



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
Facultad de Medicina División de estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

T E S I S

**“EVALUACIÓN DE LOS PATRONES DE DAÑO EN
NEUROPATÍA DIABÉTICA SUBCLÍNICA DIAGNOSTICADA
MEDIANTE VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

DRA. MARYSOL ULLOA CARRILLO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA INES FRAIRE MARTÍNEZ
Jefe del Servicio de Neurofisiología UMAE HP
CMN Siglo XXI

DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER
Unidad de Investigación Médica en Inmunología
UMAE HP CMN Siglo XXI

Ciudad de México, 04 de Octubre 2018





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO DE TESIS:

“EVALUACIÓN DE LOS PATRONES DE DAÑO EN NEUROPATÍA DIABÉTICA
SUBCLÍNICA DIAGNOSTICADA MEDIANTE VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN
NERVIOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1”

FIRMA DE TUTORES:

TUTOR CLÍNICO

DRA. MARÍA INES FRAIRE MARTÍNEZ

Médico especialista en Neurofisiología Clínica

Jefa del servicio de Neurofisiología UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

TUTOR METODOLÓGICO

DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER

Médico y doctor en Inmunología Básica

Unidad de Investigación Médica en Inmunología UMAE Hospital de Pediatría CMN
Siglo XXI

5/10/2017

Carta Dictamen



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **05/10/2017**

DRA. MARIA INES FRAIRE MARTINEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"EVALUACIÓN DE LOS PATRONES DE DAÑO EN NEUROPATÍA DIABÉTICA SUBCLÍNICA DIAGNOSTICADA MEDIANTE VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3603-61

ATENTAMENTE


DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ PÉREZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Índice

1. Resumen.....	6
2. Glosario de términos.....	8
3. Antecedentes.....	10
3.1. Diabetes.....	10
3.2. Complicaciones de la diabetes.....	10
3.3. Definición de la neuropatía diabética.....	12
3.4. Nervio periférico, su estructura y función.....	12
3.5. Fisiopatología de la neuropatía diabética.....	15
3.6. Clasificación de la neuropatía diabética.....	17
3.7. Clasificación descriptiva: definiciones.....	18
3.8. Alteraciones en nervio periférico en la neuropatía diabética.....	19
3.9. Hallazgos en estudios de conducción nerviosa reportados en pacientes pediátricos con neuropatía diabética subclínica.....	20
3.10. Métodos de estudio de la neuropatía diabética.....	21
3.11. Velocidades de conducción nerviosa.....	22
3.12. Técnica para la realización de las velocidades de conducción nerviosa: Definiciones.....	23
3.13. Técnica de registro.....	27
4. Justificación.....	31
4.1. Magnitud.....	31
4.2. Trascendencia.....	32
5. Pregunta de investigación.....	33
6. Objetivos.....	33
6.1. Objetivo general.....	33
6.2. Objetivos específicos.....	33
7. Hipótesis.....	34
8. Material y métodos.....	34
8.1. Tipo de estudio.....	34
8.2. Lugar en que se realizó.....	34
8.3. Análisis estadístico.....	34
9. Población de estudio.....	34
10. Tamaño de la muestra.....	35
11. Criterios de selección.....	35
11.1. Criterios de inclusión.....	35
12. Tabla de variables.....	36
13. Técnica de recolección de la información.....	38
14. Consideraciones éticas del proyecto.....	38
14.1. Confidencialidad.....	38
15. Recursos empleados.....	39
16. Resultados.....	40
17. Discusión.....	47
18. Conclusiones.....	49
19. Comentario.....	50

20. Bibliografía.....	51
21. ANEXOS.....	54
21.1. Cronograma de actividades.....	55
21.2. Hoja de captura de datos.....	56

1.- RESUMEN.

Introducción: La diabetes es un padecimiento crónico degenerativo que constituye un serio problema de salud pública. Entre sus complicaciones principales están la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía (cuyos mecanismos de producción son poco entendidos). En la población pediátrica la diabetes tipo 1 es la más frecuente y con características propias. La neuropatía diabética en esta población es generalmente subclínica, puede ser demostrada mediante estudios de velocidades de conducción nerviosa. Existe poca información sobre la caracterización del patrón de daño en esta población. Este conocimiento es relevante, para las pautas de seguimiento, comprensión de la enfermedad, evaluación y tratamiento antes de que se produzca un daño irreversible.

Objetivos: Objetivo general: Describir los patrones de daño en la neuropatía diabética subclínica diagnosticada mediante velocidades de conducción nerviosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Con los siguientes objetivos específicos: Identificar el tipo de daño en el nervio (axonal o desmielinizante o ambos). El tipo de nervio más afectado (sensitivo, motor o ambos). Identificar cual es el nervio más afectado. Identificar la distribución que predomina (simétrica o asimétrica). Y determinar si predomina el diagnóstico de mononeuropatía o polineuropatía en la neuropatía diabética subclínica.

Material y métodos: Previa autorización del Comité de Investigación y Ética R-2017-3603-61, se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, en el que se analizaron los datos almacenados en el servicio de Neurofisiología Clínica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyó a 74 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 que contaron con el diagnóstico de neuropatía diabética subclínica establecido mediante estudio de velocidades de conducción nerviosa realizado en esta unidad.

Resultados: En los pacientes, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y neuropatía diabética subclínica; a los que se les realizó el diagnóstico mediante velocidades de conducción nerviosa se encontraron los siguientes hallazgos: Predominio en el sexo femenino (60% vs 40%). Incremento progresivo con la edad y consecuentemente más en adolescentes que en escolares. Afección sobre el nervio desmielinizante y axonal represento (42%) seguida de daño axonal puro (38%) y solo desmielinizante (20%). El tipo de nervio más afectado fue mixto (sensitivos y motores) 47%, seguido de nervios motores puros 46% y sensitivos puros 7%. El nervio con mayor grado de afectación fue el peroneo (65%) seguido del tibial (18%), sural (7%), cubital (5%), y mediano (5%). La afección por región mostró predominio de las cuatro extremidades (39%), ambos miembros pélvicos (35%), patrón cruzado (10%), miembro pélvico izquierdo (5%), miembro pélvico derecho (4%), hemicuerpo izquierdo (3%), ambos miembros torácicos (3%), miembro torácico derecho (1%). Por distribución del daño el patrón asimétrico fue

más frecuente (61%) vs simétrico (39 %). Por frecuencia la polineuropatía constituyó el diagnóstico más frecuente (68%) vs mononeuropatía (32%).

Conclusiones: El patrón de daño en la neuropatía diabética subclínica en pacientes con diabetes tipo 1, se encontró que la distribución más frecuente fue la asimétrica, afectación de las cuatro extremidades, alteración de los nervios mixtos sensitivos y motores. Con daño axonal y desmielinizante sobre el nervio. Los nervios peroneos estuvieron particularmente dañados, aunque de forma asimétrica. La afectación predominó en el sexo femenino y se incrementó con la edad. El diagnóstico integral de polineuropatía fue el más frecuente.

Comentario: El presente estudio mostró que los pacientes de la población de estudio presentaron compromiso a nivel nervioso en etapas tempranas. La detección de alteraciones en etapa temprana de la enfermedad resalta la importancia de realizar un seguimiento y control neurofisiológico de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, para prevenir que se presente un daño irreversible posteriormente.

2.- GLOSARIO DE TÉRMINOS.

AAI (*Anticuerpos anti-insulina*): Son anticuerpos que aparecen en el paciente diabético, como consecuencia del tratamiento con insulina exógena o bien espontáneamente en algunos de ellos con diagnóstico reciente que no han sido tratados con insulina (auto anticuerpos), como indicadores de una alteración inmune humoral, se encuentran en menos del 18% de los pacientes con diabetes.

ADA (*Asociación americana de diabetes*): Sociedad de los Estados Unidos de América dedicada a contribuir en el manejo, investigación y prevención de la diabetes, integrada por expertos de diferentes áreas de manejo enfocados al tratamiento de la diabetes.

Anticuerpos anti-islotos (*Anticuerpos anti-islote de Langerhans*): Son un grupo de anticuerpos dirigidos contra todos los tipos de células del islote pancreático.

CS (*Células de Schwann*): Células del sistema nervioso periférico se encargan de la producción de mielina y otras funciones destacan el dar soporte, envolver y aislar eléctricamente a los axones.

DT1 (*Diabetes tipo 1*): Se caracteriza por destrucción paulatina de las células pancreáticas, por un proceso inmuno-mediado en un huésped susceptible que ha sido expuesto a un detonante ambiental, lo que conduce a un déficit absoluto de insulina mediante la destrucción de las células β pancreáticas.

GAD (*Anticuerpos Anti-decarboxilasa del ácido glutámico*): Son anticuerpos altamente específicos contra la enzima glutamato descarboxilasa y se encuentran en cerca del 70% de los pacientes con diabetes.

IA2 (*Anti-tirosin fosfatasa 2*): Son anticuerpos dirigidos contra la tirosina fosfatasa 2 que es una glicoproteína transmembrana que pertenece a las proteínas tirosina fosfatasa, se encuentra presente en el 60% de los pacientes con diabetes.

NADP + (*Nicotinamida adenina dinucleótido de fosfato*): Es la forma oxidada de una coenzima que interviene en numerosas vías metabólicas, actuando como cofactor, siendo esencial tanto en reacciones anabólicas como catabólicas dado que proporciona parte del poder reductor necesario para las reacciones de reducción de la biosíntesis.

NADPH + (*Nicotinamida adenina dinucleótido de fosfato reducida*): Es la forma reducida de una coenzima que interviene en numerosas vías metabólicas, actuando como cofactor, siendo esencial tanto en reacciones anabólicas como catabólicas dado que proporciona parte del poder reductor necesario para las reacciones de reducción de la biosíntesis.

NADH (*Nicotinamida adenina dinucleótido reducido*): Se trata de la forma reducida de una coenzima, es utilizado en procesos celulares en especial como sustrato de enzimas que añaden o eliminan grupos químicos de las proteínas.

ND (*Neuropatía diabética*): Es un tipo de daño nervioso que presentan los pacientes con diabetes.

NF- κ B (*Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas*): Es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN, se encuentra implicado en respuesta celular frente a estímulos como estrés, la citoquina, radiación ultravioleta, antígenos bacterianos o virales.

OMS (*Organización mundial de la salud*): Es la autoridad directiva y coordinadora de la acción sanitaria del sistema de las Naciones Unidas.

PAMC (*Potencial de acción muscular compuesto*): Se considera un potencial de acción nervioso motor compuesto si es evocado desde las fibras eferentes hasta un electrodo de registro colocado sobre un musculo inervado por el nervio estudiado detectando actividad solo del nervio motor estudiado, deben anotarse la amplitud, la duración y la latencia.

PASN (*Potencial de acción sensitivo nervioso*): Se considera que un potencial de acción nervioso sensitivo cuando ha sido estimulado desde las fibras aferentes, los electrodos de registro detectan actividad de un solo nervio sensorial que desea ser estudiado, deben anotarse la amplitud, duración y latencia.

TGF- β 1 (*Factor de crecimiento transformante beta 1*): Citocina con propiedades pleiotrópicas, entre ellas la estimulación de la proliferación de fibroblastos, así como de la síntesis y depósito de las proteínas de matriz extracelular.

VCN (*Velocidades de conducción nerviosa*): También llamado estudio de conducción nerviosa, mide que tan rápido un impulso eléctrico se mueve a través de un nervio, permite identificar el daño nervioso.

3.- ANTECEDENTES.

3.1.- DIABETES.

