alteraciones de la neuroconducción con el tiempo de evolución y la hemoglobina glucosilada se realizó a través de OR (razón de momios). Asimismo se determinó correlación de Spearman o Pearson para evaluar la relación de las mismas variables.

La base de datos se capturó en Software Microsoft Office (Excel) y se utilizó el paquete estadístico con SSPS 20.0

RESULTADOS

Se estudiaron a 56 niños con diabetes mellitus tipo 1 valorando las características de neuroconducción del nervio sural derecho e izquierdo. Se analizaron los datos demográficos de los niños con medidas de tendencia central, así como las frecuencias de las alteraciones de la velocidad de conducción, la amplitud del potencial de acción y la latencia del potencial de acción; su asociación con la hemoglobina glucosilada y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus. Los resultados son los siguientes:

En la tabla 1 se visualizan los datos demográficos de los niños estudiados. Destaca la edad al diagnóstico con una media de 7.55 ± 3.17 años y un tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 1 de 3.98 ± 3.20 años.

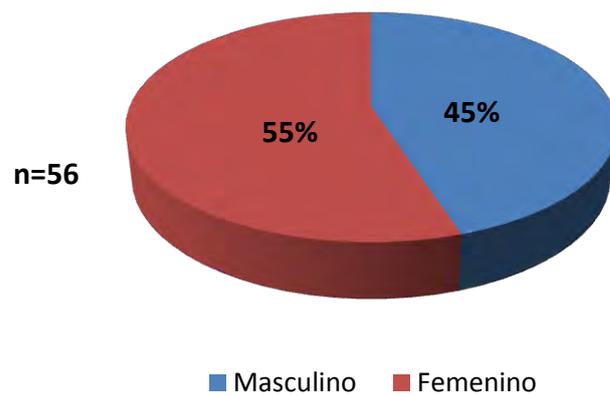
Tabla 1. Datos demográficos de niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural

	Mediana (rango)	Media \pm DE
Edad (años)	12 (6-15)	11.61 ± 2.76
Peso (kg)	41 (19.2-70)	42.54 ± 14.57
Talla (cm)	152 (115-174)	146.05 ± 16.96
Edad al diagnóstico (años)	8 (1-13)	7.55 ± 3.17
Años de evolución	3 (0-11)	3.98 ± 3.20

DE: Desviación estándar

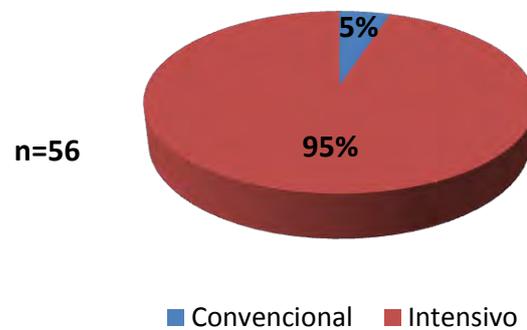
El género predominante de los pacientes estudiados fue el femenino con una frecuencia del 55% como se puede ver en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Género de niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones de neuroconducción del nervio sural



El 95% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados tenía una modalidad de tratamiento con insulina intensivo y sólo 3 pacientes que representa el 5% tenía una modalidad de tratamiento convencional tal como se muestra en la Gráfica 2.

Gráfica 2. Tipo de modalidad de tratamiento con insulina en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones de neuroconducción del nervio sural



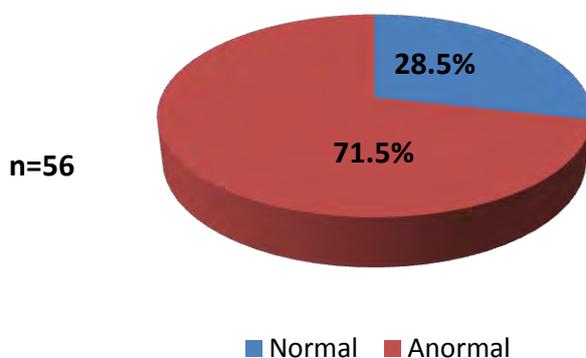
El promedio de la hemoglobina glucosilada registrada mostró una media de $8.98 \pm 2.17\%$. De los pacientes estudiados, el 28.5% tenía una hemoglobina glucosilada normal de acuerdo a los objetivos planteados por la ADA para cada grupo etario. Tabla 2 y Gráfica 3.