La diabetes es una enfermedad que tiene diferentes etiologías y se caracteriza por hiperglicemia, resultado de un déficit en la secreción de la insulina, de su acción o de ambas. La diabetes tipo 1 (DT1) se caracteriza por destrucción paulatina de las células pancreáticas, por un proceso inmuno-mediado en un huésped susceptible que ha sido expuesto a un detonante ambiental, lo que conduce a un déficit absoluto de insulina. En el 90% de los pacientes se detectan anticuerpos anti-islole, anti-glutamato descarboxilasa (GAD), anti-insulina (AAI) y anti-tirosin fosfatasa 2 (IA2); 10% de los casos son considerados idiopáticos y no presentan marcadores serológicos de autoinmunidad (1, 2).

La diabetes es un serio problema de salud pública de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 1985 la población mundial de diabéticos era de 30 millones de pacientes, en el año 2009 había aumentado a 220 millones, y se estima que llegara a 366 millones en el año 2030. Es la primera causa de ceguera, de falla renal y de amputaciones en los adultos, y una de las principales causas de enfermedad cardíaca y de trombosis (3). La diabetes es una enfermedad crónica compleja que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales para la reducción del riesgo más allá del control glucémico (1).

3.2.- COMPLICACIONES DE LA DIABETES.

La hiperglucemia prolongada, con el tiempo, da origen a grandes daños y disfunción, usualmente de carácter irreversible, en órganos como los ojos, los riñones, los nervios, los vasos sanguíneos grandes y pequeños, así como en la coagulación sanguínea (1, 2).

Dentro de este grupo de afecciones se incluyen la retinopatía con posibilidad de evolucionar a ceguera, la nefropatía con posibilidad de evolucionar a insuficiencia renal crónica y la neuropatía con posibilidad de evolucionar a complicaciones como úlceras en los pies, amputaciones de extremidades, artropatía de Charcot y manifestaciones de disfunción autonómica, incluida la disfunción sexual, en donde el sello anatomopatológico clásico de la microangiopatía diabética es el engrosamiento de las membranas basales capilares, engrosamiento que posteriormente induce una angiopatía oclusiva, hipoxia y daño tisular. En la mayoría de estas complicaciones hay una buena correlación con la severidad y la duración de la hiperglucemia y pueden aparecer entre 5 a 10 años después de haberse iniciado la enfermedad (3, 2).

Según cifras de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos se estima que entre el 60-70% de las personas con diabetes presentan neuropatía diabética (4). Se estima que hasta el 50% de los niños con DT1 tendrá polineuropatía subclínica (5). En México se estima según las cifras de la encuesta nacional de salud ENSANUT MC 2016 que cerca del 50% de los pacientes con diabetes presentan esta complicación. En población pediátrica no existen reportes (6).

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de complicaciones a largo plazo debido al período más largo de evolución con DT1. La neuropatía diabética (ND) es la complicación más frecuente de la diabetes tipo 1 con morbilidad y mortalidad significativas en la edad adulta, manifestándose inicialmente como una neuropatía subclínica (7).

3.3.- DEFINICIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA.

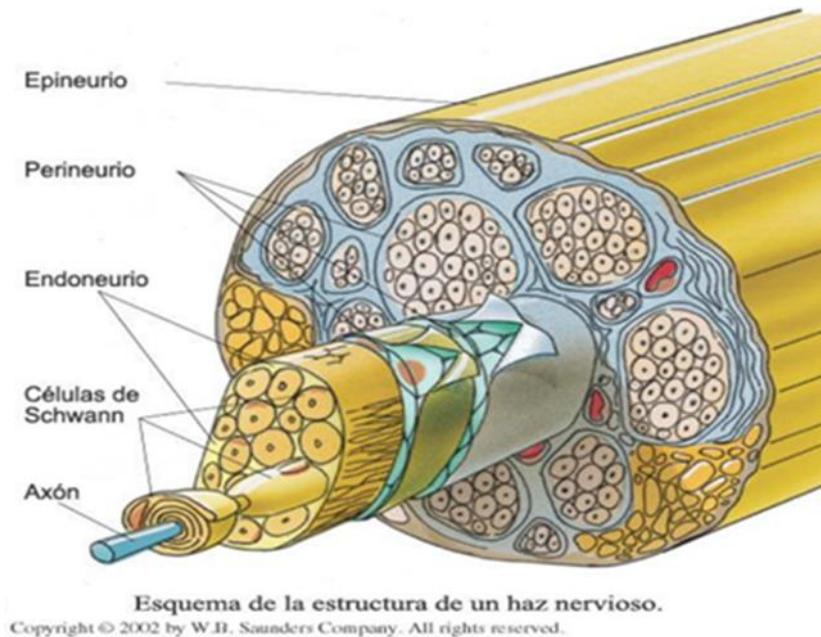
La neuropatía diabética es un grupo heterogéneo de afecciones afecta a diferentes partes del sistema nervioso periférico y presenta diversas manifestaciones clínicas. Es la complicación crónica más frecuente de la diabetes (1). Afecta a los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, pero progresa más rápidamente y sus manifestaciones son más graves en la DT1 (8). El curso de ND puede clasificarse en dos amplias etapas: subclínica y clínica. La primera implica anomalías electrofisiológicas sin síntomas clínicos de neuropatía periférica, mientras que la neuropatía clínica se define como un examen neurológico anormal consistente con polineuropatía periférica sensitivo-motora más conducción nerviosa anormal en al menos dos nervios periféricos (9).

3.4.- NERVIOS PERIFÉRICOS, SU ESTRUCTURA Y FUNCIÓN.

El sistema nervioso periférico está compuesto por los nervios craneales y raquídeos, los plexos y los receptores nerviosos. Las neuronas constituyen las unidades genéticas, anatómicas y funcionales del sistema nervioso. Poseen la capacidad de recibir impulsos de los órganos receptores u otras neuronas, tienen la capacidad de transmitir impulsos a otras neuronas u órganos efectores. Constan del cuerpo celular y sus prolongaciones: dendritas y un solo axón (10).

Los nervios periféricos están formados por fibras nerviosas motoras, sensitivas y vegetativas. Cada axón está rodeado por su vaina, constituida por células de Schwann (CS). En las fibras amielínicas o con escasa mielina, la CS hace las veces de vaina y rodea a una cantidad mínima de mielina. En las fibras más mielinizadas, la CS va rotando y formando una estructura multilaminar que rodea a una vaina de mielina. El axón, con su CS y su vaina de mielina, es rodeado, a su vez, por un velo de delicado tejido fibroso que se llama endoneuro. Visualizado en

forma longitudinal, el endoneuro es un tubo que rodea de manera individual a las vainas de mielina y a las CS, las cuales se aglomeran para formar fascículos. Cada fascículo o grupo de axones envainados es rodeado, a su vez, por una capa más densa: el perineuro. Todo el grupo de fascículos, con su perineuro circundante, forma un nervio espinal mixto o periférico encerrado por el epineuro o cubierta exterior (11).



*Figura 1: Estructura del haz nervioso del nervio periférico.
Modificado de W.B. 2002. Compañía Saunders*

Los nervios periféricos contienen fibras de distintos grosores y con distinta cantidad de mielina: fibras mielínicas y fibras amielínicas. Las fibras se pueden clasificar de acuerdo la presencia o no de mielina, a su función o a su velocidad de conducción de la siguiente manera (10).

Clasificación de las fibras nerviosas

Tipo	Grupo	Función	Tamaño (nm)	Mielina	Velocidad de conducción m/s
A alfa	Ia	Propiocepción, estiramiento, (Husos musculares-receptores ánulo espirales) y motoras extrafusales	17	Si	70 - 120
	Ib	Fuerza contráctil (órgano tendinoso de Golgi)	16	Si	70 - 120
A beta	II	Presión, estiramiento (huso muscular, receptor racimo de flores) tacto, vibración	8	Si	30 - 70
A gamma	II	Fibromusculares, intrafusales	2-8	Si	15 - 30
A delta	III	Dolor, temperatura, tacto	1-5	Si	5 - 30
C	IV	Dolor, temperatura, receptor mecánico, axones, postganglionar (motor muscular) péndulo	0.1-1.3	No	0.6 - 2.0

Modificado de Erlanger y Gasser 1922

La mielina de las fibras de un nervio periférico procede de las células de Schwann, la unión entre dos células de Schwann se denomina nódulo de Ranvier, que corresponde a zonas sin mielina. Los potenciales de acción se generan en los nodos de Ranvier y se transmiten en las fibras mielínicas de forma saltatoria. Cuanta mayor distancia intermodal tenga una fibra, mayor será su velocidad de conducción, ya que en cada salto recorre una mayor distancia. La fibra nerviosa, así como el soma neuronal, presenta un potencial de membrana con una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana. Este potencial estacionario en el axón es de alrededor de -90 mV y si un estímulo de superficie intenso, químico, mecánico o eléctrico incide en el axón se genera una despolarización. Si está supera el umbral se producirá un potencial de acción que se propagará a lo largo de la membrana. Se entiende por despolarización la modificación del potencial de la membrana que hace al axón, más negativo en su exterior; en otras palabras, disminuye la diferencia de potencial entre la parte intracelular y extracelular del axón. El potencial de acción se propagará tanto en el sentido fisiológico de la conducción (ortodrómico) como en el contrario al fisiológico (antidrómico) (12).

3.5.- FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA.

Hasta hace 5 años, la fisiopatología de la ND podía resumirse en cinco aspectos, a saber;

1.- Microangiopatía (daño de capilares y arteriolas) de los vasa nervorum, combinado con; 2.- Edema axonal. 3.- Deterioro del transporte axonal. 4.- Destrucción de la vaina de mielina. El resultado final sería; 5.- La pérdida axonal. Este enfoque tradicional, sin embargo, es demasiado general, y no explica la gran variabilidad de presentaciones clínicas de la neuropatía diabética, con sus aspectos sensitivos, motores y autonómicos (13).

Actualmente los modelos para la explicación del patrón del daño en la neuropatía diabética se encuentran dirigidos a los siguientes rubros: aspectos metabólicos, cambios vasculares y los otros mecanismos de daño (13).

Aspectos metabólicos estos incluyen;

- 1.- Daño oxidante.
- 2.- Daño osmótico.
- 3.- Inflamación.

En general dentro de los aspectos metabólicos se considera que, con la hiperglicemia, la glucosa que entra al axón y a la célula de Schwann, bajo la acción de la aldosa-reductasa se transforma en sorbitol, produciendo hiperosmolaridad y edema. Además, aumenta la nicotinamida adenina dinucleótido de fosfato (NADP+) en desmedro del nicotinamida adenina dinucleótido de fosfato reducido (NADPH), paralizando la regeneración del glutatión, impidiendo la neutralización de los radicales oxidantes y nitrosilantes, produciendo daño oxidante. Por otro lado, la mayor oferta de nicotinamida adenina dinucleótido reducido NADH desvía el metabolismo glucídico hacia diacilglicerol, activador de la proteína-kinasa-C, la que a su vez induce la producción de los mediadores) Factor de crecimiento

transformante beta 1 (TGF- β 1) y factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), estimulantes ambos de la inflamación y la fibrosis (13).

Aspectos vasculares estos incluyen;

- 1.- El doble sistema arteriolar.
- 2.- El fenómeno de la válvula venosa.

Tradicionalmente se ha dicho que la microangiopatía intervendría en la génesis de la ND. Pero se debe enfatizar estos dos aspectos poco conocidos de la circulación sanguínea en el sistema nervioso periférico. El doble sistema arteriolar: La arteriola extrínseca sigue un curso paralelo al fascículo, emitiendo capilares que irrigan el tejido nervioso en sentido de proximal a distal. La arteriola intrínseca penetra al fascículo nervioso desde distal a proximal. Así se asegura que las ramas nerviosas más distales tengan una irrigación arterial tan buena como las proximales, de modo que resultaría difícil que la microangiopatía diabética por sí sola pueda producir daño isquémico en el sistema nervioso periférico. La “válvula venosa”. Cuando una vénula atraviesa el perineuro y lo hace en un ángulo oblicuo, de modo que un pequeño aumento de la presión del endoneuro, produce una obstrucción parcial del flujo venoso, limitando la circulación y produciendo isquemia. Este mecanismo adquiere importancia en los nervios periféricos que atraviesan canales osteofibrosos inextensibles, como los canales carpianos y tarsianos, y también los trayectos de nervios craneales (13, 14).