Tabla 2. Medidas de tendencia central del promedio de hemoglobina glucosilada en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural

	Mediana (rango)	Media \pm DE
Hemoglobina glucosilada	8.7 (5.42-16.2)	8.98 \pm 2.17

DE: Desviación estándar

Gráfica 3. Frecuencia de normalidad de la hemoglobina glucosilada de acuerdo a objetivos de la ADA en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural



Las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 se demostraron en el 64% de los casos como lo muestra el Gráfico 4. De los parámetros estudiados, el 50% mostró anomalía en velocidad de conducción sensorial derecha y el 47% del izquierdo. La amplitud del potencial de acción fue anormal en el 13% de los casos en el derecho y 15% izquierdo; la latencia del potencial de acción fue anormal en el 2% tanto derecho como izquierdo. La distribución por género se muestra en la Tabla 3. En uno de los 56 niños estudiados se encontraba ausente la conducción del nervio sural derecho e izquierdo.

Gráfica 4. Frecuencia de las anomalías en el estudio de neuroconducción de niños con diabetes mellitus tipo 1

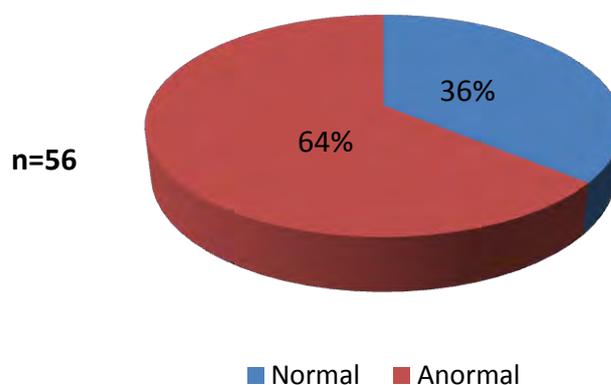


Tabla 3. Frecuencia de alteraciones en neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural y su distribución por género

			Normal	Anormal
Velocidad de conducción sensorial, n (%)	Derecho	Total	28 (50)	28 (50)
		Masculino	11 (20)	14 (25)
		Femenino	17 (30)	14 (25)
	Izquierdo	Total	30 (54)	26 (47)
		Masculino	14 (25)	11 (20)
		Femenino	16 (29)	15 (27)
Amplitud del potencial de acción, n (%)	Derecho	Total	49 (88)	7 (13)
		Masculino	19 (34)	6 (11)
		Femenino	30 (54)	1 (2)
	Izquierdo	Total	48 (86)	8 (15)
		Masculino	19 (34)	6 (11)
		Femenino	29 (52)	2 (4)
Latencia del potencial de acción, n (%)	Derecho	Total	55 (98)	1 (2)
		Masculino	24 (43)	1 (2)
		Femenino	31 (55)	0
	Izquierdo	Total	55 (98)	1 (2)
		Masculino	24 (43)	1 (2)
		Femenino	31 (55)	0

Las medidas de tendencia central de la velocidad de conducción sensorial, de la amplitud del potencial de acción y la latencia del potencial de acción del nervio sural se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Medidas de tendencia central de los valores de neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural

		Mediana (rango)	Media \pm DE
Velocidad de conducción sensorial	Derecho	37.9 (0-52.1)	37.11 \pm 6.09
	Izquierdo	38 (0-44.6)	37.24 \pm 5.81
Amplitud del potencial de acción	Derecho	22 (0-54.3)	23.17 \pm 10.18
	Izquierdo	23 (0-52.7)	24.78 \pm 11.02
Latencia del potencial de acción	Derecho	3.1 (0-3.9)	3.13 \pm 0.52
	Izquierdo	3.1 (0-3.9)	3.07 \pm 0.50

DE: Desviación estándar

La Tabla 5 nos muestra los valores de las variables de neuroconducción del nervio sural en donde se observa que no hay diferencias significativas con valores de p ya que todos ellos son mayores de 0.05. Cuando se determina la asociación de parámetros anormales con alteraciones de la hemoglobina glucosilada encontramos que tampoco existe asociación mostrando niveles de OR mayores de 1 pero el intervalo de confianza descarta significancia estadística.

Tabla 5. Asociación de riesgo para las alteraciones de neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 estudiados para descartar alteraciones en neuroconducción del nervio sural distribuidos por hemoglobina glucosilada normal y anormal

			Hemoglobina glucosilada				
			Normal (n)	Anormal (n)	Valor p	OR	IC 95%
Velocidad de conducción sensorial	Derecho	Normal	10	18	0.236	2.04	0.54-7.92
		Anormal	6	22			
	Izquierdo	Normal	10	20	0.72	1.67	0.44-6.45
		Anormal	6	20			
Amplitud del potencial de acción	Derecho	Normal	15	34	0.37	2.62	0.27-63.5
		Anormal	1	6			
	Izquierdo	Normal	15	33	0.27	3.18	0.33-75.02
		Anormal	1	7			
Latencia del potencial de acción	Derecho	Normal	16	39	0.52	—	—
		Anormal	0	1			
	Izquierdo	Normal	16	39	0.52	—	—
		Anormal	0	1			

En la tabla 6, al cruzar los valores de las variables de neuroconducción del nervio sural con años de evolución de la diabetes mellitus tipo 1 dicotomizada en menor y mayor a 5 años; tampoco se encuentra diferencia estadística mostrando p mayores de 0.05. La asociación no se refiere significativa ya que los intervalos de confianza atraviesan la unidad.

Tabla 6. Asociación de riesgo para las alteraciones de neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 distribuidos en menos de 5 años y más de 5 años de evolución de la diabetes mellitus

			Años de evolución de la diabetes mellitus tipo 1				
			Menos de 5 años (n)	Más de 5 años (n)	Valor p	OR	IC 95%
Velocidad de conducción sensorial	Derecho	Normal	22	6	0.36	1.74	0.45-6.84
		Anormal	19	9			
	Izquierdo	Normal	24	6	0.21	2.12	0.55-8.4
		Anormal	17	9			
Amplitud del potencial de acción	Derecho	Normal	36	13	0.90	1.11	0.13-7.84
		Anormal	5	2			
	Izquierdo	Normal	37	11	0.109	3.36	0.58-20.09
		Anormal	4	4			
Latencia del potencial de acción	Derecho	Normal	41	14	0.095	—	—
		Anormal	0	1			
	Izquierdo	Normal	41	14	0.095	—	—
		Anormal	0	1			

La Tabla 7 refiere la asociación de las variables de neuroconducción con el periodo puberal de inicio de la diabetes clasificándolo como púber o prepúber, se encuentra diferencia estadística únicamente con el valor de amplitud de potencial de acción izquierdo; sin embargo no se encontró asociación al determinarlo con OR ya que no resulta ser significativo por los intervalos de confianza.

Tabla 7. Asociación de riesgo para la alteración de las neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 distribuidos en periodo prepuberal o puberal al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1

			Periodo puberal de inicio de la diabetes mellitus tipo 1				
			Prepúber (n)	Púber (n)	Valor p	OR	IC 95%
Velocidad de conducción sensorial	Derecho	Normal	14	14	0.78	0.87	0.27-2.82
		Anormal	15	13			
	Izquierdo	Normal	15	15	0.77	0.86	0.26-2.80
		Anormal	14	12			
Amplitud del potencial de acción	Derecho	Normal	25	24	0.76	0.78	0.12-4.78
		Anormal	4	3			
	Izquierdo	Normal	22	26	0.028	0.12	0.01-1.13
		Anormal	7	1			
Latencia del potencial de acción	Derecho	Normal	28	27	0.33	0	0-19.16
		Anormal	1	0			
	Izquierdo	Normal	28	27	0.33	0	0-19.16
		Anormal	1	0			

Al determinar la correlación que existe entre los valores de los valores de neuroconducción del nervio sural con los valores numéricos de la hemoglobina glucosilada y los años de evolución de la diabetes mellitus tipo 1 (Tabla 8), no encontramos valores significativos ya que las “r” muestran valores bajos menores todos ellos a 0.500.