Existen amplias revisiones de otros mecanismos de daño entre los que destacan los siguientes:

- 1.- Glucosilación de proteínas y lípidos.
- 2.- Incremento en la actividad de la vía de polioles y alteración funcional de la ATPasa de Na⁺/K⁺.
- 3.- Alteraciones hemodinámicas.
- 4.- Estrés oxidativo.

En lo que respecta a la glucosilación se ha descrito que los ratones que tienen una alta expresión de la enzima glicosilasa I, son más resistentes al desarrollo de ND y una baja expresión se asocia a la pérdida de fibras nerviosas. La dislipidemia y el síndrome metabólico también han sido implicados en ND. Una hipótesis neuroquímica consideró que el daño nervioso era resultado de una pérdida nerviosa de myo-inositol debido a la acumulación de polioles causada por daño de la ATPasa Na⁺/K⁺ y de la homeostasis iónica mediante una disminución de la actividad de la proteína quinasa c sin embargo, ha sido refutada en modelos experimentales en ratas diabéticas. Con respecto a las alteraciones hemodinámicas la razón fundamental para la reducción de la perfusión del tejido nervioso en los pacientes con diabetes es una endotelopatía de la vasa nervorum que en paralelo se encuentran en varios otros lechos vasculares. El aumento del estrés oxidativo en el nervio periférico diabético se puede explicar por varias vías que contribuyen a la alteración del metabolismo del nervio y disfunción microvascular (15).

3.6.- CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA.

La asociación americana de diabetes (ADA) en el 2010 propuso la siguiente clasificación para ND que se centra en dos tipos: la neuropatía clínica difusa y las neuropatías focales, y definió además la neuropatía subclínica operacionalmente (16).

1.- Neuropatía clínica difusa con síndromes sensoriomotores y autonómicos simétricos distales; incluyéndose dentro de este grupo las polineuropatías simétricas difusas, neuropatías de fibras pequeñas, neuropatías de fibras largas y las neuropatías autonómicas.

2.- Síndromes focales; incluyéndose en este grupo las mononeuritis y los síndromes por atrapamiento (16).

En la nueva clasificación de la ADA 2017 se describen los 3 tipos principales de neuropatías diabéticas: neuropatía difusa, mononeuropatía, y radiculopatía o polirradiculopatía. Centrando su clasificación en las formas clínicas, pero resaltando que hasta el 50% de las neuropatías periféricas diabéticas pueden ser subclínicas o asintomáticos. Destacando a su vez que, si estas no son reconocidas y se implementa el cuidado preventivo, los pacientes están en riesgo de sufrir lesiones (1).

La neuropatía subclínica; es la que presenta un paciente con ausencia de síntomas o signos clínicos compatibles con neuropatía diabética, que es confirmada con anormalidad o alteración nerviosa mediante estudios de velocidades de conducción nerviosa (VCN) (16).

Siendo la neuropatía subclínica la más ampliamente descrita en la DT1 y no siendo descartada o modificada su definición en la última revisión de ADA, mantendremos la última definición vigente y para los tipos sintomáticos o con criterios de neuropatía diabética se englobarán en la actual clasificación dentro de los grupos que se pueden evaluar mediante velocidades de conducción nerviosa de acuerdo con la clasificación de la neuropatía de la ADA 2017 (1).

3.7.- CLASIFICACIÓN DESCRIPTIVA: DEFINICIONES.

La neuropatía diabética puede originar diversos síndromes, atribuibles cada uno de ellos a la interacción de diversos factores etiológicos y patogénicos. Afecta en el sistema nervioso periférico somático a diferentes niveles, dando lugar a:

Radiculopatía (raíz nerviosa) cuando existe afección de una raíz nerviosa se define como radiculopatía cuando existe afección de dos más raíces nerviosas se define como polirradiculopatía.

Mononeuropatía (nervios periféricos) las neuropatías focales o mononeuropatía, son afecciones localizadas de un nervio. El síndrome del túnel carpiano y la afección del nervio cubital, son frecuentemente vistos en pacientes diabéticos. Otras neuropatías focales frecuentes, son las neuropatías peroneales y la meralgia parestésica.

Neuropatía difusa o Polineuropatía (terminales nerviosas). Esta se refiere a la afección de más de un nervio. La polineuropatía es la forma de presentación más frecuente de las neuropatías diabéticas (1, 17).

3.8.- ALTERACIONES EN NERVIO PERIFERICO EN LA NEUROPATIA DIABETICA.

La ND puede llegar a producir defectos motores y sensitivos severos, determinando una importante limitación funcional en el paciente, lo que resulta especialmente complejo, si consideramos la ausencia de un tratamiento específico de la neuropatía, más allá del control de la glicemia (17). La presencia de úlceras en los pies es la expresión máxima del compromiso neuropático, determinada por las alteraciones sensitivas, motoras y autonómicas, siendo éstas últimas un indicador de neuropatía avanzada y mayor morbimortalidad (18).

Dentro del estudio de las neuropatías en general es importante la identificación del tipo de fibras afectadas, las manifestaciones motoras frecuentes en neuropatías son espasmos musculares, clono, fasciculaciones, amiotrofias y pérdida de la destreza y de la fuerza muscular. Las manifestaciones sensitivas negativas son la hipoalgesia y la hipoestesia; las positivas son parestesia, disestesia, hiperpatia, hiperalgesia y alodinia, además de las sensaciones de picazón, hormigueo o zumbido. Las neuropatías con disfunción de fibras gruesas (motora o sensitiva), con pérdida de la propiocepción, de la sensibilidad vibratoria o del toque leve, relacionadas con la desmielinización, provocan debilidad muscular

con o sin ataxia y manifestaciones sensitivas positivas como el hormigueo. Las manifestaciones sensitivas positivas o negativas a menudo indican el compromiso de las fibras finas del tipo A δ y C (18).

Las neuropatías diabéticas pueden ser difusas, como es el caso de la polineuropatía, afección simétrica y de predominio distal, por compromiso de los axones más largos, o ser focales, como es el caso de las mononeuropatías por ejemplo, las neuropatías intercostales. La gran mayoría de los pacientes presentan una polineuropatía clínica sensitiva (19).

La polineuropatía distal es la forma de presentación más frecuente de las neuropatías diabéticas, da cuenta de más del 75% de estas, por lo cual muchas veces se tiende a homologar neuropatía diabética y polineuropatía distal diabética. El compromiso predominante es de las fibras sensitivas, de tipo axonal, que muchas veces se manifiesta a través de una neuropatía dolorosa, al comprometerse las fibras delgadas (20).

3.9.- HALLAZGOS EN ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA REPORTADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUROPATÍA DIABÉTICA SUBCLÍNICA.

En México no existen estudios publicados sobre la caracterización en niños de la neuropatía diabética subclínica desde el punto neurofisiológico o como parte de protocolo de estudio en el paciente con DT1.

En el estudio realizado por Riihimaa et al., en pacientes con DT1 adolescentes con neuropatía diabética subclínica mediante velocidades de conducción nerviosa encontraron una disminución en la amplitud de los potenciales de acción sensitivos y aumento en la neuropatía motora de tipo subclínica (21).

Dentro de lo reportado en el estudio de Toopchiazabeh et al., encontraron un predominio del daño axonal, además de un predominio de la afectación en miembros inferiores, la polineuropatía fue la afección más frecuente y el daño de nervios sensitivos el predominante en su estudio (7). En el trabajo realizado por Moser et al., destacan que la neuropatía diabética subclínica en la población pediátrica puede ocurrir a cualquier edad y desde el inicio del diagnóstico por lo que se requiere una incorporación sistemática de métodos de rastreo para esta población (22).

Por otro lado, en una revisión sistemática realizada por Hirschfeld et al., concluyen que pese al uso generalizado en diversos centros a nivel mundial de métodos de detección de neuropatía diabética en niños la utilidad diagnóstica de estos métodos diagnósticos es ampliamente desconocida. Además de que existe un marcado incremento en el número de resultados positivos para neuropatía diabética subclínica valorados mediante diversos métodos de cribado, lo que exige crear cambios en las directrices de uso de estos métodos tanto en niños como en adolescentes y crear conciencia de las consecuencias de este cribado (23).

3.10.- MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA.

La evaluación morfológica directa de los nervios realizados por biopsia, también ha sido útil en el diagnóstico, evaluación y progresión de la ND, así como la medición de la densidad de la fibra nerviosa (24). La biopsia de nervio no se recomienda como un método rutinario en la evaluación de pacientes con ND, ya que se trata de un procedimiento invasivo que requiere mucha experiencia para obtener un análisis exacto. Más aún, la biopsia fascicular completa se ha visto asociada a déficit sensorial a largo plazo y otros efectos adversos (14).

Actualmente se encuentran en desarrollo métodos altamente sensibles para el estudio y diagnóstico de la neuropatía diabética entre ellos destacan:

1. Las velocidades de conducción nerviosa son el estándar de oro para el estudio de la neuropatía diabética, incluyendo su utilidad en las primeras manifestaciones del padecimiento considerándose una herramienta de elección en la neuropatía subclínica (14).
2. Biopsia por punción en piel con tinciones inmunohistoquímicas de axones de nervios periféricos. Es un método sencillo, sensible y una alternativa a la biopsia total de nervio. Existen muy pocos centros que tienen experiencia directa con este método, por lo que la base de datos actualmente, es limitada (14).
3. El test sensitivo-cuantitativo, analiza la percepción en la respuesta al estímulo externo de intensidad controlada. La intensidad mínima de respuesta para el dolor es detectada después de la aplicación del estímulo doloroso en la piel de modo creciente y decreciente (25). Es útil para el diagnóstico rápido de la neuropatía diabética, cuando los estudios de la conducción nerviosa no pueden mostrar la neuropatía de fibra fina. Son pocos centros con experiencia y uso de esta técnica y solo está indicada en pacientes con síntomas clínicos (26).

3.11.- VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA.

Los tipos de nervios que se pueden evaluar mediante las velocidades de conducción nerviosa son motores, sensitivos y mixtos. Además, nos permite identificar el tipo de daño sobre el segmento nervioso, este daño puede ser de dos tipos, sobre la mielina o sobre la estructura axonal. Los daños sobre la mielina se van a ver reflejados sobre la velocidad de conducción nerviosa y latencias, mientras que el daño axonal se verá reflejado en las amplitudes. Además, mediante los resultados de este estudio podemos identificar la localización anatómica del daño predominante en los pacientes con neuropatía diabética (27, 17).

3.12.- TÉCNICA PARA REALIZACIÓN DE LAS VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA: DEFINICIONES.

La técnica de estudio de la conducción de un nervio se denomina velocidad de conducción nerviosa, electroneurograma o electroneurografía (12).

Las técnicas para evaluar las fibras motoras se denominan velocidades de conducción motora el potencial generado por el estímulo para los nervios motores se denomina potencial de acción muscular compuesto (PAMC). Para evaluar las fibras sensitivas las técnicas se denominan velocidades de conducción sensitiva y el potencial generado por esta técnica se denomina potencial de acción sensitivo nervioso (PASN) (12).

La velocidad de conducción se encuentra entre 40 y 65 metros por segundo. Los valores varían en función al nervio estudiado. Los nervios en las extremidades superiores tienen velocidades discretamente superiores que los de extremidades inferiores. La velocidad de conducción motora se expresa en metros por segundo, se obtiene estimulando dos puntos, proximal y distal y se verá reflejada como la velocidad calculada para el segmento del nervio delimitado por los dos puntos estudiados. El valor viene dado por la velocidad de las fibras motoras más rápidas del nervio, fibras mielinizadas grandes tipo A. La velocidad de conducción sensitiva es un poco más rápida que la motora se obtiene estimulando solo un punto, mide las fibras mielinizadas más gruesas. Las alteraciones desmielinizantes provocan en ambos casos grandes alteraciones en la conducción del nervio (12).

La amplitud de la respuesta guarda relación con el número de fibras activadas por la estimulación, es del orden de milivoltios y varía en función del nervio y el músculo estimulados. Para los nervios motores se mide desde la línea de base al

pico máximo negativo desde o desde el pico máximo negativo. Informa del número de axones estimulados, así como de la cantidad de fibras musculares inervadas. En los nervios motores existe un valor proximal y uno distal debido a los dos estímulos que se dan, si existe una diferencia de amplitud entre el valor proximal y distal mayor del 50% (distal de mayor amplitud que el proximal) indica que existe un bloqueo de conducción del nervio. La amplitud en los nervios sensitivos se puede medir desde la línea de base al pico y de manera indirecta informa del número de axones activos en los nervios sensitivos se estimula un solo punto (12).

La latencia es el tiempo que transcurre desde que se aplica el estímulo y se obtiene la respuesta y se mide en milisegundos. Se verá condicionada por la distancia entre el estímulo y el punto de registro, refleja la velocidad de conducción de las fibras nerviosas más rápidas. Para los potenciales motores se mide al inicio de la respuesta y para los potenciales sensoriales al pico máximo de la respuesta (12).

Potencial de acción muscular compuesto para los nervios motores

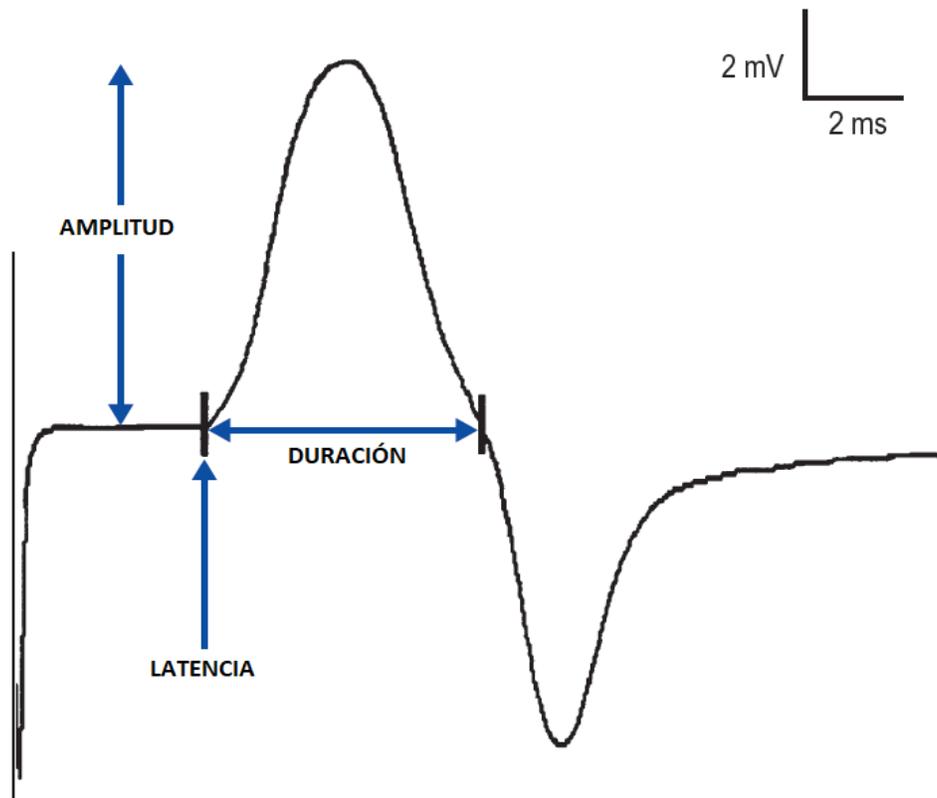


Figura 2: En la presente figura se ilustra el potencial de acción en el cual se puede apreciar la amplitud y la latencia para nervios motores medida desde el inicio del potencial hasta el término del mismo. *Modificado: Preston 2013. Elsevier Saunders*

Potencial de acción para nervios sensitivos

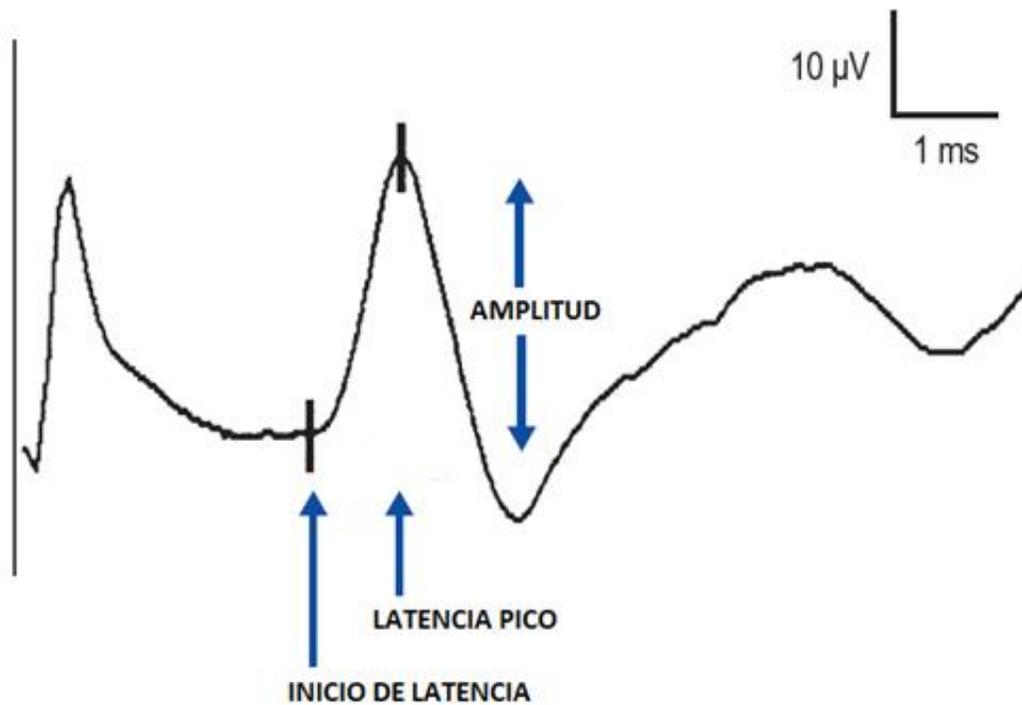


Figura 3: En la presente figura se ilustra el potencial de acción en el cual se puede apreciar la amplitud y la latencia para nervios sensitivos medida desde el inicio del potencial hasta el pico del mismo.
Modificado: Preston 2013. Elsevier Saunders

3.13.- TÉCNICA DE REGISTRO.

En el estudio de los nervios sensitivos se evalúan las fibras para la técnica de registro se debe tener en mente para la estimulación que la mayoría de las respuestas sensoriales son muy pequeñas (usualmente en el rango de 1 a 50 μV), la ganancia generalmente se establece en 10 a 20 μV por división. Un par de electrodos de grabación los cuales pueden ser como en el caso que se ilustra electrodos de anillos referidos como (G1 y G2) se colocan en línea sobre el nervio que se estudia, en un inter electrodo distancia de 2,5 a 4 cm, con el electrodo activo (G1) situado más cerca del estimulador, el estímulo se realiza a 14 cm del electrodo activo en el trayecto anatómico del nervio evaluado dirigiendo el cátodo hacia el electrodo de registro G1, se debe colocar una tierra que puede ir en la palma o dorso de la mano. Para la realización del estímulo se requiere un pulso de 100 a 200 ms de duración y una corriente de estímulo en un rango de 5 a 30 mA para lograr una estimulación supra umbral, normalmente en el estimulador se producen en incrementos de 3 a 5 mA, hasta que se maximiza el potencial sensorial registrado. Para cada uno de los nervios sensitivos estimulado, se evalúa la latencia de pico, la duración y la amplitud (28).

Técnica de registro para el nervio mediano sensitivo

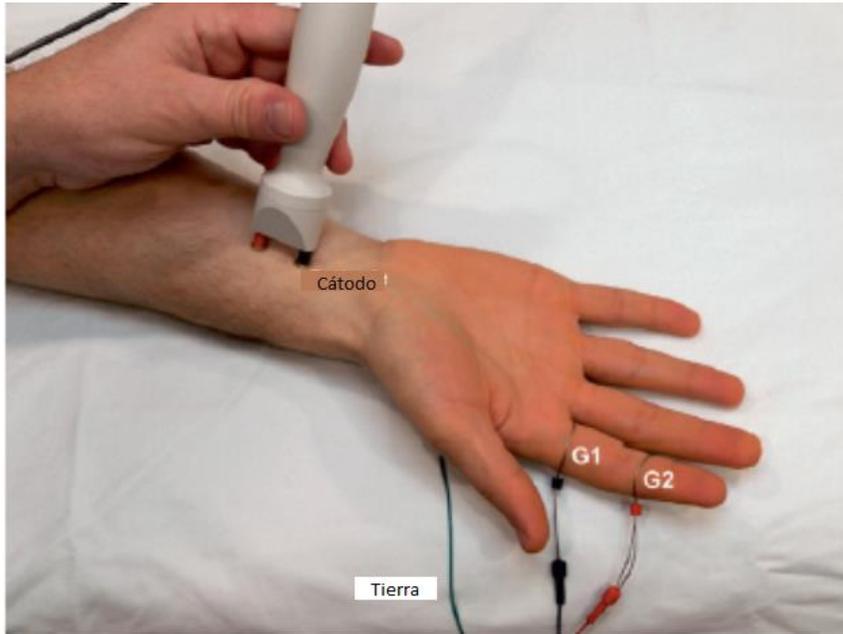


Figura 4: En esta imagen se puede apreciar la técnica de registro para nervio mediano sensitivo se pueden ver los electrodos de anillo G1 (electrodo de registro) G2 (electrodo de referencia), en este ejemplo el electrodo de tierra se encuentra colocado sobre el dorso de la mano, el estimulador se encuentra colocado a 14 cm del electrodo G1 sobre el trayecto del nervio mediano con una estimulación catódica dirigida al mismo.

Modificado: Preston 2013. Elsevier Saunders

En el registro de los nervios motores las respuestas de los motores típicamente están en el intervalo de varios milivoltios (mV), en oposición a nervio sensorial que está en el rango de microvoltios (μ V). Para estudios de conducción motora, la ganancia se fija generalmente en 2 a 5 mV por división. Los electrodos de grabación se colocan sobre el músculo de interés. En general, el montaje del vientre-tendón se utiliza. El electrodo de registro activo (G1) de grabación se coloca en el centro del vientre muscular (sobre la placa motora) y el electrodo (G2) referencia se coloca distalmente, sobre el tendón al músculo. El estimulador se coloca entonces sobre el nervio que suministra el músculo, con el cátodo colocado más cercano al electrodo de grabación a una distancia de 7 cm para el estímulo

distal y para el proximal sobre el trayecto del nervio a nivel de la siguiente articulación en general para todos los nervios, registrando la distancia entre los dos puntos de estímulo proximal y distal para la realización del cálculo de la velocidad de conducción. En el estimulador (el cátodo) debe dirigirse al electrodo de registro. La duración del impulso eléctrico normalmente se ajusta a 200 ms. La mayoría de los nervios normales requieren una corriente en el rango de 30 a 50 mA para lograr una estimulación supra máxima, usualmente los incrementos se hacen de 5 a 10 mA, hasta obtener el potencial de acción una vez alcanzado se utiliza este valor para evaluar el resto de los nervios motores (28).