Tabla 8. Correlaciones de las alteraciones de neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 con el promedio de la hemoglobina glucosilada y con la evolución en años de la diabetes mellitus tipo 1

			Hemoglobina glucosilada	Años de evolución
Velocidad de conducción sensorial	Derecho	Correlación	0.332	0.266
		Valor p	0.13	0.048
	Izquierdo	Correlación	0.367	0.297
		Valor p	0.005	0.026
Amplitud del potencial de acción	Derecho	Correlación	0.109	0.085
		Valor p	0.422	0.533
	Izquierdo	Correlación	0.142	0.108
		Valor p	0.296	0.429
Latencia del potencial de acción	Derecho	Correlación	0.456	0.170
		Valor p	0.0	0.211
	Izquierdo	Correlación	0.420	0.177
		Valor p	0.001	0.193

DISCUSIÓN

En este estudio transversal analítico se describieron las alteraciones de neuroconducción del nervio sural derecho e izquierdo en niños con diabetes mellitus tipo 1. Se midieron los valores de la velocidad de conducción sensorial, la amplitud del potencial de acción y la latencia del potencial de acción de dichos nervios.

En el análisis demográfico, nuestra población de estudio inicia la diabetes mellitus tipo 1 predominantemente en etapa escolar coincidiendo con la literatura internacional. Casi la totalidad de los pacientes se encontraban en modalidad de tratamiento intensivo con insulina y a pesar de esto, se reporta descontrol de la enfermedad en tres cuartas partes de los niños estudiados con valores de de hemoglobina glucosilada considerada anormal cuando se encuentra fuera de los objetivos propuestos por la ADA para cada grupo etario, siendo estas cifras muy similares a lo descrito en la literatura mundial en pacientes con seguimiento en centros de tercer nivel de atención.

Tomando como referencia el DCCT, la neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en este estudio mostró una reducción en la aparición y progresión; considerando la modalidad de tratamiento intensivo como un factor reductor del riesgo para el desarrollo esta complicación microvascular; sin embargo, la neuropatía sólo fue valorada clínicamente. En nuestra serie de pacientes, la mayoría de los niños se encontraba con esta modalidad de tratamiento y a pesar de esto, el desarrollo de lesión del nervio sural estuvo presente.

Se demostró una alta prevalencia de las alteraciones de la neuroconducción del nervio sural en estos niños con una frecuencia reportada del 64% cuando se clasificó el estudio anormal si existía al menos uno de los tres parámetros estudiados (velocidad de conducción sensorial, amplitud del potencial de acción y latencia del potencial de acción) fuera de los valores establecidos para edad. Lo anterior es similar a lo reportado en la revisión de Louraki (8) con una frecuencia de hasta 68.4%, pero superior a lo reportado por otras series (14,15) sugiriendo heterogeneidad de los factores involucrados en el desarrollo de la lesión nerviosa; o bien, debido a la técnica de realización de la electroneurografía, ya que en varios de ellos no se describen las circunstancias ni los puntos de corte para considerar normal o anormal la neuroconducción del nervio sural. Asimismo, en otros estudios la lesión del nervio sural fue incluida en los porcentajes de frecuencia de polineuropatía en los que se analizaron varios nervios sensitivos y motores desconociendo con exactitud el porcentaje exclusivo del nervio sural.

El parámetro de neuroconducción del nervio sural más afectado fue la velocidad de conducción sensorial en la mitad de los casos sugiriendo una lesión nerviosa desmielinizante; seguido de la amplitud del potencial de acción evidenciando también un compromiso axonal de las fibras nerviosas. Ambas circunstancias es explicada en la fisiopatología de la neuropatía diabética. Solo en 1 caso se afectó la latencia del potencial de acción ya que el paciente no mostró ninguna conducción del nervio sural bilateralmente.