Técnica de registro para el nervio mediano motor a nivel distal

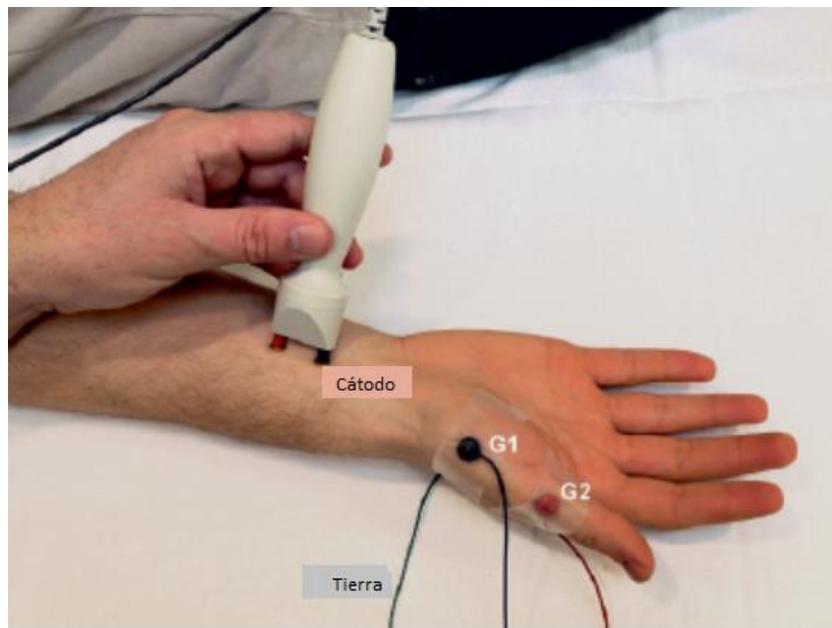


Figura 5: En esta imagen se aprecia la técnica de colocación para evaluar el nervio motor mediano a nivel distal (G1) electrodo de registro sobre el vientre del músculo abductor pollicis brevis (G2 referencia), tierra sobre el dorso de la mano y el estimulador con el cátodo dirigido al electrodo de registro a 7 cm sobre el trayecto del nervio mediano.
Modificado: Preston 2013. Elsevier Saunders

Técnica de registro para el nervio mediano motor a nivel proximal

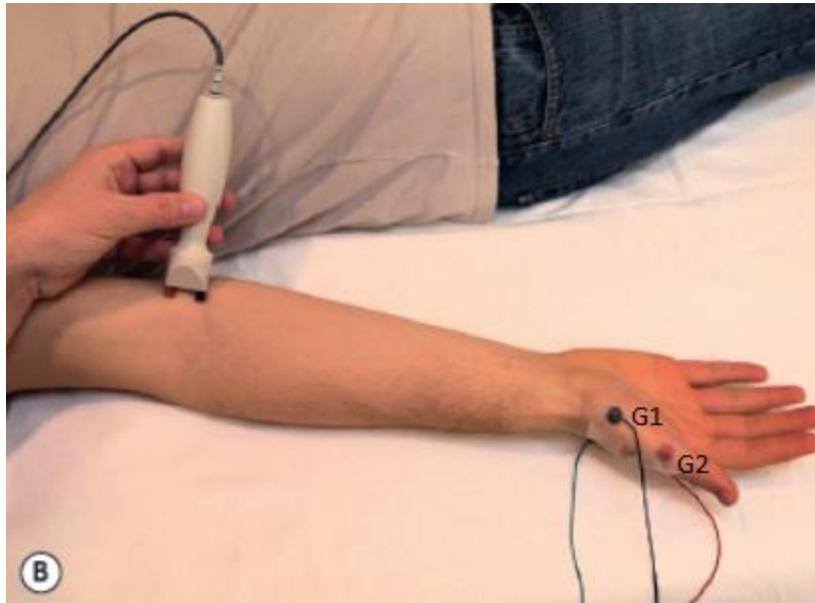


Figura 6: En esta imagen se aprecia la técnica de colocación para evaluar el nervio motor mediano a nivel proximal donde (G1) electrodo de registro, (G2 referencia), y el estimulador se encuentra con el cátodo dirigido al electrodo de registro a nivel de la fosa antecubital y tierra sobre el dorso de la mano.
Modificado: Preston 2013. Elsevier Saunders

4.- JUSTIFICACIÓN.

4.1.- MAGNITUD.

La neuropatía diabética es una complicación importante de la DT1. En la población pediátrica suele ser subclínica, predomina en los adolescentes durante la infancia, y puede causar deterioro significativo con su progresión hasta la edad adulta. Los estudios de VCN proporcionan una mejor sensibilidad para la neuropatía subclínica y son el estándar de oro.

Las VCN nos permiten identificar el tipo de daño sobre el segmento nervioso que se pueden presentar en los pacientes con DT1. Estos son de dos tipos sobre mielinización o sobre la estructura axonal, los cuales se ven reflejados en la velocidad de conducción nerviosa y las latencias en el primer caso, y en el segundo en las amplitudes. Los tipos de nervios que se pueden evaluar mediante VCN son de tipo sensitivos y motores. Además, mediante los resultados de este estudio podemos identificar la localización anatómica del daño predominante en los pacientes pediátricos con neuropatía diabética.

No existen pautas para el seguimiento y derivación de esta complicación en el paciente pediátrico, las velocidades de conducción nos permiten detectar el problema antes de que se manifestó clínicamente y permitir con ello la implementación de estrategias para evitar la progresión, así como pautas de seguimiento y detección temprana para evitar el daño irreversible.

4.2.- TRASCENDENCIA.

Existe una incertidumbre considerable en cuanto a la forma de presentación y los patrones de daño en la neuropatía diabética en la población pediátrica, por lo que se la realización de un estudio como el presente contribuye a la identificación del daño, la evolución y a la comprensión de esta complicación en los pacientes pediátricos. Así como favorecer el crear pautas para el seguimiento y tratamiento de pacientes pediátricos con neuropatía diabética subclínica.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los patrones de daño en la neuropatía diabética subclínica diagnosticada mediante velocidades de conducción nerviosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1?

6.- OBJETIVOS.

6.1.- OBJETIVO GENERAL.

- Describir los patrones de daño en la neuropatía diabética subclínica diagnosticada mediante velocidades de conducción nerviosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

6.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar qué tipo de daño predominó sobre el nervio; axonal, desmielinizante o ambos.
- Identificar el tipo de nervio que fue el más afectado; sensitivo, motor o mixto.
- Identificar cuál fue el nervio más afectado.
- Identificar cuál fue la distribución que predominó simétrica o asimétrica.
- Determinar si predominó la mononeuropatía o la polineuropatía.

Nota: Para cada uno de los objetivos específicos precedentes se evaluó en pacientes con neuropatía diabética subclínica diagnóstico que se estableció mediante VCN en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

7.- HIPÓTESIS.

Por tratarse de un diseño de estudio descriptivo no requirió hipótesis.

8.- MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1.- TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo.

8.2.- LUGAR EN QUE SE REALIZÓ.

Servicio de Neurofisiología Clínica; Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund". Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

8.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Estadística descriptiva; se calcularon medias, porcentajes para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS IBM para Windows versión 20.

9.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población que se incluyó en el presente estudio fueron los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 referidos por el Servicio de Endocrinología de este Hospital de Pediatría y de las unidades referencia correspondientes al Servicio de Neurofisiología Clínica. Los cuales acudieron al servicio de neurofisiología como parte del abordaje clínico del diagnóstico de base de diabetes tipo 1, en los que se detectó neuropatía diabética subclínica mediante el estudio de velocidades de conducción nerviosa, por el personal de este servicio los cuales son Neurofisiólogos Clínicos certificados.

10.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.

En el presente estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 y neuropatía diabética subclínica, en seguimiento por endocrinología pediátrica que contaban con VCN realizadas en esta unidad de junio del 2016 a junio del 2017 en los que se estableció el diagnóstico de neuropatía diabética. Por lo que el muestreo se realizó de forma probabilística, por conveniencia e incluyó un total de 74 pacientes en el presente estudio.

11.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

11.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 en los que se estableció el diagnóstico de neuropatía diabética subclínica mediante VCN del periodo de junio del 2016 a junio del 2017.

Debido a la forma de selección de la población no hubo criterios de eliminación o de exclusión.

12.- TABLA DE VARIABLES.

VARIABLES INDIRECTAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad del paciente al momento del estudio	Cuantitativa discontinua	Años
Sexo	Rol socialmente constituido de comportamiento, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Genero del paciente masculino o femenino	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Latencia	Tiempo que tarda en registrarse el potencial de acción desde que se da el estímulo.	Se tomó de manera individual el valor de latencia registrando tanto sensitivos y motores evaluados.	Cuantitativa continua	Milisegundos.
Amplitud	Es la altura potencial de acción, y refleja el número de axones que tiene. Los nervios motores se miden en milivoltios (un voltio entre mil), los nervios sensitivos se miden microvoltios (un voltio entre un millón).	Se tomó de manera individual el valor de amplitud proximal y distal, para nervios motores. Para nervios sensitivos amplitud distal.	Cuantitativa continua	Milivoltios Microvoltios
Velocidad de conducción nerviosa	Es una característica de la transmisión nerviosa, normalmente oscila entre 50 y 60 metros /segundo. Se mide estimulando el nervio en dos sitios separados por una distancia conocida, obteniendo la diferencia de tiempos en la aparición del potencial de acción, y calculando la velocidad con la fórmula $velocidad = \frac{espacio}{tiempo}$.	Se tomó en cuenta el valor obtenido mediante el estímulo en dos puntos con la fórmula establecida.	Cuantitativa continua	Metros por segundo
Bloqueo	Se observa cuando en un determinado punto de estimulación disminuye bruscamente la amplitud del potencial de acción. Significa que en esa zona	Se definió como la presencia o ausencia de bloqueo en alguno de los nervios tanto sensitivo o motor. Tomando en cuenta la diferencia entre el valor de	Cualitativa dicotómica	Si No

	se encuentra una lesión en el mismo.	amplitud distal y proximal para los nervios motores.		
Dispersión	Es la duración del potencial de acción. Se mide en milisegundos. Cuando hay desmielinización se encuentra aumentada. Los valores de normalidad son de 5-6 ms un valor mayor a este se considera dispersión.	Se definió como la presencia de anomalía definiéndose si como que el valor está disperso y no como que se encuentra dentro de normalidad.	Cualitativa dicotómica	Si No
VARIABLES DIRECTAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Tipo de daño en el nervio	Daño producido en el nervio o nervios afectados como traducción de las alteraciones reflejadas en los estudios de conducción nerviosa.	Esta variable incluyó tres categorías, daño axonal puro que se veía reflejado en las amplitudes de los potenciales, desmielinizante puro reflejado en el incremento de las latencias y de la velocidad de conducción y mixto cuando se presentaron los dos tipos de daño.	Cualitativa nominal	Axonal Desmielinizante Mixto
Tipo de nervio afectado (para nervios mixtos la afectación se evaluó por separado)	Tipo de nervio o nervios en que se presentó el daño ya fuera motor, sensitivo o ambos.	Esta variable se clasificó en tres tipos, sensitivos y motores puros. En el caso de estar afectados ambos tipos de nervios se clasificó en la categoría de ambos.	Cualitativa nominal	Sensitivo Motor Ambos
Nervio más afectado	Se refiere al nervio que se concluyó como el más afectado de acuerdo con el reporte de VCN.	Esta variable incluyó los 5 nervios evaluados en las VCN y se estableció de acuerdo al reporte de las VCN cuál fue el más afectado.	Cualitativa nominal	Sural Peroneo Tibial Cubital Mediano
Distribución predominante	Es el análisis global que se realizó a nivel de los nervios identificando el predominio del daño sobre alguna región anatómica y comparando lado a lado los resultados.	En esta variable se utilizó para localizar el daño con el objetivo de identificar si el patrón de daño era simétrico o asimétrico al comparar lado a lado los nervios afectados.	Cualitativa dicotómica	Simétrica Asimétrica
Tipo de neuropatía presente	Es el diagnóstico final integrado de acuerdo a los criterios de ADA 2017 para neuropatía diabética.	Para esta variable se tomó en cuenta el reporte diagnóstico final de afectación concluido para el estudio por parte del servicio de neurofisiología.	Cualitativa nominal	Polineuropatía Mononeuropatía Radiculopatía Polirradiculopatía

13.- TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- Previa autorización del protocolo por el Comité de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN del IMSS con el número de registro **R-2017-3603-61**.
- Se realizó una revisión de reportes de estudios de velocidades de conducción nerviosa realizados en el periodo y se tomaron aquellos pacientes DT1 y a los que se les estableció el diagnóstico de neuropatía subclínica.

14.- CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO.

Este estudio se clasifico como investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Título Segundo “De lo los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, capítulo primero, artículo 17, párrafo 3. Puesto que se revisaron solamente expedientes del servicio.

14.1.- CONFIDENCIALIDAD.

Mantener la confidencialidad de cada participante de nuestro estudio de investigación fue fundamental, por lo que asigno un número de folio a cada participante. Se capturó la información de acuerdo al número de folio asignado y no se utilizó su nombre, la información obtenida de los pacientes se guardó en un sitio al que sólo los investigadores tienen acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los pacientes.

15.- RECURSOS EMPLEADOS

Para la realización del presente estudio se utilizó el equipo Cadwell Sierra Wave de cuatro canales en el servicio de neurofisiología clínica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI, se evaluaron los registros obtenidos en este equipo, con el que se realizaron los estudios de VCN y en el cual se encontraron archivados los reportes de estudios realizados en el periodo del presente estudio.

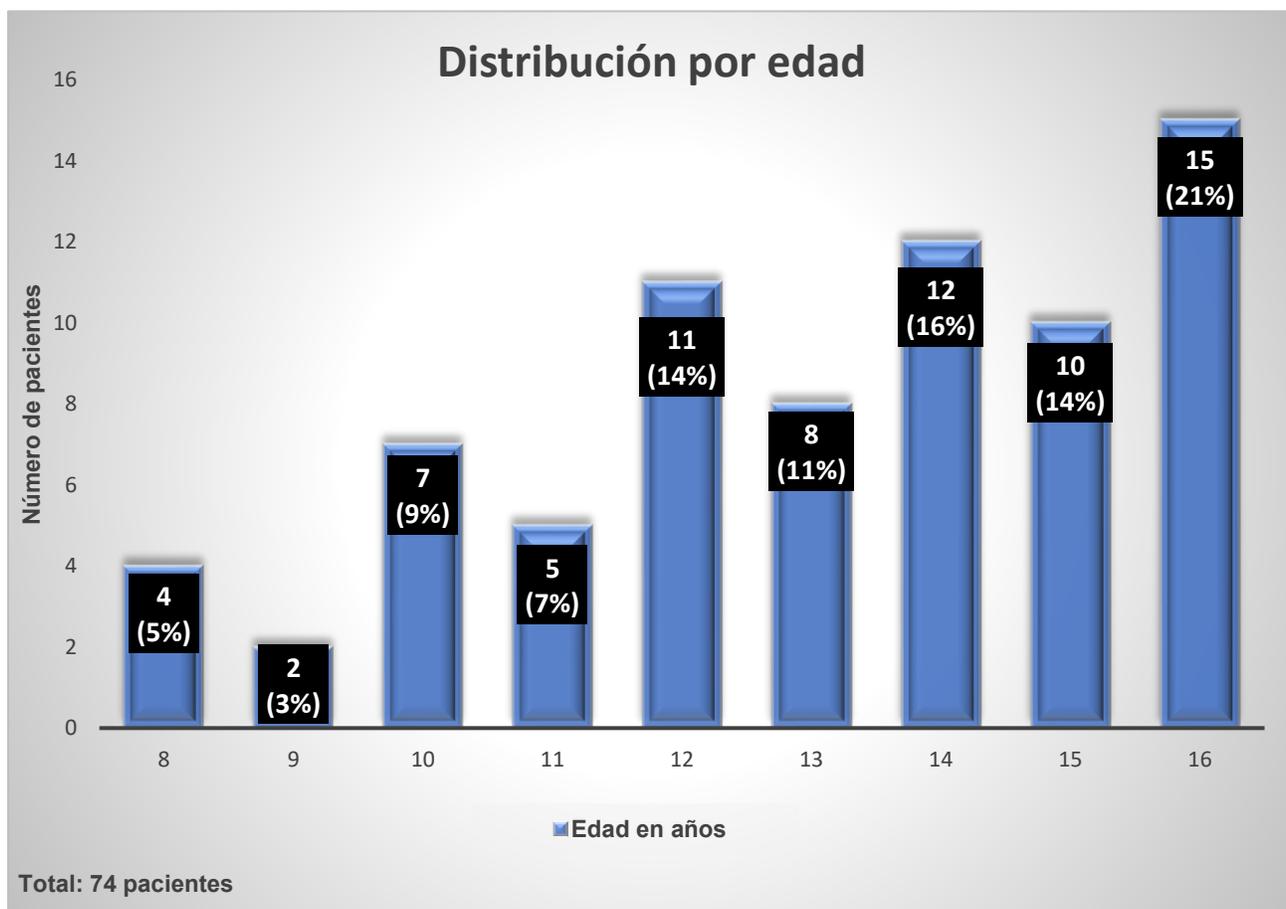
El personal que laboró en el servicio estuvo constituido por médicos neurofisiólogos certificados, los cuales cuentan con las competencias necesarias para la realización de estudios de neurofisiología clínica.

En lo que respecta a la realización de VCN es un estudio que se llevó a cabo en esta unidad a todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1, el cual se realizó en el servicio de Neurofisiología donde se cuenta con un respaldo de todos los estudios realizados en la unidad a la población de estudio. Se trata de un estudio retrospectivo, no se requirió financiamiento institucional o material externo para la realización del estudio. Los gastos menores fueron cubiertos por el equipo de investigación.

16.- RESULTADOS.

La población que se incluyó en el estudio estuvo constituida por 74 pacientes con diabetes tipo 1, con diagnóstico de neuropatía diabética subclínica mediante el estudio de VCN.

El rango de edad fue de 8 años a 16 años, la edad con mayor porcentaje fue la de dieciséis años con 21% (15 pacientes) de la población de estudio (Gráfica 1).



Gráfica 1. Rango de edad de los pacientes con neuropatía diabética subclínica.

El género que predominó en la población de estudio fue el femenino representó el 60% (44 pacientes) de la población, mientras el masculino correspondió al 40% (30 pacientes) (Gráfica 2).



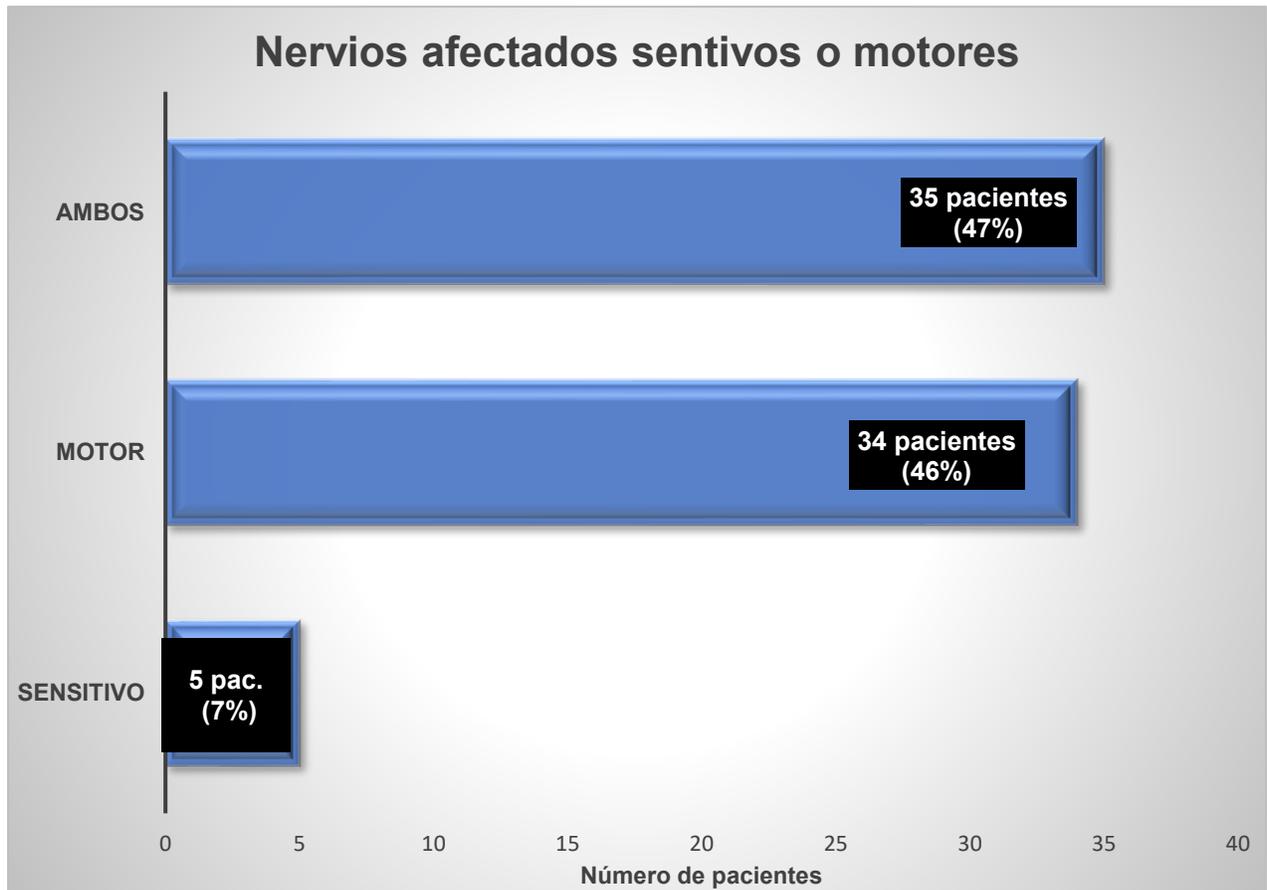
Gráfica 2.- Distribución por género de los pacientes con neuropatía diabética subclínica.

El predominio para afección sobre el nervio se encontró que fue mixto 42% (31 pacientes) axonal y desmielinizante, seguido del axonal puro con 38% (28 pacientes) y el desmielinizante puro 20% (15 pacientes) (Gráfica 3).