En este estudio, al igual que en la serie reportada por el equipo de Turgut (19), no se encontró una asociación estadísticamente significativa de las lesiones de neuroconducción cuando se relacionaron con las variables de tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 1, valores de hemoglobina glucosilada y el momento puberal al inicio de la enfermedad. Nuestros resultados no son compatibles con lo reportado por Lee y colaboradores (14), quienes demostraron una relación estadísticamente significativa en la asociación de velocidad de conducción del nervio sural y otros nervios sensitivos y motores con la hemoglobina glucosilada y el tiempo de evolución, describiendo que estos últimos dos factores afectan de manera directamente proporcional la velocidad de conducción nerviosa del nervio sural.

La edad de inicio de enfermedad se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de neuropatía diabética periférica subclínica ya que Nathan y colaboradores refieren mayor afectación nerviosa en niños en los que la diabetes mellitus tipo 1 se diagnosticó antes de los 5 años o posterior a los 14 años de edad o bien en etapa postpuberal (15); sin embargo en nuestro estudio no fue una variable con significancia estadística.

Por otra parte, nuestro estudio mostró que las lesiones del nervio sural evidenciadas por análisis mediante neuroconducción, ya se encuentran presentes en niños con un periodo de evolución menor a 5 años sin asociación significativa con su control metabólico tal y como se reporta en el estudio de Lee quienes encontraron que el 32.4% de los niños estudiados mostraban al momento del diagnóstico polineuropatía en al menos dos nervios incluyendo el nervio sural. Esta circunstancia modifica la hipótesis manejada en los últimos años que suponía que las complicaciones microvasculares de la diabetes

mellitus tipo1, incluida la neuropatía; se iniciaban aproximadamente tras una década de evolución de la enfermedad, pone de manifiesto la importancia de la detección oportuna y objetiva de las lesiones nerviosas en este grupo de pacientes.

Los datos anteriores sugieren que existen factores involucrados en el desarrollo de neuropatía en la diabetes mellitus tipo 1 independientes del control metabólico y el tiempo de evolución de enfermedad; tales como la ausencia de factores de crecimiento en niños con diabetes mellitus tipo 1; o bien la predisposición genética ya descrita en el estudio de Stokov (10) en los que muestran evidencia por de asociación de polineuropatía diabética con genes que codifican la superóxido dismutasa mitocondrial y extracelular.

CONCLUSIONES

Las alteraciones en la neuroconducción del nervio sural son frecuentes en los niños con diabetes mellitus tipo 1 inclusive en aquellos con menos de 5 años de evolución.

Las lesiones desmielinizantes y axonales del nervio sural están presentes en niños con diabetes mellitus tipo 1.

No existe asociación entre las alteraciones del nervio sural con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 1 ni con el control metabólico.

Es indispensable estudiar y dar seguimiento clínico y con estudios de neuroconducción en niños con diabetes mellitus tipo 1 independientemente de los años de evolución de la enfermedad.

Es necesario ampliar estudio de lesiones de neuroconducción en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a fin de conocer los nervios sensitivos y motores mayormente afectados para elaborar protocolos de seguimiento de neuropatía en niños con diabetes mellitus tipo 1.

A N E X O S

ANEXO 1

**TABLAS DE VALORES DE VELOCIDAD DE
CONDUCCIÓN SENSORIAL, AMPLITUD DEL
POTENCIAL DE ACCIÓN Y LATENCIA DEL
POTENCIAL ACCIÓN DE NERVIO SURAL EN
NIÑOS DE ACUERDO A EDAD**

Tabla 1. (18)

Valores de velocidad de conducción sensorial del nervio sural en niños de acuerdo a edad

Edad	Velocidad de conducción sensorial (m/s)
24-72 horas	17.65 ± 2.43
0 a 3 meses	22.54 ± 2.28
4 a 6 meses	22.78 ± 2.98
6 a 12 meses	29.4 ± 3.55
1 a 3 años	38.33 ± 4.49
4 a 6 años	41.49 ± 4.91
6 a 14 años	42.75 ± 4.79

Tabla 2. (18)

Valores de amplitud de potencial de acción del nervio sural en niños de acuerdo a edad

Edad	Amplitud del potencial de acción (mcV)
24-72 horas	5.29 ± 2.16
0 a 3 meses	9.97 ± 3.02
4 a 6 meses	13.58 ± 2.19
6 a 12 meses	14.87 ± 4.67
1 a 3 años	18.02 ± 3.83
4 a 6 años	18.5 ± 3.89
6 a 14 años	18.67 ± 4.39