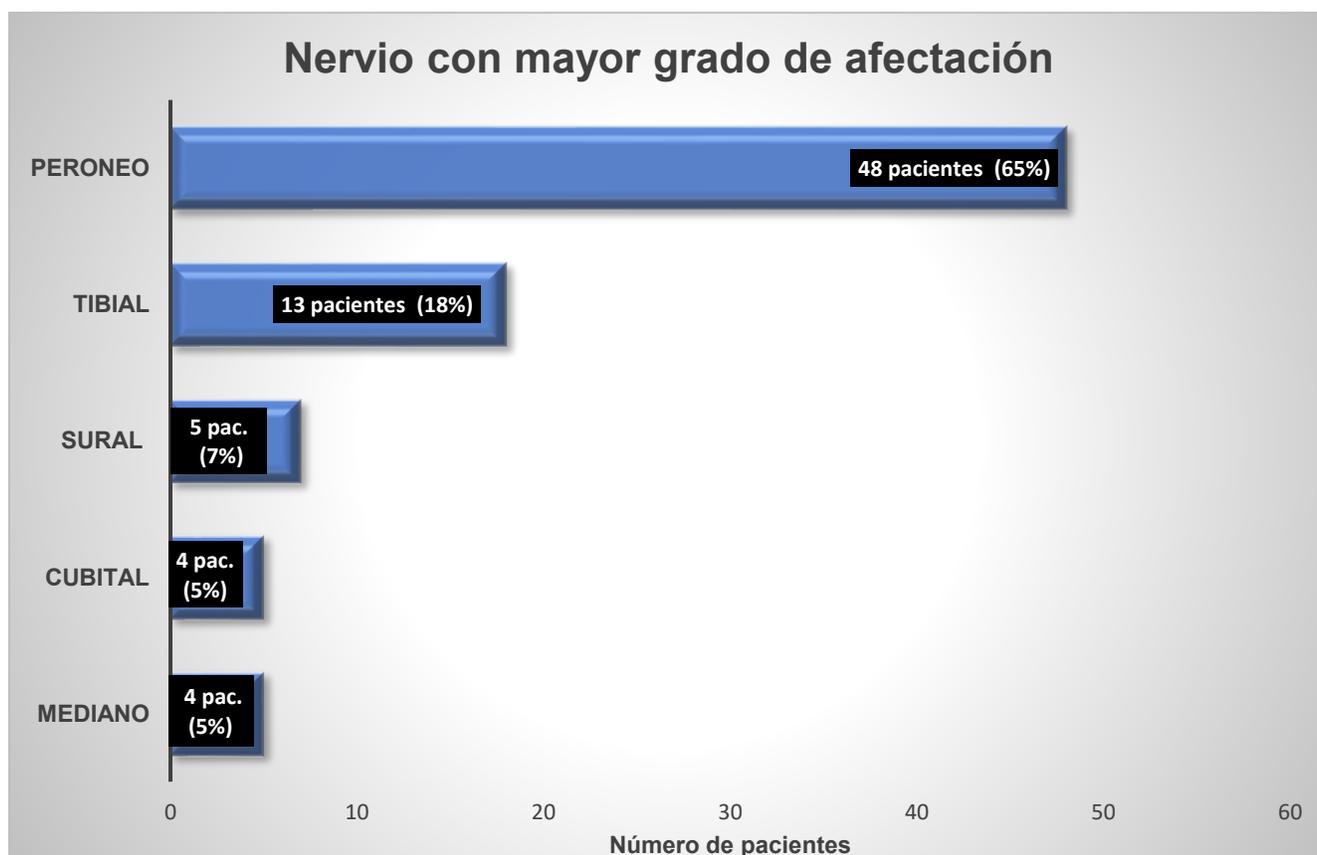
Gráfica 3.- Tipo de daño directo en el nervio con respecto a axonal, desmielinizante o mixto.

Se encontró en 35 pacientes la afección a nervios sensitivos y motores representando el 47%, seguido de daño puro a nervios motores en el 46% (35 pacientes), y el daño puro a nervios sensitivos en el 7% (5 pacientes) (Gráfica 4).



Gráfica 4.- Tipo de nervio afectado sensitivo o motor.

El nervio con mayor grado de afectación de acuerdo a lo determinado por el diagnóstico final del estudio de conducción nerviosa fue el peroneo con un 65% (48 pacientes), seguido de tibial en un 18% (13 pacientes); sural en un 7% (5 pacientes), mientras el cubital y mediano en un 5% (4 pacientes) cada uno (Gráfica 5).



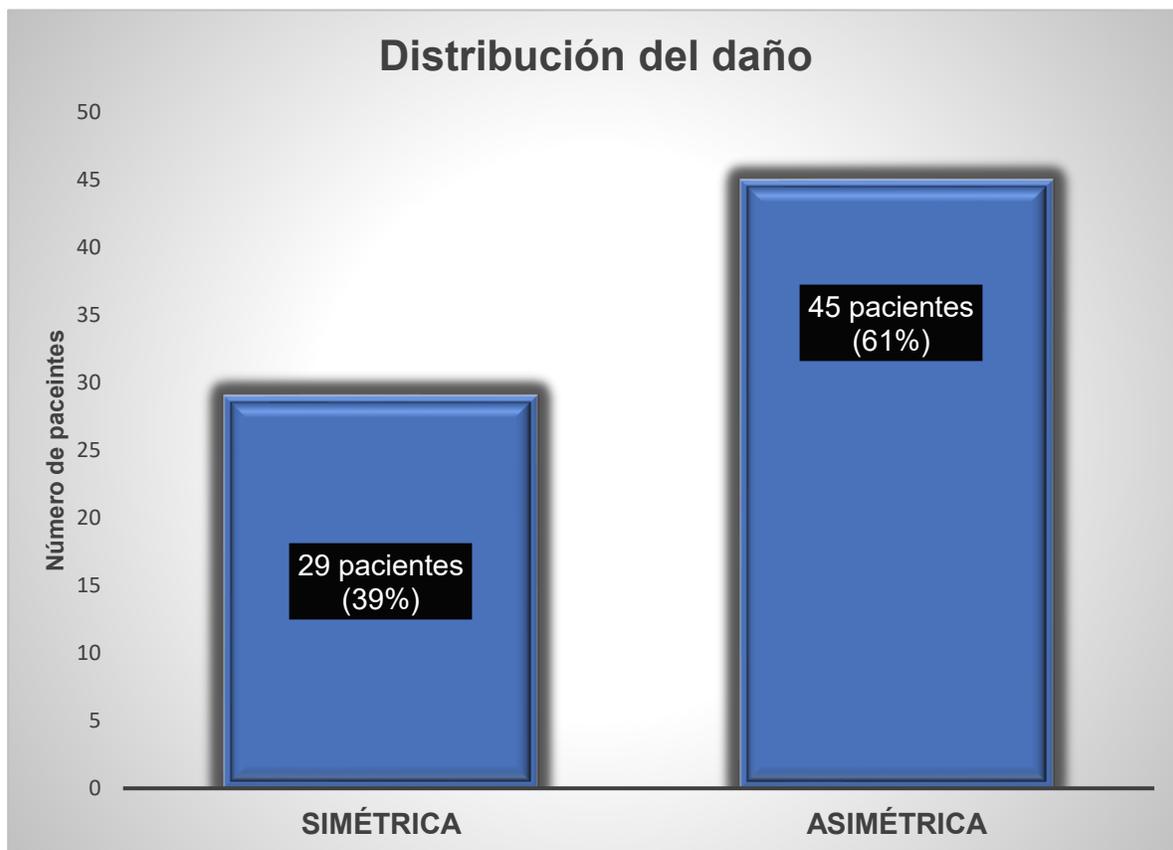
Gráfica 5.- Nervios con mayor grado de afectación.

Por región afectada se encontró que las cuatro extremidades estuvieron afectadas en un 39% (29 pacientes), miembros pélvicos bilateral 35% (26) pacientes), un patrón cruzado 10% (7 pacientes), miembro pélvico izquierdo en un 5% (4 pacientes), miembros pélvico derecho en el 4% (3 pacientes), miembros torácicos bilateral y hemicuerpo izquierdo en el 3% (2 pacientes) cada uno, miembro torácico derecho en 1% (1 paciente) (Tabla 1).

Tabla 1.- Región afectada por neuropatía diabética subclínica

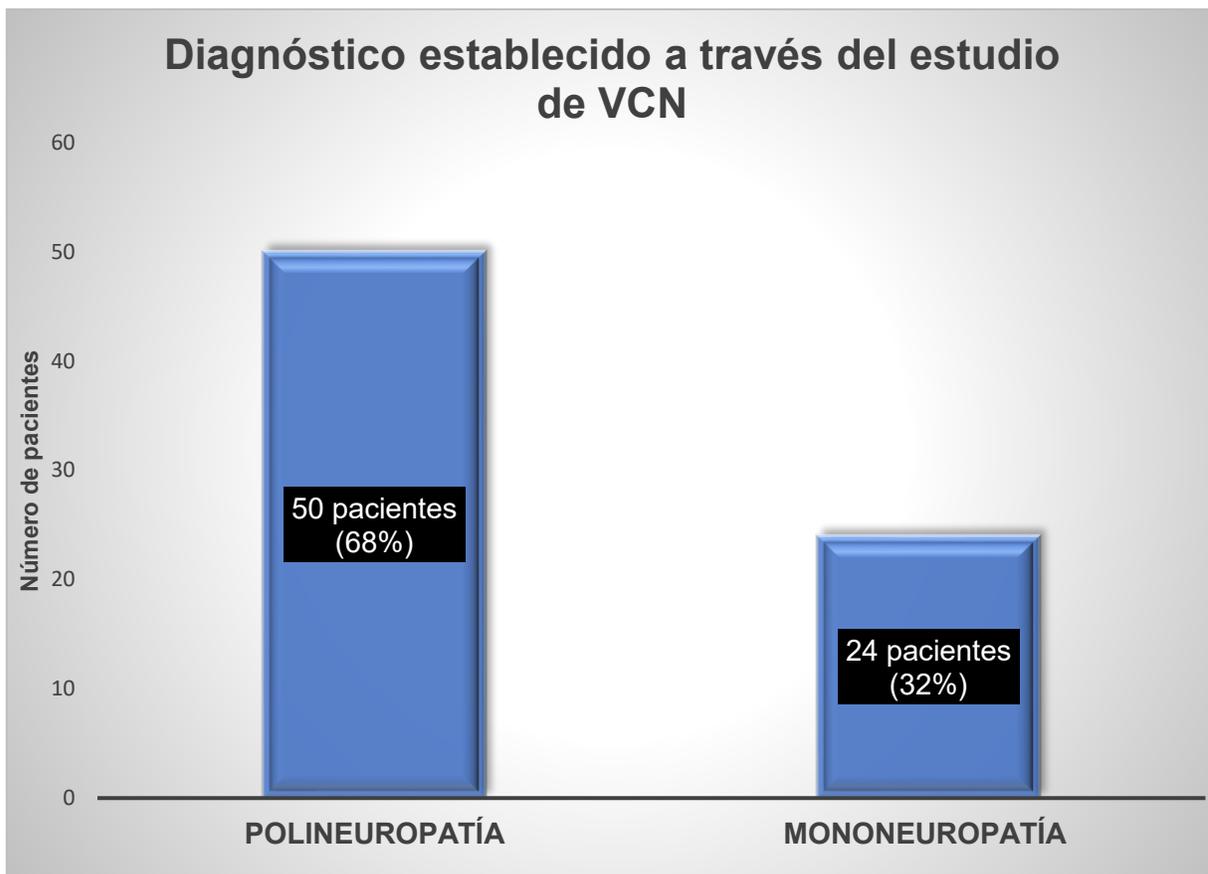
Región afectada por la neuropatía	n = 74	Porcentaje (%)
Miembros pélvicos bilateral	26	35%
Miembro pélvico izquierdo	4	5%
Miembro pélvico derecho	3	4%
Miembros torácicos bilateral	2	3%
Miembro torácico izquierdo	0	0%
Miembro torácico derecho	1	1%
Hemicuerpo izquierdo	2	3%
Hemicuerpo derecho	0	0%
Cuatro extremidades	29	39%
Patrón cruzado	7	10%
Total de pacientes	74	100%

Por distribución de daño se encontró patrón asimétrico en el 61% (45 pacientes) y patrón simétrico en el 39% (29 pacientes) (Gráfica 6).



Gráfica 6.- Distribución del daño.

El diagnóstico establecido mediante estudio de velocidades de conducción nerviosa fue de polineuropatía 68% (50 pacientes) y mononeuropatía en el 32% (24 pacientes) (Gráfica 7).



Gráfica 7. Diagnóstico establecido a través del estudio de VCN.

17.- DISCUSIÓN

El rango de edad de los pacientes con diabetes tipo 1 y neuropatía diabética subclínica fue de 8 a 16 años, con un predominio de la población adolescente, similar a los reportado en otros estudios (29). En lo que respecta al género se encontró un predominio en el sexo femenino coincidiendo con el estudio de Lee et al., y Toopchizabeh et al., a diferencia de lo reportado por Morten et al., donde en su revisión multicéntrica se encontró un predominio en el sexo masculino (30, 7, 31).