Tabla 3. (20)

Valores de latencia del potencial de acción del nervio sural de niños de acuerdo a edad

Edad	Latencia del nervio sural (ms)
Neonato	3.3
1 - 6 meses	1.7-2.3
7- 12 meses	1.7 - 2.5
13-24 meses	1.4 - 2.8
Mayor de 2 años	2.4 – 4

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el tiempo de evolución



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Nombre	
NSS	
Edad	_____ años
Género	Masculino _____ Femenino _____
Peso	_____ kg
Talla	_____ m
Fecha de nacimiento:	_____
Fecha de diagnóstico de diabetes mellitus:	_____
Edad al momento del diagnóstico:	_____ años
Tipo de terapia de insulina	Convencional _____ Intensivo _____
Promedio de hemoglobina glucosilada	_____ %
Velocidad de conducción sensorial del nervio sural	Derecho: _____ m/s. Normal ____ Anormal ____ Izquierdo: _____ m/s. Normal ____ Anormal ____
Amplitud del potencial de acción de nervio sural	Derecho: _____ mcV. Normal ____ Anormal ____ Izquierdo: _____ mcV. Normal ____ Anormal ____
Latencia del potencial de acción del nervio sural	Derecho: _____ ms. Normal ____ Anormal ____ Izquierdo: _____ ms. Normal ____ Anormal ____

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el tiempo de evolución



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMNO
CONSENTIMIENTO INFORMADO



Nombre del paciente: _____

Número de afiliación: _____

Edad: _____

Representante Legal: _____

Domicilio: _____

Estudio a realizar: **ELECTRONEUROGRAFÍA**

Guadalajara, Jalisco.

Fecha: _____

Yo _____ (nombre de familiar, tutor o persona legalmente responsable del menor) manifiesto que con un lenguaje simple y claro, se me proporcionó una información completa y precisa del estudio propuesto y de los beneficios que el procedimiento genera en la atención del niño derivado de la participación en el protocolo de estudio titulado **Alteraciones en la neuroconducción del nervio sural en niños con diabetes mellitus tipo 1 y su asociación con el control metabólico y el tiempo de evolución** realizado por la Dra. Alicia Jiménez Alvarez, residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica de este hospital.

El estudio consiste en aplicación de estímulos eléctricos en ambas piernas con la finalidad de estudiar la integridad funcional del nervio sural, lo cual provoca molestias inmediatas durante el procedimiento tales como **dolor leve**; sin generar molestias secundarias posteriores a la realización del estudio.

Expreso mi libre voluntad para autorizar el procedimiento y entiendo que puedo retirarme del estudio en el momento que considere pertinente.

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: S67-S74
2. Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2006
3. International Diabetes Federation
4. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Complications in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 977-984
5. Boulton Andrew J.M., Vinik Arthur I. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 2005; 28:956-962
6. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013; 36: S11-S66
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820
8. Louraki M, Karayianni C et al. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2012; 38: 281-289

9. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 44-57.
10. Stokov I.A, Bursa T R et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol* 2003; 40: S375–S379.
11. Blankenburg M, Kraemer N et al. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabetic Medicine* 2012; 29: 1425-1432
12. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Microvascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes and obesity. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:365–75.
13. Dyck P, Overland C et al. Signs and Symptoms versus Conduction Studies to Diagnose Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy: CI VS NPhys Trial. *Muscle & Nerve* 2010; 42: 157-164
14. Lee SS, Han HS, Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:521-8

15. Nathan David M, Kuenen Judith et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008; 31:1473-1478
16. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardisation of the Haemoglobin A1c Measurement. European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008
17. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399-2400
18. Michael A. Dennis Matthews. *Electrodiagnosis in Pediatrics. Pediatric rehabilitation.* Craig M. McDonald, 2010.
19. Turgut N, Karasalihoglu S, Kucukugurluoglu Y, Balci K, Ekuklu G, Tutunculer F. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1452-1456
20. Jun Kimura. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle. Principles and Practice. Electrodiagnostic in the Pediatric Population,* 2001. 587-599.