El tipo de daño que predominó sobre el nervio fue el daño mixto (tanto axonal como desmielinizante). En estudios previos reportó el predominio del daño axonal, aunque no se consideró la categoría mixta. Se encontró que los nervios de tipo motor fueron los más afectados coincidiendo con lo reportado en la mayoría de los estudios (7, 29, 31).

El nervio peroneo fue el nervio con mayor grado de afectación, lo que coincidió con lo reportado en la mayoría de los estudios (7, 29, 30, 31).

En lo que respecta a la distribución del daño el predominio en las extremidades inferiores coincidió con la localización anatómica de los nervios con mayor grado de afectación siendo el peroneo y el tibial los que se encontraron con mayor grado de afección.

Con respecto al patrón de afectación en nuestro estudio el patrón asimétrico fue el que predominó, a diferencia de los encontrado por otros estudios donde predominó el patrón simétrico (7, 30, 31).

La polineuropatía fue la que predominó lo que coincide con la mayoría de los estudios (7, 30, 31).

Es importante destacar con los presentes resultados que en etapas subclínicas de la neuropatía diabética en pacientes adolescentes con diabetes tipo 1, ya se encontraron patrones que coinciden con el desarrollo de complicaciones crónicas como la neuropatía diabética. Estos hallazgos nos obligan a tomar medidas con respecto al seguimiento y control más estrictos ante la evidencia de daño subclínico que corroboramos mediante los estudios de velocidades de conducción nerviosa. Es importante establecer pautas de control y seguimiento para prevenir las secuelas y la morbi-mortalidad de estos pacientes en etapas posteriores de la progresión de la enfermedad.

18.- CONCLUSIONES

En los pacientes, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y neuropatía diabética subclínica; a los que se les realizó el diagnóstico mediante velocidades de conducción nerviosa se encontraron los siguientes hallazgos:

La distribución más frecuente fue asimétrica, con afectación a las cuatro extremidades; alteración de los nervios mixtos sensitivos y motores. Con daño axonal y desmielinizante sobre el nervio.

Los nervios peroneos estuvieron particularmente dañados, aunque de forma asimétrica. Las alteraciones predominaron en el sexo femenino y se incrementaron con la edad y/o posiblemente con el tiempo de evolución. El diagnóstico integral de polineuropatía fue el más frecuente.

En forma sistemática;

1.- Predomino en el sexo femenino (60% vs 40%). Incremento progresivo con la edad y consecuentemente más en adolescentes que en escolares.

2.- Afección sobre el nervio fue desmielinizante y axonal representando (42%) seguida de daño axonal puro (38%) y solo desmielinizante (20%).

3.- El tipo de nervio más afectado fue mixto (sensitivos y motores) 47%, seguido de nervios motores puros 46% y sensitivos puros 7%.

4.- El nervio con mayor grado de afectación fue el peroneo (65%) seguido del tibial (18%), sural (7%), cubital (5%), y mediano (5%).

5.- La afección por región mostró predominio de las cuatro extremidades (39%), ambos miembros pélvicos (35%), patrón cruzado (10%), miembro pélvico

izquierdo (5%), miembro pélvico derecho (4%), hemicuerpo izquierdo (3%), ambos miembros torácicos (3%), miembro torácico derecho (1%).

6.- Por distribución del daño el patrón asimétrico fue más frecuente (61%) vs simétrico (39 %).

7.- Por frecuencia la polineuropatía constituyó el diagnóstico más frecuente (68%) vs mononeuropatía (32%).

19.- COMENTARIO

El presente estudio mostró que los pacientes de nuestra población presentaron compromiso a nivel nervioso en etapas tempranas. La detección de alteraciones en etapa temprana de la enfermedad resalta la importancia de realizar un seguimiento y control neurofisiológico de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, para prevenir que se presente un daño irreversible posteriormente.

Los resultados de nuestro estudio señalan la necesidad de pautas de seguimiento de la neuropatía subclínica, así como protocolos de estudio sistemáticos para la evaluación de la misma, apoyados en estudios neurofisiológicos como los son las VCN.

20.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes 2017". *Diabetes Care* 2017; 40 (1): S1-S2.
- 2.- Asenjo, S., Muzzo B.S., Pérez, M.V., Ugarte, P.F., y Willshaw, M.E. "Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente". *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (5): 534-541.
- 3.- Campuzano, M.G., y Latorre, S.G. "La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes". *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 211-241.
- 4.- The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Health Information Center. "Nerve Damage (Diabetic Neuropathies)". Fecha de búsqueda junio 2017 disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies>.
- 5.- Nelson D., Mah J.K., Adams C., Hui S., Crawford S., Darwish H., Stephure D., Pacaud D. "Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes". *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 305-310.
- 6.- Instituto Nacional de Salud Pública. "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados". Búsqueda realizada en julio 2017 Disponible en: http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
- 7.- Toopchizabeh, V., Shiva, S., Yousefzadeh, K.N., y Ghergherechi, R. "Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type I diabetes mellitus in Iran". *Saudi Med J* 2016; 37 (3): 299-303.
- 8.- Höliner I., Haslinger V., Lüschtg J., Müller G., Barbarini D.S., Fussengger J.,... Simma B. "Validity of the Neurological Examination in Diagnosing Diabetic Peripheral Neuropathy". *Pediatr Neurol* 2013; 49 (3): 171-177.
- 9.- Louraki M., Karayianni C., Kanaka-Gantenbein C., Katsalouli M., Karavanaki K. "Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes". *Diabetes & Metabolism* 2012; 38: 281-289.
- 10.- Douglas J.G., James D.F. "Anatomía macroscópica del cerebro". Neuroanatomía. Quinta Edición. *Wolters Kluwer Health* 2015; 1-23.

- 11.- Llanos L.F., Vilá J., Nuñez-Samper M. "Clinical symptoms and treatment of the foot and ankle nerve entrapment syndromes". *Foot and Ankle Surgery* 1999; 5 (4): 211-218.
- 12.- Iriarte F.J., González-Granda A.J. "Electroneurografía". Manual de Neurofisiología Clínica. Primera Edición. *Editorial Paramericana* 2013; 115-139.
- 13.- Olmos, R.P., Niklitschek, S., Olmos, I.R., Faúndez, A.T., Bozinovic, A.M., Niklitschek, A.I.,... Bravo, A.F. "Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética". *Rev Med Chile* 2012; 140: 1593-1605.
- 14.- Martínez-Conde, F.A., Paredes, F.C.M., y Zacarías, C.R. "Neuropatía diabética". *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2002; 5 (1-2): 7-23.
- 15.- Sytze V.D.P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. "Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms". *Eur J Pharmacol* 2013; 719: 180-186.
- 16.- American Diabetes Association. "Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments". *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
- 17.- Pedraza C.L. "Neuropatías diabéticas formas clínicas y diagnóstico". *Rev. Med. Clin. Condes - 2009*; 20 (5) 681-686.
- 18.- Bansal V., Kalita J., Misra U.K. "Diabetic neuropathy". *Review. Postgrad Med J* 2006; 82: 95-100.
- 19.- Zochodne D.W. "Diabetic polyneuropathy: an update". *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (5): 527-533.
- 20.- Unger J, Eliot C.B. "Recognition and management of diabetic neuropathy". *Prim Care Clin Office Pract* 2007; 34: 887-913.
- 21.- Riihimaa P.H., Suominen K., Tolonen U., Jäntti V., Knip M., Tapanainen P. "Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescents with type 1 diabetes". *Diabetes Care* 2001; 24(6):1087-1092.
- 22.- Moser J.T., Langdon D.R., Finkel R.S., Ratcliffe S.J., Foley L.R., Andrews-Rearson M.L., Murphy K.M., Lipman T.H. "The evaluation of peripheral neuropathy in youth with type 1 Diabetes". *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100 (1): 3-6
- 23.- Hirschfeld G., Von Glischinski M., Blankenburg M., Zernikow B., "Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review". *Pediatrics* 2014; 133 (5): 1324-1330.

- 24.- Young M.J., Veves A., Breddy J.L., Boulton A.J. "The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds". *Diabetes Care* 1994; 17: 557–560.
- 25.- Cruccu G., Anand P., Attal N., García-Larreta L., Haanpää M., Jorum E., Serra J., Jensen T.S. "EFNS guidelines on neuropathic pain Assessment". *Eur J Neurol*, 2004; 11: 153-162.
- 26.- Cornell R.S., Ducic I. "Painful diabetic neuropathy". *Clin Podiatr Med Surg*, 2008; 25: 347-360.
- 27.- Durval C.K., Rioko K.S. "Neuropatías Periféricas Dolorosas". *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61: 5: 351-360
- 28.- Preston D.C., Shapiro E.B. "Basic nerve conduction studies". *Electromyography Neuromuscular Disorders: Clinical–Electrophysiologic Correlations*. Third Edition. *Elsevier Saunders* 2013; 30-50.
- 29.- Uzun N, Uluduz D, Mikla S, Aydin A. "Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes mellitus". *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2006; 46:131-137.
- 30.- Lee S.S., Han H.S., 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: 521–528.
- 31.- Charles M., Soedamah-Muthu S.S., Tesfaye S., Fuller H.J., Arezzo J.C., Chaturvedi N., Witte D.R. "Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes". *Diabetes Care* 2010; 33: 2648–2653.

21.- ANEXOS.

21.1.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

MAR-ABR 2017	MAY-JUN 2017	JUL-AGO 2017	SEP-OCT 2017	NOV-DIC 2017	ENE-FEB 2018	MAR-ABR 2018
DISEÑO MARCO TEÓRICO						
	DISEÑO DE PROTOCOLO	DISEÑO DE PROTOCOLO				
		PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO				
			SOMETER PROTOCOLO A REVISIÓN			
			RECOLECCIÓN DE DATOS	RECOLECCIÓN DE DATOS		
			ANÁLISIS DE DATOS	ANÁLISIS DE DATOS	ANÁLISIS DE DATOS	
						PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

21.2.- HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

Clave del paciente: _____

Nombre: _____

Numero de afiliación: _____

Edad: _____ Sexo: Masculino _____ Femenino _____

DAÑO INDIVIDUAL A LOS NERVIOS				
Tipo de daño	Normal	Desmielinizante	Axonal	Mixto
<u>NERVIO MOTORES</u>				
<i>Mediano izquierdo</i>				
<i>Mediano derecho</i>				
<i>Cubital izquierdo</i>				
<i>Cubital derecho</i>				
<i>Peroneo izquierdo</i>				
<i>Peroneo derecho</i>				
<i>Tibial izquierdo</i>				
<i>Tibial derecho</i>				
SUMA DE LOS NERVIOS MOTORES				
<u>NERVIOS SENSITIVOS</u>				
<i>Mediano izquierdo</i>				
<i>Mediano derecho</i>				
<i>Cubital izquierdo</i>				
<i>Cubital derecho</i>				
<i>Sural izquierdo</i>				
<i>Sural derecho</i>				
SUMA DE LOS NERVIOS SENSITIVOS				
Suma total de nervios afectados: _____				
Conclusión de predominio de daño				
Nervio más afectado				

PREDOMINIO POR LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LOS NERVIOS AFECTADOS		
Región anatómica	Zona afectada	Simétrico o asimétrico
<i>Miembros inferiores bilateral</i>		
<i>Miembro pélvico izquierdo</i>		
<i>Miembro pélvico derecho</i>		
<i>Miembros superiores bilateral</i>		
<i>Miembro torácico izquierdo</i>		
<i>Miembro torácico derecho</i>		
<i>Hemicuerpo derecho</i>		
<i>Hemicuerpo izquierdo</i>		
<i>Cuatro extremidades</i>		
<i>Patrón cruzado</i>		